

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**İNSÜLİN DİRENCİNDE POLİNÖROPATİ VARLIĞININ
KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK
PARAMETRELERLE İNCELENMESİ**

Dr. Sümeyra KATIRCIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**KIRIKKALE
2016**

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

İNSÜLİN DİRENCİNDE POLİNÖROPATİ VARLIĞININ
KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK
PARAMETRELERLE İNCELENMESİ

Dr. Sümeyra KATIRCIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Müyesser OKUMUŞ

KIRIKKALE
2016

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Sümeyra KATIRCIOĞLU'nun **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/ 05 /2016

Doç. Dr. Müyesser OKUMUŞ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Esra Dilek Keskin
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.
Üye

Prof. Dr. Pınar Borman
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi içinde bilgi ve engin tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Sevim Orkun'a,
Yetişmemde önemli katkısı olan, öğretmekten yorulmayan, asistanı olmaktan onur duyduğum çok sevdiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gülümser Aydın'a,
Uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan bizlerle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman ve her konuda desteklerini esirgemeyen çok sevgili hocalarım Prof. Dr. Esra Dilek Keskin ve Prof. Dr. Gülten Karaca'ya
Tezimin hazırlanmasında değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan, uzmanlık eğitimim süresince bana yardım ve katkıları olan çok sevdiğim ve saydığım hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Müyesser Okumuş'a,
Birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Elem İnal, Yrd. Doç. Dr. Şahika Burcu Karaca ve Yrd. Doç. Dr. Turgut Kültür'e,
Birlikte çok şeyi paylaştığımız ve çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum şimdi uzman olan eski kıdemli asistanlarım Dr. Selma Gündüz, Dr. Özlem Kılıç, Dr. Yusuf Yıldırım, Dr. Kıvanç Katmerlikaya ve Dr. Fatih Mehmethan Paşaaazginosmanoğlu'na, birlikte geçirdiğimiz güzel zamanlar için sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Derya Tuba Bal, Dr. Seçil Yıkan Ataç, Dr. İbrahim Özdemir, Dr. Turan Sağlık, Dr. Hilal Gür, Dr. Muhammed Sami Çoban, Dr. Ayşe Nur Demirgöz, Dr. Hafsa Feyza Özer ve Dr. Hatice Ağır'a,
Ekip çalışmasının tadına vardığımız fizyoterapist, teknisyen, hemşire arkadaşlara ve tüm personele,
Beni yetiştirip büyüten her zaman ve her konuda karşılıksız destek ve fedakarlıklarıyla hep yanımda olan canım aileme,
Hayatıma girdiği ilk günden beri sonsuz sevgi ve desteği ile yanımda olan, varlığı yeten biricik eşim Dr. Mehmet Katırcıoğlu'na ve mutluluk sebebim, yaşam kaynağım canımız Azra'ma,
Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Dr. Sümeyra Katırcıoğlu

Mayıs 2016

ÖZET

Katırcıoğlu S., İnsülin direncinde polinöropati varlığının klinik ve elektrofizyolojik parametrelerle incelenmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.

Periferik polinöropati (PNP) genellikle uzun süreli tip II diyabetle ilişkilidir. Ancak nöropati bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ve hatta insülin direncinde de görülebilir. Bu çalışmada insülin direnci ile PNP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya prediyabeti olmayan 30 insülin dirençli hasta (grup 1), 30 prediyabetik hasta (bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olanlar, grup 2) ve 30 kontrol hastası dahil edildi. Prediyabet WHO kriterlerine göre belirlendi. İnsülin direnci HOMA-IR formülüyle hesaplandı. Nöropatik ağrı LANSS (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs), NSS (Neuropathy Symptom score) ve NDS (Neuropathy Disability Score) skalaları ile değerlendirildi. PNP ve diğer periferik nöropati tipleri; siniri ileti çalışmaları, SRAR(Sural/Radial sinir amplitüd oranı) ve sempatik cilt yanıtı gibi parametrelerin kullanıldığı elektrofizyolojik incelemelerle değerlendirildi. Gruplar arasında VKİ, cinsiyet, yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı açısından farklılık yoktu. PNP prevalansı grup 1 ve 2'de sırasıyla %3,3, %6,7 bulundu, 3. grupta PNP saptanmadı. PNP açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,355$). Grup 1 ve 3, LANSS, NDS ve NSS skorları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,428$, $p=0,592$, $p=0,638$, sırasıyla). Anormal ENMG bulguları açısından değerlendirildiğinde (Karpal tünel sendromu, sensörimotor-aksonal PNP vb.) ENMG anormalliği yüzdesi 1. Grupta 3. gruptan yüksek (%26,6, %13,3) olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,33$). Sağ el, sol el, sağ ayak ve sol ayak sempatik cilt yanıtları değerlendirildiğinde grup 1 ve grup 3 arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,009$, $p=0,003$, $p=0,030$, $p=0,019$). Grup 1 ve 3 arasında sol SRAR oranı açısından farklılık tespit edildi ($p=0,03$).

Çalışmamızda insülin direnci olan grupta periferik polinöropati sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. Bu bulgular insülin direncinin periferik polinöropati gelişiminde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. Fakat hasta sayısının daha fazla olduğu geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnsülin direnci, polinöropati, LANSS, NDS, NSS, metabolik sendrom.



ABSTRACT

Katircioğlu S., Assessment of the presence of polyneuropathy in the insulin resistance by clinical and electrophysiological parameters, University of KIRIKKALE, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Master of Thesis, KIRIKKALE, 2015.

Peripheral polyneuropathy (PNP) is often an associated feature with long-standing type II diabetes mellitus. Neuropathy may occur even in subjects with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose (prediabetes) and also insuline resistance. In our study we aimed to evaluate the relationship between insulin resistance and PNP. The study was conducted on 30 subjects with insuline resistance without prediabetes (Group 1), 30 subjects with prediabetes (impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose, Group 2), and 30 controls (Group 3). Prediabetes was defined using World Health Organization (WHO) criteria. Insuline resistance was defined using HOMA-IR formulation. Neuropathic pain was evaluated by LANSS (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs), NSS (Neuropathy Symptom Score) and NDS (Neuropathy Disability Score) scales. PNP and other peripheral neuropathy subtypes were evaluated by electrophysiological evaluation using various parameters including nerve conduction studies, SRAR (Sural/radial nerve amplitude ratio) and sympathetic skin response. There were no significant differences between Group 1, 2 and 3 in the following variables: Body mass index, gender, age, sistolic and diastolic blood pressure. The results showed that the prevalence of PNP in Group 1 and 2 was 3.3%, 6.7%, respectively, PNP was not observed in group 3. There were no statistically significant difference between the groups in PNP frequency ($p=0.355$). There were no significant differences between Group 1 and 3 in LANSS, NDS, and NSS scales ($p=0.428$, $p=0.592$, $p=0.638$ respectively). In the evaluation of abnormal ENMG findings (carpal tunnel syndrome, sensory motor-axonal PNP i.e.), the percentage of ENMG abnormalities were higher in group 1 than group 3 (26.6% vs 13.3%, respectively) although this difference did not reach statistical significance

($p=0.33$). In the right and left hand, right and left foot sympathetic skin response latencies, there were significant differences in group 1 and 3 ($p=0.009$, $p=0.003$, $p=0.030$, $p=0.019$, respectively). In the left SRAR ratio, there were differences in group 1 and 3 ($p=0.03$). Our study show that the frequency of PNP is slightly higher in individuals with insulin resistance than control group but this difference did not reach statistical significance. This findings suggest that insulin resistance might play an important role in the development of peripheral polyneuropathy. More extensive studies with larger cohort are needed.

Key words: Insuline resistance, polyneuropathy, LANSS, NDS, NSS, metabolic syndrome

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	xi
TABLO LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji ve Temel Sınıflama	3
2.3. Tanı ve Sınıflandırma	4
2.4. Tip I Diyabet	8
2.5. Tip II Diyabet	9
2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	11
2.7. Diğer Diyabet Tipleri	11
2.8. Prediyabet	15
2.8.1. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)	15
2.8.2. İnsülin Direnci	16
2.8.2.1. İnsülin direnci tanımı ve ölçümü	17
2.8.2.2. İnsülin direnci kliniği	19
2.8.3. Metabolik Sendrom	20
2.8.3.1. Metabolik sendrom epidemiyolojisi	21
2.8.3.2. Metabolik sendrom etyopatogenezi	21
2.8.4. Diyabete Bağlı Komplikasyonlar	22
2.8.4.1. Diyabetik nöropati	22
2.8.4.1.1. Diyabetik nöropati epidemiyolojisi	24
2.8.4.1.2. Diyabetik nöropati sınıflaması	24
2.8.4.1.3. Diyabetik polinöropati kliniği ve tanısı	25
2.8.5. Prediyabet ve Nöropati	26

2.8.6. İnsülin Direnci ve Nöropati.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması ve Veri Kayıtları	28
3.2. Araştırmanın Tipi.....	29
3.3. Çalışma Yöntemi.....	29
3.4. Araştırmada Kullanılan Testler ve Ölçekler	30
3.4.1. LANSS Ağrı Skalası	30
3.4.2. Nöropati Semptom Skoru	30
3.4.3. Nöropati Dizabilite Skoru	30
3.4.4. Elektrofizyolojik İncelemeler	31
3.4.4.1. Sinir ileti çalışmaları	31
3.4.4.2. SRAR ve sempatik deri yanıtının değerlendirilmesi .	32
3.5. İstatistiksel Analizler.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

DM	Diyabetes Mellitus
EMG	Elektromyografi
ENMG	Elektronöromyografi
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
SİÇ	Sinir İleti Çalışması
ADA	Amerikan Diyabet Derneği
SRAR	Sural/Radial DSAP oranı
AGE	İleri glukolizasyon ürünleri
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
LANSS	Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs
NDS	Nöropati Disabilite Skoru
NSS	Nöropati Semptom Skoru
DSAP	Duysal sinir aksiyon potansiyeli
BKAP	Birleşik kas aksiyon potansiyeli

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Diyabet tanısında ADA kriterleri.....	5
Tablo 2.2.	ADA tarafından bildirilen Diyabet için riskin yüksek olduğu (prediyabet) kategoriler	6
Tablo 2.3.	Diyabetes Mellitusun etyolojik nedenlere göre sınıflandırması ..	7
Tablo 2.4.	GDM tanısında 100 gr OGTT için tanı kriterleri.....	10
Tablo 2.5.	Farklı pankreas hastalıklarında Diyabetes Mellitus sıklığı.....	12
Tablo 2.6.	Glukoz toleransını bozan veya diyabete neden olabilen ilaçlar	13
Tablo 2.7.	İnsülin direnci nedenleri	16
Tablo 2.8.	İnsülin direncinin klinik semptomları	18
Tablo 2.9.	Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	19
Tablo 4.1.	Grupların yaş, bel çevresi, VKİ, tansiyon ortalamaları	33
Tablo 4.2.	Gruplarda bel çevresi ortalamalarının ikili karşılaştırmaları.....	34
Tablo 4.3.	Gruplarda VKİ ortalamalarının ikili karşılaştırmaları	34
Tablo 4.4.	Grupların AKG, açlık insülin ve HOMA-IR ortalamaları.....	35
Tablo 4.5.	Gruplarda AKG ortalamalarının ikili karşılaştırmaları	35
Tablo 4.6.	Gruplarda açlık insülin ortalamalarının ikili karşılaştırmaları	35
Tablo 4.7.	Gruplarda HOMA-IR ortalamalarının ikili karşılaştırmaları	36
Tablo 4.8.	Metabolik sendrom varlığı açısından grupların karşılaştırılması	36
Tablo 4.9.	LANSS, NSS, NDS açısından grupların karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.10.	Grupların LANSS Ağrı, NSS ve NDS ortalamaları	38
Tablo 4.11.	Gruplarda LANSS Ağrı skalası ortalamalarının ikili karşılaştırmaları	38
Tablo 4.12.	Gruplarda NSS ortalamalarının ikili karşılaştırmaları	39
Tablo 4.13.	Gruplarda NDS ortalamalarının ikili karşılaştırmaları	39
Tablo 4.14.	ENMG anormalliği açısından grupların karşılaştırılması	40
Tablo 4.15.	ENMG anormalliği açısından grupların ikişerli karşılaştırılması	40
Tablo 4.16.	ENMG anormalliği açısından grupların ikişerli karşılaştırılması	40
Tablo 4.17.	ENMG anormalliği açısından grupların ikişerli karşılaştırılması	41
Tablo 4.18.	Grupların ENMG incelemesi sonrası aldıkları tanılar	41
Tablo 4.19.	PNP varlığı açısından grupların karşılaştırılması	42

Tablo 4.20. ENMG anormalliği olan ve olmayan hastaların VKİ, AKG, Açlık İnsülin ve HOMA-IR skoru ortalamaları.....	42
Tablo 4.21. ENMG anormalliği olan ve olmayan hastaların metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırması	43
Tablo 4.22. ENMG anormalliği olan ve olmayan hastaların LANSS, NDS ve NSS skoru ortalamaları.....	43
Tablo 4.23. Grupların duysal sinir ileti çalışmaları parametreleri yönünden ortalamaları	45
Tablo 4.24. Grupların üst ekstremitte motor sinir ileti çalışmaları parametreleri yönünden ortalamaları	46
Tablo 4.25. Grupların alt ekstremitte motor sinir ileti çalışmaları parametreleri yönünden ortalamaları	47
Tablo 4.26. Grupların sempatik deri yanıtı (SDY) çalışmaları yönünden ortalamaları	48
Tablo 4.27. Grupların Sural/Radial duyu amplitüd oranı (SRAR) parametreleri yönünden ortalamaları	49

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünya çapında sık görülen, neden olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla önemli morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir sağlık problemidir. Yetişkenlerde genel DM prevalansı Birleşik Devletler'de %5,8-12,9 arasında bildirilmiştir (1). Görülen DM vakalarının %90'nını tip II DM oluşturmaktadır. 2013 yılında Türkiye'de yapılan DM prevalans çalışmasında ülkemiz genelindeki DM prevalansı %16,5 bulunmuştur (2).

Prevalansının yüksek oluşu, yüksek sağlık harcamalarına neden olması erken tanının önemini ortaya çıkarmıştır. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) normal glukoz toleransından tip II DM geçişte bir ara dönem dönem olarak görülmektedir (3,4). İkisi de aşamalı bir şekilde tip II DM'e neden olduğu için BGT ve BAG'ya "prediyabet" denmektedir ve DM'nin önlenmesinde önemli bir yer edinmiştir.

Prediyabet ve DM'de sık görülen ortak defektin insülin direnci olduğu anlaşılmıştır (5). DM'nin neden olduğu halk sağlığı problemlerini önlemek amacıyla önerilen erken tanı algoritmalarında insülin direnci ağırlık kazanmıştır.

DM'nin kronik komplikasyonlarından kabul edilen nöropati, obezite prevalansının hızlı bir artış göstermesi nedeniyle daha çok fonksiyonel kayba neden olmaktadır ancak bu durumun düşünüldüğü kadar kronik olmadığı, prediyabetik hastalarda idiyopatik polinöropati, ağırlı sensöryal nöropati ve küçük lif nöropati sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (6). DM komplikasyonlarından tedavi yanıtı düşük olan nöropatinin erken dönemde tedavisiyle daha iyi sonuçlar alınabilmektedir.

DM ve prediyabete bağlı nöropatinin tanısında EMG (Elektromyografi) ile sinir ileti çalışmaları (SİÇ) yapılarak hassas, güvenli ve hızlı sonuçlar alınabilmektedir. SİÇ ile polinöropati tanı doğruluğunu ve hassasiyetini arttırmak için sural/radial sinir DSAP amplitüd oranı, sempatik deri yanıtı gibi elektrofizyolojik yöntemler geliştirilmiştir (7).

Bu alışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD'de 2014 Amerikan Diyabet Derneği (ADA) prediyabet kriterlerine göre prediyabet ve insülin direnci olanlarda periferik nöropati varlığının hastaların klinik özellikler, biyokimyasal analizler, nöropati skalaları ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

DM; insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bir defekt sonucu oluşan hiperglisemiyle karakterize bir grup metabolik hastalıktır (8). DM'nin neden olduğu hiperglisemi ise özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve damar sistemi gibi farklı organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.

DM hakkındaki ilk tanım milattan önce 1500 yıllarında Hintli bilginlerin yazıtlarında rastlanmıştır. DM bu yazıtlarda "Susamaya, aşırı miktarda idrar çıkışına ve idrara çok sayıda sineğin ve karıncanın toplandığı gizemli bir hastalık" şeklinde bahsedilmiştir. Diyabet terimi ilk defa MÖ 250 yılında Memphis'in Apollonius bölgesinde kullanılmış olup hastalık bir kişinin tükettiği sudan çok daha fazlasını idrar olarak çıkardığı için "giden, sifon" anlamları yüklenmiştir. Daha sonra idrarın tatlı olması nedeniyle Latince bir kelime olan "mellitus" eklenmiştir (9).

2.2. Epidemiyoloji ve Temel Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk DM sınıflamasını klinik özellikler temel alınarak 1980'de yapmış, 1985'de revize etmiştir. Buna göre en sık görülen DM tipleri insülin bağımlı DM ve insülin bağımsız DM olup, insülinin sağkalımdaki önemine vurgu yapılmıştır. Bu sınıflandırmada malnutrisyon ilişkili DM gibi diğer spesifik nedenlere bağlı DM ve ilk defa gebelikte görülen gestasyonel diyabet de yer almaktaydı. 1997 yılında ADA etyolojilerine göre DM tiplerini ayıran bir sınıflama önermiştir, bu sınıflama daha sonra WHO tarafından da benimsenmiştir. Son yapılan sınıflandırmada insülin bağımlı ve bağımsız terimleri kafa karıştırıcı bulunarak bunlar yerine sırasıyla Tip I ve Tip II DM terimleri kullanılmaya başlanmıştır (10).

DM vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturan Tip I DM dünya çapında 20 milyon insanı etkilemektedir (11). Tip I DM insidansının arttığı bildirilmiştir. 15 yaş altındaki çocuklarda ortalama yıllık insidans %3,4 bildirilmiştir (12).

Çocuklarda obezite artışına paralel bir şekilde dünyadaki tip II DM prevelansında da artış görülmüştür (13).

Tip II DM çevresel ve genetik predispozan faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır. DM vakalarının %90'ını oluşturmaktadır. 1997-1998 yıllarında ülkemizde gerçekleştirilen 24788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'nın (TURDEP-I) sonuçlarına göre ülkemizdeki genel tip II DM prevelansı %7,2, BGT prevelansı %6,7 bulunmuştur (14). 2013 yılında TURDEP-I çalışmasının devamı olan TURDEP-II survey çalışmasında Tip II DM ve prediyabet prevelansı gibi konular araştırılmıştır, bu çalışmada genel DM prevelansı %16,5, prediyabet prevelansı %8,2 bulunmuştur (2). Giderek artış gösteren DM ve prediyabet prevelansı nedeniyle DM'nin önlenmesi için ulusal çapta programların başlatılması gerektiği belirtilmiştir.

2.3. Tanı ve Sınıflandırma

Birçok komplikasyona ve semptomu neden olan DM tanısı hiperglisemi parametrelerine ve hiperglisemi ilişkili semptomlara odaklanmaktadır. Hiperglisemi semptomları olan bir hastada (susama, poliüri, kilo kaybı, görme bulanıklığı) rastgele bakılan bir kan glukoz seviyesinin 200 mg/dL (11.1 mmol/L) veya daha üstünde olması tanıya götürülebilirken asemptomatik bir hastada açlık plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dL (7,0 mmol/L) üstünde olması, Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasındaki 2. saatteki kan glukoz seviyesinin 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ve üzerinde olması, HbA1C değerinin %6,5 ve üzerinde olması tanıya götürmektedir. Belirgin bir hiperglisemi semptomu olmadığında testlerin farklı bir zamanda tekrar edilmesi gerekir. NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında açlık plazma glukoz seviyesi veya 2. saat OGTT plazma glukoz seviyelerine dayanılarak koyulan DM tanı prevelansının tek bir anormal ölçüm yerine iki anormal ölçüme dayandığında azaldığını göstermiştir (15). Bu sonuçlar özellikle de asemptomatik bireylerde DM tanısında tekrar testlerinin önemini vurgulamaktadır.

DM tanısını daha objektif hale getirmek için WHO tarafından 2006 yılında, ADA tarafından 2003 yılında tanı kriterleri önerilmiştir.

2006 WHO kriterlerine göre;

- Açlık plazma glukozunun 126 mg/dL ve üzerinde olması veya
- Glukoz yüklemesinin 2. saatinde glukoz seviyesinin 200 mg/dL ve üzerinde olması
- 2011 yılında WHO tarafından HbA1C değerinin %6,5 ve üzerinde olması DM için tanısal bir test olarak kullanılabilceği ifade edilmiştir (16). Ancak bu değer %6,5'in altında olması plazma glukoz seviyeleri kullanılarak tanı almış DM'yi dışlamamaktadır.

2003 yılında ADA (American Diabetes Association) DM tanısında açlık plazma glukoz seviyesinin (en az 8 saat boyunca kalori alımı olmadan) ve 75 g oral glukoz tolerans testinin (OGTT) kullanılmasını önermiştir (17). 2009 yılında uluslararası bir uzman komitesi tarafından DM tanısı için önerilen HbA1C değerinin %6,5 ve üzerinde olması daha sonra ADA, WHO ve EASD (Diyabet Çalışması Avrupa Topluluğu) tarafından da kabul görmüştür (16).

Tablo 2.1. Diyabet tanısında ADA kriterleri (18)

1	A1C \geq %6,5. Test; sertifikalı NGSP ve DCTT testleri için standartize edilmiş yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmelidir.* Veya
2	Açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dL. En az 8 saat boyunca kalori alımı olmamalı Veya
3	OGTT sırasında 2.saat plazma glukozu \geq 200 mg/dL. WHO tarafından tarif edildiği gibi; en az 75 g glukozla yapılmalıdır. Veya
4	Hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada rastgele bakılan plazma glukozunun \geq 200 mg/dL olması.

*DCCT: Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması, NGSP: Ulusal glikohemoglobin standartizasyon programı

Tablo 2.2. ADA tarafından bildirilen Diyabet için riskin yüksek olduğu (prediyabet) kategoriler (19)

Açlık plazma glukozunun 100 – 125 mg/dL arasında olması; Bozulmuş Açlık Glukozu
75 OGTT'nin 2.saatinde glukoz seviyesinin 140 – 199 mg/dL arasında olması; Bozulmuş Glukoz Tolerans
A1C'nin %5,7 – 6,4 arasında olması

WHO tarafından BGT ve BAG;

- Açlık plazma glukozunun 126 mg/dL'nin altında olması veya
- Glukoz yüklemesi sonrasında 2.saatte plazma glukozunun 140 ile 200 arasında olması şeklinde tanımlanmıştır.
- BAG ise açlık plazma glukozunun 110 – 125 mg/dL arasında olması şeklinde tanımlanmıştır (20).

Avrupa, Kanada ve Birleşik devletlerde vakaların %90'ını Tip II DM'nin oluşturduğu DM; ADA tarafından etyolojik nedenlere göre sınıflandırılmıştır. Tablo 2.3'te bu sınıflandırmaya yer verilmiştir.

Tablo 2.3. Diyabetes Mellitusun etyolojik nedenlere göre sınıflandırması
(21)

Tip I Diyabet (Beta hücre destrüksiyonu, genellikle tam insülin eksikliğine neden olur)
Tip II Diyabet (insülin direncinden insülin eksikliğine kadar değişen bir aralıkta yer alır)
<p>Diğer spesifik tipler</p> <p>A) Beta hücre fonksiyonlarında genetik defekt olanlar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY3)* 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) 3. Kromozom 20, HNF-4 alfa (MODY1) 4. Kromozom 13, insülin promotör faktör-1 (IPF-1, MODY4) 5. Kromozom 17, HNF-1 beta (MODY5) 6. Kromozom 2, NöroD1 (MODY6) 7. Mitokondriyal DNA 8. Diğerleri <p>B) İnsülin etkisindeki genetik defektler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tip A insülin direnci 2. Leprekonizm 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Lipoatrofik diyabet 5. Diğerleri <p>C) Egzokrin pankreas hastalıkları</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pankreatit 2. Travma/pankreatektomi 3. Neoplazi 4. Kistik fibrozis 5. Hemokromatozis 6. Fibrokalkülöz pankreatopati 7. Diğerleri <p>D) Endokrinopatiler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Akromegali 2. Cushing sendromu 3. Glukagonoma 4. Feokromasitoma 5. Hipertrioidizm 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma 8. Diğerleri <p>E) İlaç veya kimyasallarla ilişkili</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vacor 2. Pentamidin 3. Nikotik asit 4. Glukokortikoid 5. Tiroid hormonu 6. Diazoksit 7. Beta-adrenerjik agonistler 8. Tiazidler 9. Dilantin 10. Alfa-interferon

11. Diğerleri F) Enfeksiyonlar 1. Konjenital rubella 2. Sitomegalovirus 3. Diğerleri G) İmmünite ilişkili yaygın olmayan formlar 1. “Stiff man” sendromu 2. Anti-insülin reseptör antikoları 3. Diğerleri H) Bazen diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar 1. Down sendromu 2. Klinefelter sendromu 3. Turner sendromu 4. Wolfram sendromu 5. Freiderich ataksisi 6. Huntington koresi 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu 8. Myotonik distrofi 9. Porfiri 10. Prader-Willi sendromu 11. Diğerleri
Gestasyonel Diyabetes Mellitus
Herhangi bir diyabet formuna sahip bir hasta hastalığın herhangi bir döneminde insüline ihtiyaç duyabilir. Bu şekildeki bir insülin kullanımı hastayı sınıflandırmamaktadır.

*MODY; Maturity onset diabetes of young

2.4. Tip I Diyabet

Genellikle tam bir insülin eksikliğine neden olan pankreas beta hücrelerinin destrüksiyonuyla karakterizedir. Genellikle altta yatan neden beta hücrelerinin otoimmün destrüksiyonudur (Tip A). Adacık hücre antikoları, glutamik asit dekarboksilaz 65, tirozin fosfataz, insülinoma ilişkili protein-2'ye karşı gelişen otoantikoların gösterilmesi immün aracılı Tip IA DM için önemlidir (22). Ancak pankreatik otoantikoların olmaması tip I DM olasılığını tamamen dışlamamaktadır. Tam bir insülin eksikliği olmayan bazı hastalarda otoimmünite gösterilemediği gibi beta hücre destrüksiyonu için de bir neden bulunamaz. Bu hastalar idyopatik veya tip1B DM olarak kabul edilmektedir.

DM tanısı sırasında adacık otoantikolarının gösterildiği ancak otoimmün beta-hücre yetmezliğinin yavaş progresyon gösterdiği hastalar da görülmüştür. Özellikle İskandinav popülasyonunda rastlanan bu tabloya

hastaların tanı anında insüline ihtiyaç duymadığı, birkaç ay veya yıl sonra insüline bağımlı hale geldiği, genetik analizlerinde hem tip I hem de tip II'nin özelliklerini taşıdığı (23) görülmüş ve "yetişkinlerin latent otoimmün diyabeti" (LADA) isimlendirmesi yapılmıştır. LADA hastalarının antikor titreleri, vücut kitle indeksleri ve insülin bağımlılık progresyonunun heterojen olduğu görülmüştür (24). GAD 65 (glutamik asit dekarboksilaz 65) antikor titreleri yüksek olan LADA hastalarının antikor titreleri düşük olanlara kıyasla VKİ'nin ve endojen insülin sekresyonunun daha düşük olduğu ve insülin bağımlılığının daha hızlı geliştiği görülmüştür. Bu nedenle GAD antikorlarının insülin ihtiyacında, ketoasidoz gelişiminde belirleyici olduğu düşünülmüştür (25).

2.5. Tip II Diyabet

Tip II DM yetişkinlerde bariz bir farkla en sık görülen DM türüdür. Hiperglisemi, değişen derecelerde insülin eksikliği ve insülin direnciyle karakterizedir. Obezite insidansının artmasıyla prevalansı giderek artmaktadır. insülin direnci ve insülin eksikliği genetik ve çevresel etmenler sonucunda ortaya çıkabildiği için kesin nedenin ortaya konması zorlaşmaktadır. Bununla birlikte hipergliseminin kendisi de pankreas beta hücre fonksiyonunu bozmakta ve insülin direncini alevlendirmektedir.

Tip I DM hastalarını tip II DM'den ayırmak bazı durumlarda zor olabilmektedir. Tip I DM hastalarında genellikle mutlak insülin ihtiyacı varken tip II hastalarında da beta hücre fonksiyonları zaman içerisinde bozularak insülin ihtiyacı olmaktadır. Bu nedenle insülin ihtiyacı Tip I ve II ayrımını kesin olarak yapamamaktadır. Yine aynı şekilde diyabetik ketoasidoz mutlak insülin eksikliğinde görülen bir durum olmasına rağmen tip II DM'de de nadiren karşılaşılmaktadır.

Tip I DM hastaları tip II DM'nin patofizyolojik özelliklerini gösterebilmektedir. Tip I hastalarında metabolik kontrolün kötü olması bu hastaların kilo almasını engellemekteydi. Ancak şuan yaşanan gelişmelerin de sayesinde tip I hastalarının yaklaşık %20-30'u aşırı kilolu veya obezdir. Tip II DM'nin insülin direnci ve diğer özellikleri özellikle de ailesinde Tip II DM

öyküsü olan aşırı kilolu veya obez tip I DM'li insanlarda görülebilmektedir (26).



2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelikte görülen ya da gebelik sırasında tanı koyulan glukoz tolerans bozukluğudur (27). Amerikan Diyabet Derneği tarafından insidansı %4 olarak bildirilmiştir, ancak bu oran farklı toplumlarda %1 ila %14 arasında değişmektedir. Yapılan bir çalışmada Kafkas ırkında %0.4, Asyalılarda %3,5-7,3, Amerikalılarda %16 olarak bulunmuştur (28). Doğum sonrasında GDM hastalarının %2-14'ünde tip II DM, %3-35'inde bozulmuş glukoz toleransı geliştiği gösterilmiştir (29).

Genellikle GDM için tanı ve tarama testleri yapılmaktadır. Bu haftalar arasında gebeliğin diyabetojenik etkiler ön plana çıkmaktadır ancak anne ya da fetüste görülebilecek istenmeyen durumları tedavi etmek için yeterli süre mevcuttur (30).

GDM tanısında altın standart 100 gram 3 saatlik OGTT testidir. Testin yapılmasından 3 gün önce günde en az 150 gr karbonhidrat alması ve hastanın test öncesi 8-14 saat aç kalması gerekmektedir. 3 saat içinde 4 defa plazma glukoz düzeyi bakılır. Elde edilen değerler "Carpenter ve Coustan (C&C) kriterleri" ve "Ulusal Diyabet Bilgi Grubu (National Diabetes Data Group, NDDG) kriterlerine göre değerlendirilir. Bu kriterlerden en az 2 değerinde patoloji olması GDM tanısını düşündürür (31,32).

Tablo 2.4'te C&C ve NDDG kriterlerine yer verilmiştir.

Tablo 2.4. GDM tanısında 100 gr OGTT için tanı kriterleri

	Açlık*	1. saat*	2. saat*	3. saat*
C&C	95	180	155	140
NDDG	105	190	165	145

*Değerler mg/dl cinsinden verilmiştir.

2.7. Diğer Diyabet Tipleri

İnsan genomunun keşfedilmesiyle birlikte tip I ve II DM'de yatkınlık oluşturan farklı lokuslarda multiple genetik anomalilerin olduğu görülmüştür.

Genellikle 25 yaşın altında görülen, antikor varlığı gösterilemeyen otozomal dominant geçişli insüline bağımlı olmayan DM türlerine rastlanmıştır

olup klinik olarak heterojen olan bu gruba “maturity onset diabetes of young (MODY)” ismi verilmiştir.

DM çeşitlerinden %2-5'ini oluşturduğu gösterilmiş olan MODY alt sınıfı en yaygın monojenik DM grubunu oluşturmaktadır (33).

Çeşitli MODY tiplerinde farklı genetik anormalliklerin olduğu gösterilmiştir. Bu genler pankreas beta hücrelerinin fonksiyonu, regülasyonu ile ilişkili bulunmuştur, bu genlerdeki bir defekt glukoz algısı ve insülin sekresyonunda bozulmaya neden olmaktadır.

MODY tanısında hedef genlerin direkt sekansı ile tanısal genetik testler yapılmalıdır. Çeşitli ülkelerde MODY tanısı için HNF4A, HNF1A ve glukokinaz genlerine bakılmaktadır. Hastaların aydınlatılmış onamı alındıktan ve genetik danışmanlık verildikten sonra testler sadece CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) sertifikası olan laboratuvarlarca yapılmalıdır.

MODY diyabet spektrumlarının haricinde insülin reseptörlerinde, mitokondriyal DNA'da görülen nadir genetik patolojiler de mevcuttur.

Pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını etkileyen tablolar da DM ile sonuçlanabilmektedir. Bu hastalıklarda insülin ihtiyacı olmaktadır ancak glukagon üretiminden sorumlu olan alfa hücreleri de zarar gördüğü için hipoglisemi riski de artış göstermiştir. Pankreas ekzokrin fonksiyonlarını etkileyerek DM'e neden olan durumlar içerisinde kistik fibrozis, herediter hemokromatozis, kronik pankreatit ve fibrokalküloz pankreatik DM yer almaktadır. Bu hastalıkların Tablo 2.5'te DM ile olan ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Farklı pankreas hastalıklarında Diyabet Mellitus sıklığı (34)

Hastalık	Diyabet yüzdesi
Total pankreatektomi	100
Pankreatektomi	
Distal pankreatektomi	20 - 40
%40-80 rezeksiyon	40
%80-90 rezeksiyon	> 60
Pankreatit	
Akut	2 - 18
Kronik kalsifiye	60 - 70
Kronik non-kalsifiye	15 - 30
Hemokromatozis	
Primer	75
Sekonder	16
Karsinoma	40 - 50
Kistik fibrozis	10

Epinefrin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar insülin etkisini antagonize etmektedir. Bu hormonların aşırı sekresyonu ise bozulmuş açlık glukozuna veya DM'ye neden olabilir. Glukoz regülasyonunda anormalliğe neden olan endokrin patolojiler içerisinde Cushing sendromu, Akromegali, Feokromasitoma, Glukagonoma, Somatostatinoma, Hipertrioidizm yer almaktadır.

Endokrin patolojilerin yanında bir takım ilaçlar da glukoz toleransını bozabilir. İlaçlar insülin sekresyonunu azaltarak, hepatik glukoz üretimini arttırarak veya insüline direnç oluşturarak DM'ye neden olabilir. Tablo 2.6'da glukoz toleransını bozan ilaçlar özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Glukoz toleransını bozan veya diyabete neden olabilen ilaçlar

Anti-enfektifler	
Florokinolonlar	Gatifloksasin
HIV antiretroviraller	Proteaz inhibitörleri Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
Diğer anti-enfektifler	Pentamidin
Antipsikotikler	
1. jenerasyon	Klorpromazin Perfenazin
2. jenerasyon	Klozapin İloperidon Olanzapin Paliperidon Ketiapin Risperidon
Kardiyovasküler	
Beta-bloker	Atenolol Metoprolol Propanol
Hipolipidemikler	Niasin Statinler
Tiazid diüretikler	Hidroklorotiazid Klortalidon Klorotiazid İndapamid
Vazodilatatörler	Diazoksid
Vazopresörler	Epinefrin Norepinefrin
Gonadotropin releasing hormon agonistleri	
Glukokortikoidler	Genel
Hormonlar	
Oral kontraseptifler	Östrojen-progesteron Sadece progestinler
Progestin	
Büyüme hormonu	Somatropin Tesamorelin
İmmüsupresanlar	Siklosporin Sirolimus Takrolimus

2.8. Prediyabet

Son yıllarda obezite prevalansı tün dünyada ve buna paralel olarak ülkemizde artış göstermiştir. Obezite ile birlikte görülen en sık problemler içerisinde de insülin direnci yer almaktadır. Dislipidemi, hipertansiyon, disglisemi ve obezite ile birlikte görülen bu duruma metabolik sendrom veya insülin direnci sendromu adı verilmiştir. Aşık DM gelişmesinde önemli bir basamak olan bu disglisemik evreye prediyabet veya prediyabetik dönem denilmektedir. Aşık DM'de görülen kardiyovasküler komplikasyonların prediyabet döneminde de gözlenmesinin üzerine bu hasta grupları tedavi hedefleri içerisinde dahil edilmeye çalışılmıştır. Prediyabetik dönem iki klinik durumu tanımlamaktadır: Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT).

2.8.1. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)

Daha önce borderline DM'yi tanımlamak için kullanılan BGT ilk defa 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından glukoz intolerans sınıflandırmasında yer almıştır (35). Diğer taraftan 1999 yılında ADA tarafından karbonhidrat metabolizma bozukluklarından biri olarak kabul edilen fakat diyabetik düzeyde olmayan açlık hiperglisemisi BAG olarak tanımlanmıştır (36).

BAG normal glukoz düzeyleri ile BGT arasında bir geçiş olarak kabul edilmiştir. BGT ve BAG olan bireylerde HbA1C değerleri normal veya normalin hafif üstünde olmasına rağmen bu seviyelerdeki hiperglisemilerin bile metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından riskleri arttırdığı bildirilmiştir (37,38).

Bu hasta gruplarında DM semptomları olmasa bile kan glukoz seviyeleri yakından takip edilmelidir. Hipergliseminin oluşturacağı geç dönem komplikasyonların önlenmesinde BAG ve BGT'nin erken dönemde saptanması yarar sağlayabilir. Yapılan çalışmalarda ailede tip II DM öyküsü, obezite, hiperinsülinemi, etnik köken, ileri yaş, sedanter yaşam, hipertansiyon, sigara, alkol kullanımı, dislipidemi, polikistik over sendromu

gibi durumlar BAG ve BGT ile ilişkili bulunmuştur (39,40). Bu riskli gruba açlık kan glukozunun bu hastalıklardaki prediktif değerinin yeterli düzeyde olmaması nedeniyle OGTT yapılarak BAG, BGT ve DM'nin taranması DSÖ tarafında da önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada OGTT testi ile DM tanısı koyulan hastaların %31'inde açlık kan şekerinin normal sınırlarda olduğu görülürken %20'sinde BAG saptanmıştır (41).

Yapılan çalışmalarda BGT prevelansının BAG prevelansından daha yüksek olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan TURDEP çalışmasında BGT prevelansı %6,7 hesaplanmıştır (14). Tüm dünyada BGT prevelansı %6,7 - %27,9 bildirilirken BAG prevelansı %2,0 - %17,3 arasında bildirilmiştir (14,42-48). Bununla birlikte bazı durumlarda BGT ile BAG eş zamanlı da görülebilmektedir. NHANES III çalışmasında BGT ve BAG birlikteliği için prevelans %3.9 bildirilmiştir (49).

2.8.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci normal insülin konsantrasyonuna verilen subnormal biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir. Bu tanımlama insülinin bir çok dokuda bir çok biyolojik etkileri olduğuna işaret etmektedir. Ancak klinik olarak insülin direnci verilen insülin konsantrasyonuna alınan subnormal glukoz yanıtıdır (50). Bu terim ilk defa 1922 yılında insülinin kullanılmaya başlamasından sonra bazı DM hastalarının giderek daha fazla dozda insüline ihtiyaç duyması üzerine kullanılmıştır. O dönemde insülin hem saf değildi hem de insan-dışı kaynaklardan elde ediliyordu (51). Bu nedenle şu an rekombinan insan insülini ile tedavi edilen hastalarda anti-insülin antikoru nadir görülmektedir ve insülin direncinin major rol oynadığı klinik hastalıklar kapsamı belirgin derecede değişmiştir. İnsülin direnci DM tedavisinin nadir bir komplikasyonu olmaktan ziyade bir takım hastalıkların komponenti olarak görülmektedir. İnsülin direncinin major sebepleri Tablo 2.7'de gösterilmektedir.

Tablo 2.7. İnsülin direnci nedenleri

Kalıtımsal hedef hücre dirençleri
Leprechaunism (insulin-receptor mutasyonları)
Rabson-Mendenhall sendromu (insulin-receptor mutasyonları)
İnsülin direnci Tip A sendromu (bazıların insülin-reseptör mutasyonu, bazılarında bilinmeyen bir sinyalde defekt)
Bazı lipodistrofiler
Sekonder insülin direnci
Obezite
Bazı hormonların fazlalığı (glukokortikoidler, katekolaminler, büyüme hormonu, plasental laktojen)
Tip II DM (obezite ve diğer faktörlere sekonder)
İnaktivite
Stres, enfeksiyon
Hamilelik
İmmünite aracılı (anti-insülin antikoları, Tip B sendromunda anti-insülin reseptör antikoları)
Çeşitli nedenler (açlık, üremi, siroz, ketoasidoz)
Multifaktöryal etyolojideki insülin dirençleri
Hipertansiyon
Polikistik over sendromu
Metabolik sendrom
Çoğu tip II DM vakasında

2.8.2.1. İnsülin direnci tanımı ve ölçümü

Endojen insülin direnci

Endojen insülin direnci normal veya yüksek kan glukoz konsantrasyonlarıyla birlikte serum insülin konsantrasyonunun yüksek olmasıdır. Klinik pratikte sadece belirgin insülin direnci gösteren hastaların serumunda insülin konsantrasyonları ölçülmektedir. Tanının doğrulanması için hasta insülininin biyolojik ve yapısal aktivitesinin normal olduğu gösterilmelidir. İnsülin genindeki bazı mutasyonlar aktivitesi normal olmayan fakat immünolojik aktivitesi normal olan insülin üretimine neden olmaktadır.

Bu durumda yüksek konsantrasyonlarda insülin bulunmakta, insülin direnci görülmekte ancak eksojen insüline karşı yanıt normal olmaktadır (52).

Eksojen insülin direnci

İnsülinle tedavi edilen hastalarda hipergliseminin önlenmesi için giderek daha yüksek dozda eksojen insülin gerekmektedir. Ancak verilen insülin dozu insülin direnç miktarını göstermemektedir. İnsülin direnci olan çoğu hasta (obezitesi olanlar gibi) insülinle tedavi edilmemektedir. Bu hastalarda insülin direnci intravenöz glukoz tolerans testi, insülin supresyon testi veya öglisemik insülin klemptestisiyle ölçülebilir.

İnsülin direnci biyomarkerları

Klinik olarak insülin direncini ölçen geçerliliği yapılmış bir test yoktur ancak insülin direnci olan ve tip II DM, kardiyovasküler hastalıklar ve belirli maliniteler açısından yüksek riskli olan obez hastaların tanımlanması yararlı olabilir.

Araştırmalarda insülin direncinin gösterilmesinde altın standart öglisemik insülin klemptestisi, en sık kullanılanları arasında intravenöz glukoz tolerans testi ve/veya insülin tolerans testi/insülin supresyon testi yer almaktadır. bunların yanında DM'si olmayan normotansif aşırı kilolu bireylerde serum trigliserid konsantrasyonu, trigliserid/HDL oranı ve açlık insülin konsantrasyonları insülin direnci hakkında bilgi verebilir.

Büyük epidemiyolojik çalışmalarda açlık insülini ve glukozdan elde edilen basit oranlar (glukoz/insülin oranı, homeostasis model assessment of insulin resistance [HOMA-IR or HOMA]) yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak kullanımlarında bazı sınırlılıklar vardır: Beta-hücre fonksiyonları zaman içerisinde değişmektedir ve standartize universal insülin testleri bulunmamakta veya kullanılmamaktadır. İnsülin direncini göstermede HOMA gibi indekslerin önerilmesine rağmen hiçbiri pratik kullanımda önerilmemektedir (53).

Metabolik sendromu düşündüren obezite, kan basıncı yüksekliği, açlık glukoz ve trigliserid seviyesi yüksekliği, HDL düşüklüğü birlikte görüldüğünde insülin direnciyle yakından ilişkilidir (54).

2.8.2.2. İnsülin direnci kliniği

Büyük dozlarda insüline rağmen hiperglisemi görülmesi klasik prezentasyonudur fakat bazı hastalarda insülin direnci belirgin olmasına rağmen hiperglisemi ortaya çıkmaz. Bu hastalarda insülin direnciyle ilişkilendirilen semptomlarla karşılaşılabılır.

Tablo 2.8. İnsülin direncinin klinik semptomları

Kütanöz bulgular
Alopesi
Skin tagler
Akontozis nigrikans
Hörmonal bulgular
Amenore
Hirşutizm
Virilizasyon
İnfertilite (kadınlarda)
Lineer büyüme
Normal, azalmış veya artmış olabilir.
Adipoz doku
Normal, lipoatrofi, lipohipertrofi, obezite olabilir.
Muskuloskeletal
Normal, kramplar, kas hipertrofisi, psödoakromegali olabilir.
Lipit metabolizması
Normal veya hipertrigliseridemi
Otoimmünite
Değişen fenotiplerde Tip B sendromu olabilir.

Bu semptomların belirgin olması durumunda insülin direnci değerlendirilmelidir.

2.8.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom tanımı abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon birlikteliğini kapsamaktadır (55). Bu isimlendirmenin haricinde sendrom X, insülin direnç sendromu ve obezite dislipidemi sendromu gibi isimlendirmeler de kullanılmaktadır (56). Metabolik sendromun tanımlanmasında farklı kriterler kullanılmakta olup Tablo 2.9'da bu kriterler özetlenmiştir.

Tablo 2.9. Metabolik sendrom tanı kriterleri (57)

	DSÖ 1998	NCEP-ATP* III 2001	TEMĐ 2005* (58)	IDF 2006*
Bel çevresi	-	Erkeklerde >102 cm Kadınlarda >88 cm	Erkeklerde >102 cm Kadınlarda >88 cm	Erkeklerde >94 cm Kadınlarda >80 cm
Bel/kalça oranı	Erkeklerde >0,90 Kadınlarda >0,85	-	-	-
VKI	≥30 kg/m ²	-	≥30 kg/m ²	-
Trigliserid	≥150mg/dL	≥150mg/dL	≥150mg/dL	≥150mg/dL
HDL	Erkeklerde <35 mg/dL Kadınlarda <40 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL	Erkeklerde <40 mg/dL Kadınlarda <50 mg/dL
Kan basıncı	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg
Glukoz	Tip II DM, BAG, BGT	AKŞ ≥110 mg/dL	İnsülin direnci, BGT, aşıkate DM	AKŞ ≥110 mg/dL veya tip II DM
İdrar albumin- kreatin oranı	≥30 mg/g	-	≥30 mg/g	-
Kriter sayısı / Esas kriter	3 veya daha fazlası İnsülin direnci, BGT ve DM öncelikli kriter	3 veya daha fazlası Kriterlerde öncelik yok	3 veya daha fazla DM, BGT ve İnsülin direnci öncelikli kriter	3 veya daha fazlası Abdominal obezite öncelikli kriter

*TEMĐ; Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, IDF; Uluslararası Diyabet Federasyonu, NCEP-ATP III; National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel, DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği metabolik sendromun ilk bileşeni olarak insülin direncini tanımlamaktadır ve tedavi hedefleri içerisinde esas önceliği vermektedir (58).

2.8.3.1. Metabolik sendrom epidemiyolojisi

Metabolik sendrom sıklığı son yıllarda artış göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tanımlamış olduğu metabolik sendrom kriterlerine göre ABD'de metabolik sendrom prevalansını erkeklerde %39,9, kadınlarda %38,1 olarak saptamıştır (59). Ülkemizde ise "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)" çalışmasına göre, 2000 yılı itibarıyla Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve koroner arter hastalığı geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır (60). 2004 yılında yapılan, 4259 bireyin çalışmaya alındığı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %41,1, erkeklerde %28,8). METSAR çalışmasında yaş arttıkça her iki cinsiyette de metabolik sendrom sıklığının arttığı bildirilmiştir (61). 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışmasında (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study) 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır. Kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43,5, erkeklerde ise %41,4 olarak saptanmıştır. Bulunan başka bir çarpıcı sonuç ise kadınların %63,6'sının, erkeklerin %34,5'inin obez olduğunun saptanmasıdır (62).

2.8.3.2. Metabolik sendrom etyopatogenezi

Metabolik sendromun temelini insülin direnci oluşturmaktadır. İnsülin direncinde; bir taraftan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalmakta, plazma trigliseridleri artmakta, diğer taraftan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanmaktadır. İnsülin direncinde plazmada serbest yağ asitleri konsantrasyonu artış göstermektedir (63).

Serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid birikmesini uyarmaktadır. Hepsi birlikte düşünüldüğünde insülin direnci, metabolik sendrom ve obezite arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir (64).

2.8.4. Diyabete Bağlı Komplikasyonlar

Vücudun özellikle DM'de hiperglisemiden korunması oldukça önemli bir durumdur. Hipergliseminin vasküler sisteme direkt veya indirekt etkisi hem tip I hem de tip II DM'de morbidite ve mortalitenin en önemli bir nedenlerindedir. Hipergliseminin zararlı etkileri mikrovasküler (diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı inme) komplikasyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. DM'nin neden olduğu vasküler komplikasyonların anlaşılması bu komplikasyonlara karşı da önleyici tedbirlerin alınmasını sağlayacaktır.

2.8.4.1. Diyabetik nöropati

ADA tarafından diyabetik nöropati; "diğer nedenler dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonu semptom ve/veya bulgularının varlığı" olarak isimlendirilmektedir (65). Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi diyabetik nöropati gelişimi riski de hipergliseminin süresine ve derecesine bağlıdır.

Periferik sinir hasarının tam mekanizmaları bilinmemektedir ancak polyol birikiminin, AGE (ileri glukolizasyon ürünleri) ve oksidatif stresin neden olduğu düşünülmektedir. DM'de periferik nöropati sensöryal, fokal/multifokal ve otonom nöropati gibi değişik formlarda görülebilir. Ayak ülserleri veya diyabetik ayak gelişiminden sonra yapılan amputasyonların %80 nedeni diyabetik nöropati sonucunda uygulanmaktadır (66). Belirgin morbidite ve mortaliteye neden olması açısından klinisyenler için nöropati semptomları ve tedavisi önemlidir.

DM'de en sık görülen nöropati formu kronik sensörimotor distal simetrik polinöropatidir. Bu hastalar genellikle yanma, karıncalanma ve elektriklenme hissetmektedir, sıklıkla tabloya uyuşma eklenmektedir. Bazı hastalarda geceleri kötüleşen ağrı bu tabloya eşlik edebilir. Sadece uyuşma şikayeti olan hastalarda ağrısız ayak ülserleri gelişebilir, bu nedenle

semptomların olmaması da nöropati tanısını dışlamaktadır. Fizik muayenede, hafif dokunma, vibrasyon ve sıcaklığa karşı his kaybı saptanabilir. Aşıl refleksi tipik olarak kaybolmuştur. 10 g monofilaman dokunma hissi kaybolan hastalarda ayak ülseri gelişme riski yüksektir (67).

Saf sensöryal nöropati nadir görülmekte olup kötü glisemik kontrol ve DM kontrolündeki dalgalanmalarla ilişkilendirilmiştir. Motor nöropati bulguları olmaksızın izole sensöryal bulgularla karakterizedir.

Karşılaşılan diğer bir nöropati formu mononöropatiler olup daha ani başlangıçlıdır. Birçok siniri tutabilmesine rağmen en sık tutulanlar içerisinde median, ulnar ve radial sinir yer almaktadır. DM hastalarında tuzak nöropati sıklığının da arttığı bildirilmiştir. Diyabetik nöropatide yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda sinir iletim hızlarının azaldığı görülmekte ve nöropatinin tanısında kullanılmaktadır. Başka bir diyabetik nöropati formu olan diyabetik amyotrofide şiddetli ağrı, kas güçsüzlüğü ve atrofi görülmektedir (67).

DM hastalarında diyabetik otonom nöropati önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Çoğu organ sisteminde nörolojik bozulmaya yol açarak gastroparezi, konstipasyon, diyare, anhidroz, mesane disfonksiyonu, egzersiz intoleransı, istirahat taşikardisi ve nadiren ani kardiyak ölüm görülebilir. Kardiyovasküler otonom disfonksiyonu sessiz myokardiyal iskemi ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (68).

Çeşitli nöropati formları diyabetik sensöryal nöropati ve mononöropati bulgularını taklit edebilmektedir. Bu hastalıklar içerisinde kronik inflamatuvar polinöropati, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidizm ve üremi gibi hastalıklar yer almaktadır ve diyabetik nöropati ayırıcı tanısında düşünülmelidir (67).

Diyabetik nöropatinin spesifik bir tedavisi olmamasına rağmen nöropati semptomlarına yönelik birçok tedavi ajanı bulunmaktadır. Tedavinin primer hedefi glisemik kontrolün artırılarak nöropatinin kötüleşmesinin önlenmesi ve semptomların tedavisidir. Bazı çalışmalarda hipergliseminin kontrolü ile periferik nöropati semptomlarının gerilediği gösterilmiştir. Semptomlar üzerinde etkili olduğu gösterilen tedavilerin içerisinde amitriptilin, imiprimin, paroksetin, sitalopram, gabapentin, pregabalin, karbamazepin, topiramet, duloksetin, tramadol ve oksikodon yer almaktadır. Ancak pregabalin,

duloksetin ve gabapentin gibi bunlardan çok azı diyabetik nöropatide resmi endikasyona sahiptir (67).

2.8.4.1.1. Diyabetik nöropati epidemiyolojisi

Batı ülkelerindeki en sık görülen nöropati diyabetik polinöropatidir (69). Diyabetik hastaların yaklaşık %10'unda klinik veya subklinik nöropati geliştiği düşünülmektedir. DM hastalarının %50'sinde nöropati gelişeceği bildirilmiştir (70).

4400 DM hastasında yapılan bir çalışmada hastalar 25 yıl takip edilmiş ve nöropati gelişiminin DM süresiyle korele olduğu gösterilmiş, nöropati prevalansı ise %50 bulunmuştur (71).

İngilterede yapılan 15,692 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise pinprick, vibrasyon ve ısı duyusu kaybı şeklinde adlandırılan klinik nöropati prevalansı %49 bulunmuştur (72).

Yeni diyabetik nöropati vakaların insidansının değerlendirildiği bir çalışmada 231 tip II DM hastasında distal simetrik periferik nöropati insidansı 6,1/100 kişi-yıl bildirilmiştir (73). Nöropati varlığı bu çalışmada HbA1C seviyesiyle ilişkilendirilmiştir.

2.8.4.1.2. Diyabetik nöropati sınıflaması

Diyabetik nöropati farklı klinik sendromlara ayrılmaktadır. Bu sınıflandırmada etkilenen periferik sinir sistemi komponentine göre yapılmaktadır. En sık karşılaşılan nöropati tipleri şu şekildedir:

- Distal simetrik polinöropati
- Otonom nöropati
- Torasik ve lomber sinir kökü hastalıkları sonucu oluşan polirdikülopati
- Median sinir veya okulomotor sinir gibi kranyal veya periferik sinirlerin tutulduğu fokal mononöropatiler
- Birden çok periferik sinirin asimetric etkilendiği mononöropati multipleks

2.8.4.1.3. Diyabetik polinöropati kliniği ve tanısı

Diyabetik polinöropati alt ekstremitelerde distalde başlayan simetrik sensöryal polinöropatidir. DM hastalarının %10-18'inde tanı anında sinir hasarı olduğu gösterilmiştir, bu durum prediyabet diye adlandırılan DM öncesindeki dönemin nöropati ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Diyabetik polinöropatide büyük liflerin hasarına bağlı olarak vibrasyon duyusunda kayıp, propriyosepsiyonda bozulma, küçük sinir liflerin hasarına bağlı olarak ağrı, hafif dokunma ve ısı duyusunda bozulma görülmektedir. Hastalığın erken döneminde aşil refleksi azalmakta ve kaybolmaktadır, reflekslerin yaygın olarak kaybolması ve kas güçsüzlüğü ileri dönemde görülmektedir. Prediyabetik hastalarda ayak ağrısı olabilir. Diyabetik polinöropatisi olan hastaların ayaklarında ağrı, parestezi ve dizestezi olabilir. Nöropatiye bağlı geç dönemde ayak ülserleri görülebilir.

Distal simetrik polinöropati için American Academy of Neurology (AAN), the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) ve the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) tarafından tanımlamalar yapılmıştır (74). Bununla birlikte tanıda bulguların semptomlardan değerli olduğu, birden çok semptom ve bulgunun tek semptom veya bulgudan daha değerli olduğu, elektrodyagnostik çalışmaların yüksek spesifiteye sahip olduğu ancak semptom ve bulgularla birlikte ele alınması gerektiği ifade edilmiştir.

Elektrodyagnostik çalışmalarda distal simetrik polinöropati için standart referans bir yöntem bulunmamaktadır. Elektrodyagnostik çalışmalarda hem sinir iletim çalışmaları hem de iğne EMG yer almaktadır. Distal simetrik polinöropati tanısında sinir ileti çalışmaları kolay uygulanması, non-invazif olması ve tanı doğruluğunun yüksek olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır ancak sinir ileti çalışmalarında üzerinde fikir birliği sağlanmış bir protokol yoktur. Bununla birlikte en çok kabul gören ve en çok uygulanan protokol AAEM tarafından önerilmiştir; bu protokole göre tek taraflı ulnar, sural, median duyu sinirleri, peroneal, tibial, ulnar ve median motor sinirleri (F dalgalarıyla birlikte) çalışılmalı, klinik gereklilik halinde diğer sinirler de protokole dahil edilmelidir, içlerinden birinin sural sinir olduğu iki farklı sinirde

anormallik tespit edilmesi distal simetrik polinöropati tanısına götürmektedir (75). Sinir iletim çalışması (SİÇ), periferik sinir hasarının incelenmesi için kullanışlı bir elektrofizyolojik yöntemdir. Spesifite ve sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle de diyabetik nöropati tanısında da yaygın olarak kullanılmaktadır (76). Periferik sinir sisteminin değerlendirilmesinde, standart sinir iletim çalışmasının yanı sıra, geç yanıtlar olarak bilinen H-refleksi ve F-yanıtları, otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde sempatik deri yanıtları, R-R intervali gibi farklı yöntemlerde standart incelemeye eklenebilir.

Son yıllarda, polinöropatin varlığının erken dönem değerlendirilmesinde standart sinir iletim çalışmalarına ek olarak yeni yöntemlerin eklenmesi gündeme gelmiştir. Bunlardan biri de Sural/Radial amplitüd oranı (SRAR)'dır. Sural ve radial sinirlerin tuzak nöropatiler için düşük riskli olması nedeniyle sural ve radial DSAP'leri polinöropatinin elektrofizyolojik tanısında güvenilir bir şekilde kullanılabilir parametreler olarak ifade edilmiştir (77).

2.8.5. Prediyabet ve Nöropati

İdyopatik periferik nöropatili hastaların %25 ile %62'sinde de prediyabet (78,79), %11-25 prediyabetli hastada periferik nöropati (80) ve %13-21 oranında nöropatik ağrı bildirilmiştir (81). Nöropatik ağrı bozulmuş glukoz regülasyonunun en sık görülen semptomlarından biridir (82,83). Novella ve ark'nın yaptığı çalışmada ağrılı nöropatili hastalarda BGT kontrollere göre daha fazla izlenmiş, semptomu olmayan hastalarda farklılık gözlenmemiştir (84). Farklı çalışmalarda da ağrılı nöropatili hastalarda yüksek oranda BGT izlendiği bildirilmiştir (85). BGT olan bireylerde ve kontrol grubunda otonom fonksiyonların karşılaştırıldığı çalışmalarda BGT'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek otonom disfonksiyon izlenmiştir (86,87). Prediyabetli kişilerde nöropati semptomları aşikar DM'si olan hastalardan daha hafif seyredir. Sensöryal lifler motor liflerden daha fazla etkilenir, küçük sinir lifleri tutulumu erken bir belirtidir. Fizik muayene, öykü ve vibrasyon duyusu ölçümü ile nöropatinin değerlendirildiği kesitsel çalışmada 279 diyabetik hastanın %26'da, 89 BGT

olan hastanın %11,2'de ve 577 kişiden oluşan kontrol grubunun %3,9'unda nöropati izlenmiştir (80). Yine, başka bir çalışmada BGT saptanan hastalarda vagal disfonksiyon kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmıştır (86).

2.8.6. İnsülin Direnci ve Nöropati

İnsülin glukoz hemostazını regüle eden en önemli hormondur. İnsülin direnci dolaşımdaki insülinin hedef dokulardaki etkisinin azalması olarak tanımlanmaktadır ve tip II DM ve metabolik sendromun ana özelliklerinden birisidir (88). İnsülin bağımlı dokularda insülinin etki gösterebilmesi için fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)/Akt sinyali gereklidir, bu yolak metabolik sendrom ve DM'de genellikle etkilenmiştir (89). Birçok çalışmada insülinin sinirler için bir büyüme faktörü olduğu ve insülin reseptörlerinin merkezi sinir sisteminde yaygın bulunduğu gösterilmiştir (90). Kronik insülin stimülasyonunun farelerde Akt yolağının aktivasyonunu azalttığı, insülin direncini indüklediği ve mitokondriyal disfonksiyona neden olarak polinöropati gelişimiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (91). Bu bulgular insülin direncinin poliöropati gelişiminde rolü olduğunu desteklemektedir.

Yapılan başka bir çalışmada lojistik regresyon modeli kullanılarak metabolik sendroma göre düzeltme yapıldığında polinöropatinin insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiş, metabolik sendromda görülen polinöropatiye insülin direncinin aracılık ettiği ifade edilmiştir (92). Başka bir çalışmada ise tanı öncesindeki insülin direncinin iyi bir glisemik kontrol uygulandığında bile nöropati görülmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması ve Veri Kayıtları

Bu çalışma Eylül 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında Kırıkkale Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD'da gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun yapılmış olup Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15/06/2015 tarihli ve 16/09 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya 2013 ADA (American Diabetes Association) kriterleri ve 2011 WHO (World Health Organization) kriterlerine göre Prediyabet tanısı almış (Bozulmuş Açlık Glukozu veya Bozulmuş Glukoz toleransının olduğu hastalar) ardışık 30 hasta, 2009 Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom klavuzunda insülin direnci için eşik değer olarak bildirilen HOMA-IR skoru 2,7'nin üstünde olup insülin direnci olan ancak glukoztolerasyonu normal olan 30 hasta ve 30 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Aydınlatılmış onam formunu imzalayarak gönüllü olmak
3. Yapılan anketleri anlama yetisinin olması
4. Prediyabet grubu için açlık plazma glukozunun 126 mg/dl'nin altında olması ve açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olması veya 75 gr OGTT'nin 2. saatinde glukoz seviyesinin 140 – 199 mg/dL arasında olması, İnsülin direnci grubu için HOMA-IR parametresinin 2,7'nin üstünde olması ancak prediyabet kriterlerine uymaması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Çalışmaya katılmayı reddetmek

3. Uygulanan skalaları ve anketleri anlamada iletişim güçlüğü bulunması
4. Aşkar DM tiplerinden birinin olması
5. Sinir ileti çalışmalarını etkileyecek başka bir hastalığın olması veya nörotoksik ilaç kullanımı
6. Vitamin B12 eksikliğinin olması, tiroid hormon disfonksiyonu olması

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma, kesitsel tipte bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.3. Çalışma Yöntemi

Hastalara çalışma hakkında bilgi verilip, onay alındıktan sonra yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, boy, kilo, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi antropometrik ölçümleri, açlık plazma glukoza, açlık insülini, HOMA-IR değeri, metabolik sendrom varlığı gibi laboratuvar parametreleri hazırlanan veri formuna kaydedildi.

İnsülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan HOMA-IR (Homeostasis model assesment-insulinresistance) Levy ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle göre şu şekilde hesaplandı (94):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık glukoza (mg/dL)}] / 405$$

Bu formüle göre hesaplanan HOMA-IR değeri 2,7'nin üstünde olması insülin direnci varlığı yönünde kabul edildi ve hastaların gruplandırılmasında kullanıldı. Tüm katılımcılara LANSS (Leeds assesment of neuropathic symptoms and signs pain scale) Ağrı Skalası, Nöropati Semptom Skoru (NSS) ve Nöropati Dizabilite Skoru (NDS) değerlendirme ölçekleri uygulandı.

Tüm katılımcılara sempatik deri yanıtı ve SRAR (Sural/Radial Amplitüd oranı) değerinin de içinde bulunduğu polinöropati protokolü kullanılan elektrofizyolojik değerlendirmeler uygulandı.

3.4. Araştırmada Kullanılan Testler ve Ölçekler

3.4.1. LANSS Ağrı Skalası

LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale) Ağrı Skalası ilk defa Bennett tarafından tanımlanan mevcut ağrının nöropatik mekanizmalarını değerlendiren bir skaladır (95). Pratik uygulanabilen, yatak başında yapılabilen duysal disfonksiyonları ve duyu tanımlama analizlerini içermektedir. 0-24 puan arasında değişen skora sahiptir. 12 ve üstünde ağrının nöropatik kökenli olduğuna işaret ederken 12 puan altında hastanın ağrısında nöropatik kökenin ağırlıklı rol oynamadığına işaret etmektedir. Yunanistan, Brezilya ve Portekiz gibi ülkelerde geçerlilik çalışması yapılmış olan bir nöropatik ağrı sorgulamasıdır. Ülkemizde ise 2004 yılında geçerlilik çalışması yapılmıştır (96).

3.4.2. Nöropati Semptom Skoru

Nöropati Semptom Skoru (NSS) 1988'de Dyck tarafından geliştirilmiştir, alınan hasta hikayesinin özetlenmesi ve sayısal olarak değerlendirilebilmesi için kullanılmaktadır. Bu skalada seçilmiş nöropatik semptomların varlığı 1 ve yokluğu 0 ile puanlanmaktadır. Adale kuvvetsizliği semptomları, duysal semptomlar ve otonomik semptomlar sorgulanmaktadır. Toplam skorun 1 ve üzerinde olması semptomların nöropatik ağırlıklı olması yönündedir (97).

3.4.3. Nöropati Dizabilite Skoru

Nöropati Dizabilite Skoru (NDS) kas güçsüzlüğünü, refleks ve duyu patolojilerini değerlendiren bir testtir. Tecrübeli hekimler tarafından yapıldığında oldukça hassas ve özgül bir testtir. Young ve ark'ı tarafından geliştirilen bu skalada kranial sinirler, kas güçsüzlüğü, derin tendon refleksleri ve duyu muayenesinden oluşmaktadır. Her alan için ayrı bir puanlama yapılır. Toplam skor 2'nin altında olduğunda normal olarak değerlendirilir (98).

3.4.4. Elektrofizyolojik İncelemeler

Tüm kayıtlar hastalar supin pozisyonunda, hafif loş ve sessiz bir odada yapıldı. Oda sıcaklığı 25 C'de, cilt ısı 31-32 arasında kayıtlar alındı. Değerlendirmelerde Medelec Synergy EMG (Medelec, Cardinal Health, ABD) cihazı kullanıldı. Değerlendirmeler aynı araştırmacı tarafından yapıldı, kayıtlarda yüzeyel elektrotlar kullanıldı.

3.4.4.1. Sinir ileti çalışmaları

Üst ekstremitelerde unilaterale median ve ulnar sinirlerin duyu ve motor iletim çalışmaları ve bilateral süperfisyal radial sinir duyu iletim çalışması yapıldı. Alt ekstremitelerde tek taraflı common peroneal ve posterior tibial sinir motor ileti çalışması, bilateral sural sinir duyu ileti çalışması yapıldı. Dört ekstremitelerde sempatik deri yanıtı değerlendirildi.

Hem duysal hem motor ileti çalışmaları bar elektrotları kullanılarak yapıldı. Duysal yanıtlar ortodromik yöntem ile incelendi. İncelemelerde standart polinöropati protokolüne, bilateral radial sinir duyu iletim çalışması ve 4 ekstremiteden bakılan sempatik deri yanıtı eklendi. Duyu iletim çalışmalarında DSAP (Duyusal sinir aksiyon potansiyeli), latans ve hız kaydedildi. Duyu iletim çalışmalarında ardışık verilen 16 stimülusun ortalaması kaydedildi.

Ortodromik teknikle yapılan duysal sinir ileti çalışmasında; median ve ulnar sinirler, sırasıyla II. ve V. falankslardan uyarıldı, bilek hizasından kayıtlar alındı. Sural sinir duyu iletileri antidromik teknikle; dış malleolün altından kayıt yapılarak, malleolün yaklaşık 12-14 cm proksimalinden uyarılarak elde edildi.

Motor sinir incelemesi için cihazın süpürme hızı 2 μ sn, filtre aralığı 2 Hz-10 kHz, süpürme hızı 1 μ sn/div, stimulus süresi 0,2 μ sn, stimulus sıklığı 1/sn olarak ayarlandı. Motor sinir ileti çalışmalarında en yüksek amplitüdün elde edildiği supramaksimal uyarı verildi. Motor sinir çalışmalarında BKAP (birleşik kas aksiyon potansiyelleri), latans, hız ve F-dalgası parametreleri kaydedildi.

Üst ekstremitelerde motor sinir ileti çalışmalarında median sinir için abduktor pollicis brevis kası üzerindeki kayıt elektrodunun yaklaşık 5 cm proksimalinden ve antekübital bölgeden uyarılarak, ulnar sinir için abduktor digiti minimi kasının üzerine yerleştirilen kayıt elektrodunun yaklaşık 5 cm proksimali ile, dirsek altı ve dirsek üstü hizasından uyarım yapılarak elde edildi. Posterior tibial sinir için abduktor hallucis kası üzerine yerleştirilen kayıt elektrodunun yaklaşık 8 cm proksimalinden ve popliteal fossadan uyarı verilerek kayıt edildi. Peroneal sinir için kayıt elektrodu ekstansör digitorum brevis kası üzerine yerleştirildi ve kayıt elektrodunun yaklaşık 8 cm proksimalinden ve fibula başı hizasından uyarı verilerek ileti çalışması yapıldı.

Elektrofizyolojik değerlendirmeler sonrasında elde edilen kayıtlar incelenerek mevcut nöropati protokollerimize göre tuzak nöropatiler ve polinöropati tanıları değerlendirilmiştir.

3.4.4.2. SRAR ve sempatik deri yanıtının değerlendirilmesi

Sempatik deri yanıtları (SDY) ilk defa 1890 yılında Tarchanoff tarafından tanımlanmıştır. Çeşitli afarent inputlar tarafından aktive edilen polisinyaptik bir reflekstir. Eferent yolağında pre- ve postganlionik sempatik sudomotor lifleri içermektedir. Posterior hipotalamus, üst beyin sapı ve spinal kord tarafından koordine edilmektedir. Sudomotor sistemin santral veya periferik lezyonları SDY'yi bozabilmektedir. Klinikte polinöropati, erektil disfonksiyon, santral dejeneratif hastalıklar ve periferik sinir lezyonlarında kullanılmaktadır (99).

SDY'ler 4 ekstremiteden elde edilmiştir. El ve ayaklar iyice temizlendikten sonra aktif elektrotlar avuç-ıçi veya ayak tabanına referans elektrotlar ise el ve ayak sırtına yerleştirilmiştir. Üst ekstremitelerde median sinir uyarımıyla, alt ekstremitelerde ise posteriortibial sinir uyarımıyla 30-60 sn aralarla elektriksel uyarı verilerek 4 ekstremiteden ayrı ayrı SDY elde edilmiştir. Elde edilen dalgaların amplitüd ve latansları normal değerlerle karşılaştırılarak sempatik deri yanıtı normal veya patolojik olarak sınıflandırılmıştır.

Aktif elektrot ekstansör pollis longus kasına referans elektrot birinci ve ikinci metakarpofalangiyal eklemler arasına 4 cm distaline koyularak süperfisyal radial sinirin duyu iletim çalışması yapılmıştır. Sonrasında elde edilen sural sinir çalışmalarıyla oranlanarak SRAR elde edilmiştir. Diyabetik polinöropati tanısında Sural/Radial duyu amplitüd oranının hassasiyetinin yüksek olduğu ifade edilmiştir, bununla birlikte aksonal polinöropatilerin erken teşhisinde duyarlı olduğu öne sürülmüştür (100). Elde edilen sural sinir duyu amplitüdünün süperfisyal radial sinire oranlanmasıyla elde edilmektedir. Elde edilen bu oran 0,21'in altında olduğunda patolojik kabul edilmektedir, değer arttıkça polinöropati tanısından uzaklaşmaktadır (101).

3.5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi, üç ve daha fazla grup ANOVA Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Üç ve daha fazla grup karşılaştırılmasında post hoc test olarak Tukey testi kullanılmış ve Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya insülin direnci olan prediyabetik olmayan 30 hasta (Grup 1), insülin direnci olan prediyabetik 30 hasta (Grup 2) ve insülin direnci olmayan 30 sağlıklı kontrol (Grup 3) olmak üzere toplam 90 kişi dahil edilmiştir. İnsülin direnci grubunun 8'i (%26,7) erkek, 22'si (%73,3) kadın, yaş ortalamaları $50,53 \pm 8,35$ idi. Prediyabet grubunun 11'i erkek (%36,7), 19'u (%63,3) kadın, yaş ortalaması $50,53 \pm 8,18$ olarak saptandı. Kontrol grubunun 8'i (%26,7) erkek, 22'si (%73,3) kadın, yaş ortalamaları $49,30 \pm 8,64$ idi. Her üç grup arasında cinsiyet, yaş, boy ve TA sistolik ve diyastolik dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların yaş, bel çevresi, VKİ, tansiyon ortalamaları

	Gruplar	Hasta sayısı (n)	Ortalama \pm SS	p değeri*
Yaş	İnsülin direnci	30	$50,53 \pm 8,35$	0,806
	Prediyabet	30	$50,53 \pm 8,18$	
	Kontrol	30	$49,30 \pm 8,64$	
Bel çevresi (cm)	İnsülin direnci	30	$85,4 \pm 9,15$	0,032
	Prediyabet	30	$88,06 \pm 11,97$	
	Kontrol	30	$81,56 \pm 6,47$	
VKİ (kg/m ²)	İnsülin direnci	30	$30,95 \pm 4,04$	0,011
	Prediyabet	30	$30,24 \pm 5,16$	
	Kontrol	30	$27,46 \pm 4,65$	
TA Sistolik (mmHg)	İnsülin direnci	30	$115,83 \pm 8,20$	0,221
	Prediyabet	30	$116,16 \pm 9,88$	
	Kontrol	30	$112,83 \pm 5,67$	
TA Diyastolik (mmHg)	İnsülin direnci	30	$74,50 \pm 6,34$	0,694
	Prediyabet	30	$74,50 \pm 7,11$	
	Kontrol	30	$73,16 \pm 7,36$	

*ANOVA testi kullanılmıştır.

VKİ: Vücut kitle indeksi

TA: Tansiyon arteryel

Bel çevresi ve VKİ ortalamaları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Prediyabet grubunda bel çevresi, insülin direnci grubunda ise VKİ kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.2-4.3).

Tablo 4.2. Gruplarda bel çevresi ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

	Grup	Ortalama±SS	p değeri*
Bel çevresi (cm)	İnsülin direnci	85,4±9,15	0,523
	Prediyabet	88,06±11,97	
	İnsülin direnci	85,4±9,15	0,265
	Kontrol	81,56±6,47	
	Prediyabet	88,06±11,97	0,025
	Kontrol	81,56±6,47	

*Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

Tablo 4.3. Gruplarda VKİ ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

	Grup	Ortalama±SS	p değeri*
VKİ (kg/m ²)	İnsülin direnci	30,95±4,04	0,826
	Prediyabet	30,24±5,16	
	İnsülin direnci	30,95±4,04	0,013
	Kontrol	27,46±4,65	
	Prediyabet	30,24±5,16	0,058
	Kontrol	27,46±4,65	

*Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

VKİ: Vücut kitle indeksi

İncelenen laboratuvar değerleri (AKG, açlık insülin, HOMA-IR) açısından gruplar karşılaştırıldığında prediyabet grubunun AKG düzeyi diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). İnsülin direnci ve prediyabet grubunda açlık insülin ve HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,05$), insülin direnci ve prediyabet grupları arasında açlık insülin ve HOMA-IR ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 4.4-4.7).

Tablo 4.4. Grupların AKG, açlık insülin ve HOMA-IR ortalamaları

	Grup	Ortalama ±SS	Minimum	Maksimum	p değeri*
AKG (mg/dl)	İnsülin direnci	86,93±7,53	74	99	<0,001
	Prediyabet	109,50±6,53	100	122	
	Kontrol	84,70±7,95	70	99	
Açlık İnsülin (mIU/L)	İnsülin direnci	17,63±4,64	12,07	30,76	<0,001
	Prediyabet	16,18±6,38	9,30	32,79	
	Kontrol	6,99±2,28	2,11	11,36	
HOMA-IR	İnsülin direnci	3,78±1,10	2,71	7,29	<0,001
	Prediyabet	4,35±1,70	2,70	9,59	
	Kontrol	1,68±1,25	0,42	7,66	

*ANOVA testi kullanılmıştır.

AKG: Açlık kan glukozu

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance

Tablo 4.5. Gruplarda AKG ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

	Grup	Ortalama±SS	p değeri*
AKG (mg/dl)	İnsülin direnci	86,93±7,53	<0,001
	Prediyabet	109,50±6,53	
	İnsülin direnci	86,93±7,53	0,472
	Kontrol	84,70±7,95	
	Prediyabet	109,50±6,53	<0,001
	Kontrol	84,70±7,95	

*Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

AKG: Açlık kan glukozu

Tablo 4.6. Gruplarda açlık insülin ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

	Grup	Ortalama±SS	p değeri*
Açlık İnsülin (mIU/L)	İnsülin Direnci	17,63±4,64	0,464
	Prediyabet	16,18±6,38	
	İnsülin Direnci	17,63±4,64	<0,001
	Kontrol	6,99±2,28	
	Prediyabet	16,18±6,38	<0,001
	Kontrol	6,99±2,28	

*Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

Tablo 4.7. Gruplarda HOMA-IR ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

	Grup	Ortalama±S.S	p değeri*
--	------	--------------	-----------

HOMA-IR	İnsülin direnci	3,78±1,10	0,258
	Prediyabet	4,35±1,70	
	İnsülin direnci	3,78±1,10	<0,001
	Kontrol	1,68±1,25	
	Prediyabet	4,35±1,70	<0,001
	Kontrol	1,68±1,25	

*Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance

Metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.8). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise insülin direnci ile prediyabet grubu arasında ($p=0,795$) ve prediyabet ile kontrol grubu arasında ($p=0,079$) istatistiksel fark yokken, insülin direnci ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0,017$).

Tablo 4.8. Metabolik sendrom varlığı açısından grupların karşılaştırılması

			Grup			p değeri*
			İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol	
Metabolik Sendrom	Var	Sayı	14	12	4	0,015
		%	46,7	40,0	13,3	
	Yok	Sayı	16	18	26	
		%	53,3	60,0	86,7	
Toplam	Sayı	30	30	30		
	%	100,0	100,0	100,0		

*Ki-kare testi kullanılmıştır.

İnsülin direnci, prediyabet ve kontrol grubundaki LANSS, NSS ve NDS frekansları Tablo 4.9'da gösterilmiştir. İnsülin direnci, prediyabet ve kontrol grupları ortalama LANSS, NSS ve NDS skor ortalamaları açısından karşılaştırıldığında her üç ölçek için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. LANSS, NSS, NDS açısından grupların karşılaştırılması

	Gruplar
--	---------

			İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol
LANSS Ağrı Skalası	Normal	Sayı	29	21	29
		%	96,7	70,0	96,7
	Patolojik	Sayı	1	9	1
		%	3,3	30,0	3,3
Toplam		Sayı	30	30	30
		%	100	100	100
Nöropati semptom skoru (NSS)	Normal	Sayı	5	2	9
		%	16,7	6,7	30,0
	Patolojik	Sayı	25	28	21
		%	83,3	93,3	70,0
Toplam		Sayı	30	30	30
		%	100	100	100
Nöropatik dizabilite skoru (NDS)	Normal	Sayı	24	19	29
		%	80,0	63,3	96,7
	Patolojik	Sayı	6	11	1
		%	20,0	36,7	3,3
Toplam		Sayı	30	30	30
		%	100	100	100

LANSS: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs

NSS: Nöropati Semptom Skoru

NDS: Nöropati Disabilite Skoru

Tablo 4.10. Grupların LANSS Ağrı, NSS ve NDS ortalamaları

	Grup	Ortalama±SS	p değeri*
LANSS	İnsülin Direnci	4,86±3,85	<0,001
	Prediyabet	8,56±6,23	
	Kontrol	3,26±4,37	
NSS	İnsülin Direnci	1,76±1,43	0,008
	Prediyabet	2,73±2,18	
	Kontrol	1,36±1,40	
NDS	İnsülin Direnci	0,26±0,63	0,014
	Prediyabet	0,66±1,15	
	Kontrol	0,06±0,36	

*ANOVA testi kullanılmıştır.

LANSS: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs

NSS: Nöropati Semptom Skoru

NDS: Nöropati Disabilite Skoru

Prediyabet grubu ortalama LANSS skorları hem insülin direnci, hem de kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Gruplarda LANSS Ağrı skalası ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

	Grup	Ortalama±SS	p değeri*
LANSS Ağrı Skalası	İnsülin Direnci	4,86±3,85	0,013
	Prediyabet	8,56±6,23	
	İnsülin Direnci	4,86±3,85	0,423
	Kontrol	3,26±4,37	
	Prediyabet	8,56±6,23	0,001
	Kontrol	3,26±4,37	

*Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

LANSS: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs

Ortalama NSS skorları prediyabet grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Gruplarda NSS ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

	Grup	Ortalama±SS	p değeri*
NSS	İnsülin Direnci	1,76±1,43	0,079
	Prediyabet	2,73±2,18	
	İnsülin Direnci	1,76±1,43	0,638
	Kontrol	1,36±1,40	
	Prediyabet	2,73±2,18	0,007
	Kontrol	1,36±1,40	

*Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

NSS: Nöropati Semptom Skoru

Ortalama NDS skorları prediyabet grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Gruplarda NDS ortalamalarının ikili karşılaştırmaları

	Grup	Ortalama±SS	p değeri*
NDS	İnsülin Direnci	0,26±0,63	0,129
	Prediyabet	0,66±1,15	
	İnsülin Direnci	0,26±0,63	0,592
	Kontrol	0,06±0,36	
	Prediyabet	0,66±1,15	0,012
	Kontrol	0,06±0,36	

*Post-hoc Tukey testi kullanılmıştır.

NDS: Nöropati Disabilite Skoru

ENMG anormalliği açısından gruplar değerlendirildiğinde her üç grup arasında tanı dağılımları yönünden anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.14). İnsülin direnci ile prediyabet grubu arasında fark yokken ($p>0,05$) (Tablo 4.15), prediyabet grubunda ENMG anormalliği kontrol grubundan daha fazlaydı ($p<0,05$) (Tablo 4.16), insülin direnci ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.14. ENMG anormalliği açısından grupların karşılaştırılması

			Grup			p değeri*
			İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol	
ENMG	Patolojik	Sayı	8	14	4	0,016
		%	26,7	46,7	13,3	
	Normal	Sayı	22	16	26	
		%	73,3	53,3	86,7	
Toplam		Sayı	30	30	30	
		%	100,0	100,0	100,0	

*Ki-kare testi kullanılmıştır.
ENMG: Elektronöromiyografi

Tablo 4.15. ENMG anormalliği açısından grupların ikişerli karşılaştırılması

			İnsülin direnci	Prediyabet	p değeri*
ENMG	Patolojik	Sayı	8	14	0,108
		%	26,7	46,7	
	Normal	Sayı	22	16	
		%	73,3	53,3	
Toplam		Sayı	30	30	
		%	100,0	100,0	

*Ki-kare testi kullanılmıştır.
ENMG: Elektronöromiyografi

Tablo 4.16. ENMG anormalliği açısından grupların ikişerli karşılaştırılması

			Prediyabet	Kontrol	p değeri*
ENMG	Patolojik	Sayı	14	4	0,01
		%	46,7	13,3	
	Normal	Sayı	16	26	
		%	53,3	86,7	
Toplam		Sayı	30	30	
		%	100,0	100,0	

*Ki-kare testi kullanılmıştır.
ENMG: Elektronöromiyografi

Tablo 4.17. ENMG anormalliği açısından grupların ikiyeşerli karşılaştırılması

			İnsülin direnci	Kontrol	p değeri*
ENMG	Patolojik	Sayı	8	4	0,33
		%	26,7	13,3	
	Normal	Sayı	22	26	
		%	73,3	86,7	
Toplam		Sayı	30	30	
		%	100,0	100,0	

*Ki-kare testi kullanılmıştır.

ENMG: Elektronöromiyografi

Grupların ENMG incelemesi sonrası aldıkları tanılar Tablo 4.18’de gösterilmiştir. Periferik polinöropati (PNP) prevalansı insülin direnci grubunda %3,3, prediyabet grubunda %6,7 bulunurken kontrol grubunda PNP izlenmemiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.18. Grupların ENMG incelemesi sonrası aldıkları tanılar

ENMG sonucu	İnsülin Direnci		Prediyabet		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Unilateral KTS	7	23,3	12	40,0	4	13,3	23	25,6
Sensorimotor-aksonal PNP	0	0	2	6,7	0	0	2	2,2
Sensorimotor-aksonal PNP+KTS	1	3,3	0	0	0	0	1	1,1
Normal	22	73,3	16	53,3	26	86,7	64	71,1
Toplam	30	100,0	30	100,0	30	100,0	90	100,0

ENMG: Elektronöromiyografi

KTS: Karpal Tünel Sendromu

PNP: Polinöropati

Tablo 4.19. PNP varlığı açısından grupların karşılaştırılması

			Grup			
			İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol	p değeri*
PNP	Var	Sayı	1	2	0	0,355
		%	3,3	6,7	0	
	Yok	Sayı	29	28	30	
		%	96,7	93,3	100,0	
Toplam		Sayı	30	30	30	
		%	100,0	100,0	100,0	

*Ki-kare testi kullanılmıştır.

PNP: Polinöropati

Katılımcıların ENMG sonucu normal ve anormal şeklinde ayrıldığında, VKİ ve AKG sonuçları anormal ENMG sonucu olanlarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Açlık insülin ve HOMA-IR sonuçları anormal ENMG sonucu olanlarda yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. ENMG anormalliği olan ve olmayan hastaların VKİ, AKG, Açlık İnsülin ve HOMA-IR skoru ortalamaları

	ENMG sonucu	Hasta sayısı	Ortalama±SS	p değeri*
VKİ	Patolojik	26	31,19±4,52	0,04
	Normal	64	28,89±4,83	
AKG	Patolojik	26	99±12,94	0,016
	Normal	64	91,56±13,09	
Açlık İnsülin	Patolojik	26	15,54±6,93	0,079
	Normal	64	12,81±6,44	
HOMA-IR	Patolojik	26	3,82±1,77	0,061
	Normal	64	3,04±1,75	

*Bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır.

VKİ: Vücut kitle indeksi

AKG: Açlık kan glukozu

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance

Katılımcılar metabolik sendromu olan veya olmayan şeklinde sınıflandırılıp anormal ENMG bulguları yönünden karşılaştırıldığında, metabolik sendromu olan 30 hastanın 13'ünde (%43,3) ENMG anormalliği saptanırken, metabolik sendromu olmayan 60 hastanın 13'ünde (%21,7) ENMG anormalliği saptandı. Metabolik sendrom grubunda anormal ENMG varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. ENMG anormalliği olan ve olmayan hastaların metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırması

		Metabolik sendrom		p değeri*
		Yok	Var	
ENMG Sonucu	Normal	47	17	0,048
	Anormal	13	13	
	Toplam	60	30	

*Bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır.
ENMG: Elektronöromiyografi

ENMG sonucu normal ve anormal olanların LANSS, NDS ve NSS ölçekleri değerlendirildiğinde her üç ölçek skorları da ENMG sonucu anormal olanlarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. ENMG anormalliği olan ve olmayan hastaların LANSS, NDS ve NSS skoru ortalamaları

	ENMG Sonucu	Hasta sayısı	Ortalama±SS	p değeri*
LANSS	Patolojik	26	9,15±5,25	<0,001
	Normal	64	4,10±4,70	
NDS	Patolojik	26	0,92±1,05	<0,001
	Normal	64	0,09±0,55	
NSS	Patolojik	26	2,53±1,77	0,048
	Normal	64	1,71±1,75	

*Bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır.

LANSS: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs

NDS: Nöropati Disabilite Skoru

NSS: Nöropati Semptom Skoru

Duysal sinir ileti çalışmaları değerlendirildiğinde; st ekstremitede gruplar arasında median sinir 2. parmak-bilek DSAP amplitüdleri, median sinir 2. parmak-bilek duysal ileti hızı, median sinir avuç içi-bilek DSAP amplitüdleri, median sinir avuç içi-bilek duysal ileti hızı, median sinir bilek-dirsek duysal ileti hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.23). Median sinir avuç içi-bilek duysal ileti hızı ($p = 0,029$) ve median sinir bilek-dirsek duysal ileti hızınının ($p = 0,004$) prediyabet grubunda insülin direnci grubundan anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Median sinir 2. parmak-bilek DSAP amplitüdleri ($p = 0,005$), median sinir 2. parmak-bilek duysal ileti hızı ($p = 0,035$), median sinir avuç içi-bilek DSAP amplitüdleri ($p = 0,002$) prediyabet grubunda kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 4.23. Grupların duysal sinir ileti çalışmaları parametreleri yönünden ortalamaları

Duysal Sinir İleti Çalışması	Gruplar			p değeri*
	İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol	
Median DSAP 2. Parmak Bilek (μ V)	18,45 \pm 7,84	16,62 \pm 10,64	24,87 \pm 10,85	0,004
Median duyu 2. Parmak Bilek (m/s)	43,48 \pm 6,35	39,62 \pm 11,18	44,95 \pm 5,24	0,033
Median DSAP Avuç içi Bilek (μ V)	63,96 \pm 34,42	44,14 \pm 31,78	74,81 \pm 34,44	0,002
Median duyu Avuç içi Bilek (m/s)	41,84 \pm 9,74	34,99 \pm 11,95	43,07 \pm 8,54	0,006
Median DSAP Bilek Dirsek (μ V)	21,50 \pm 10,97	16,38 \pm 5,36	22,28 \pm 13,66	0,069
Median duyu Bilek Dirsek (m/s)	58,98 \pm 9,39	52,32 \pm 7,95	56,19 \pm 5,25	0,005
Ulnar DSAP 5. Parmak Bilek (μ V)	12,11 \pm 6,09	11,20 \pm 6,07	12,37 \pm 5,67	0,725
Ulnar duyu 5. Parmak Bilek (m/s)	47,98 \pm 4,08	45,15 \pm 10,17	47,93 \pm 10,54	0,194
Sağ süperfisyal Radial DSAP (μ V)	19,54 \pm 6,90	19,91 \pm 7,15	20,59 \pm 8,12	0,856
Sol süperfisyal Radial DSAP (μ V)	20,22 \pm 7,95	20,89 \pm 8,96	20,48 \pm 9,44	0,956
Sağ sural DSAP (μ V)	12,35 \pm 7,02	12,03 \pm 6,84	14,23 \pm 6,57	0,404
Sağ sural duysal ileti hızı (m/s)	43,84 \pm 10,30	40,26 \pm 9,56	45,16 \pm 6,61	0,097
Sol sural DSAP (μ V)	11,51 \pm 7,02	13,14 \pm 6,48	15,07 \pm 8,36	0,176
Sol sural duysal ileti hızı (m/s)	43,13 \pm 9,61	40,96 \pm 4,53	44,75 \pm 7,65	0,156

DSAP: Duysal sinir aksiyon potansiyeli

*ANOVA testi kullanılmıştır.

Motor sinir ileti çalışmalarında; üst ekstremitede gruplar arasında median sinir bilek-dirsek motor ileti hızı, median sinir motor distal latansı, median sinir motor F dalgası latansı, ulnar sinir bilek-dirsek altı motor ileti hızı, ulnar sinir dirsek altı-dirsek üstü motor ileti hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.24). Prediyabet grubunda insülin direnci grubuna kıyasla median sinir motor distal latansı ($p = 0,04$), median

sinir motor F dalga latansı ($p=0,043$) daha yüksekken ulnar sinir bilek-dirsek altı motor ileti hızı ($p=0,01$) ve ulnar sinir dirsek altı-dirsek üstü motor ileti hızları ($p=0,002$) daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.24. Grupların üst ekstremitte motor sinir ileti çalışmaları parametreleri yönünden ortalamaları

Motor Sinir İleti Çalışması	Gruplar			p değeri*
	İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol	
Median BKAP Bilek amplitüdü (μV)	12,76 \pm 4,43	12,70 \pm 4,54	12,75 \pm 4,99	0,999
Median motor Bilek Dirsek (m/s)	57,20 \pm 5,11	54,23 \pm 7,04	60,16 \pm 5,60	0,001
Median Distal Latansı	2,91 \pm 0,76	3,41 \pm 0,88	3,07 \pm 0,44	0,028
Median BKAP Dirsek amplitüdü (μV)	11,61 \pm 4,00	11,14 \pm 3,86	11,43 \pm 4,60	0,908
Median F Dalga Latansı	25,54 \pm 2,67	26,95 \pm 2,29	26,10 \pm 1,31	0,047
Ulnar BKAP Bilek amplitüdü (μV)	13,86 \pm 3,20	12,94 \pm 2,87	13,45 \pm 3,17	0,511
Ulnar BKAP Dirsekaltı amplitüdü (μV)	12,68 \pm 2,96	12,08 \pm 2,73	12,47 \pm 3,18	0,731
Ulnar motor Bilek Dirsek altı (m/s)	69,63 \pm 8,43	61,51 \pm 9,00	65,94 \pm 7,37	0,001
Ulnar BKAP Dirseküstü amplitüdü (μV)	12,09 \pm 2,76	11,59 \pm 2,65	11,84 \pm 3,11	0,794
Ulnar motor Dirsek altı dirsek üstü (m/s)	69,96 \pm 11,13	61,81 \pm 13,50	65,84 \pm 9,54	0,027
Ulnar Distal Latansı	2,33 \pm 0,24	2,41 \pm 0,23	2,27 \pm 0,26	0,080
Ulnar F Dalga Latansı	25,77 \pm 1,71	26,10 \pm 1,83	25,76 \pm 1,31	0,650

BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli

*ANOVA testi kullanılmıştır.

Motor sinir ileti çalışlarında; alt ekstremitte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Grupların alt ekstremitte motor sinir ileti çalışmaları parametreleri yönünden ortalamaları

Motor Sinir İleti	Gruplar	p değeri*
-------------------	---------	-----------

Çalışması	İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol	
CPeroneal BKAP Bilek amplitüdü (μV)	5,63 \pm 3,09	5,80 \pm 2,94	6,09 \pm 2,19	0,814
CPeroneal BKAP Fibula amplitüdü (μV)	4,69 \pm 2,64	4,87 \pm 2,45	5,39 \pm 2,06	0,501
CPeroneal motor bilek fibula başı (m/s)	48,54 \pm 11,05	47,79 \pm 11,10	52,27 \pm 5,77	0,163
CPeroneal Distal Latansı	3,65 \pm 0,83	3,87 \pm 1,07	3,73 \pm 0,54	0,598
CPeroneal F Dalga Latansı	40,85 \pm 9,59	42,25 \pm 11,15	43,72 \pm 4,63	0,463
PTibial BKAP Bilek amplitüdü (μV)	9,01 \pm 4,71	7,63 \pm 2,92	9,18 \pm 4,19	0,267
PTibial BKAP Diz amplitüdü (μV)	7,62 \pm 4,49	6,20 \pm 2,40	7,48 \pm 3,47	0,241
PTibial motor Bilek Diz (m/s)	45,70 \pm 4,72	45,15 \pm 4,57	47,00 \pm 6,70	0,400
PTibial Distal Latansı	3,88 \pm 0,80	4,24 \pm 0,70	3,89 \pm 0,65	0,091
PTibial F Dalga Latansı	41,27 \pm 7,76	43,77 \pm 5,18	43,86 \pm 5,83	0,206

BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli

*ANOVA testi kullanılmıştır.

İnsülin direnci grubunda 6 (%20) hasta, prediyabet grubunda 7 (%23,3) hasta ve kontrol grubunda 1 (%3,3) hastanın sempatik deri yanıtı patolojik tespit edilmiştir. Sempatik deri yanıtı çalışmalarında; dört ekstremitede sempatik deri yanıtı latanslarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.26). Gruplar arasındaki fark insülin direnci ve kontrol gruplarından kaynaklanmakta olup insülin direnci grubunda sağ el sempatik deri yanıtı latansı ($p = 0,007$), sol el sempatik deri yanıtı latansı ($p = 0,02$), sağ ayak sempatik deri yanıtı latansı ($p = 0,027$) ve sol ayak sempatik deri yanıtı latansı ($p = 0,019$) kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.26. Grupların sempatik deri yanıtı (SDY) çalışmaları yönünden ortalamaları

Sempatik Deri Yanıtı	Gruplar	p değeri*
----------------------	---------	-----------

Çalışması	İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol	
Sağ el SDY amplitüdü (µV)	3335±1922	3019±2109	2692±1825	0,447
Sağ el SDY Latansı	1,04±0,35	1,14±0,42	1,33±0,30	0,009
Sol el SDY amplitüdü (µV)	3129±2032	2798±2272	2486±1634	0,462
Sol el SDY Latansı	1,03±0,34	1,15±0,42	1,35±0,38	0,003
Sağ ayak SDY amplitüdü (µV)	1229±1182	1792±1495	1278±680	0,124
Sağ ayak SDY Latansı	1,34±0,64	1,65±0,77	1,78±0,45	0,030
Sol ayak SDY amplitüdü (µV)	1196±1043	1777±1440	1241±633	0,077
Sol ayak SDY Latansı	1,32±0,66	1,65±0,74	1,76±0,42	0,019

*ANOVA testi kullanılmıştır.
SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Sural/Radial duyu amplitüd oranı (SRAR) değerlendirildiğinde, sağ SRAR'da gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), sol SRAR'da istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.27). Gruplar arasındaki fark insülin direnci ve kontrol gruplarından kaynaklanmakta olup insülin direncinde sol SRAR değeri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur ($p=0,023$).

Tablo 4.27. Grupların Sural/Radial duyu amplitüd oranı (SRAR) parametreleri yönünden ortalamaları

Sural/Radial duyu amplitüd oranı	Gruplar			p değeri*
	İnsülin direnci	Prediyabet	Kontrol	
Sağ SRAR	0,67±0,41	0,62±0,37	0,78±0,44	0,312
Sol SRAR	0,56±0,29	0,69±0,40	0,87±0,57	0,030

*ANOVA testi kullanılmıştır.

SRAR: Sural/Radial duyu amplitüd oranı

5. TARTIŞMA

DM hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Neden olduğu mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle hastaların yaşam kalitelerini ve sağ kalımlarını ihmal edilemeyecek ölçüde etkilemektedir. Hastalığın yüksek prevalansı da dikkate alındığında DM'nin halk sağlığı üzerindeki yansması daha da artmaktadır.

Morbidite ve sağ kalım üzerinde belirgin etki göstermesi hastalığın erken tanı ve müdahalesi üzerine dikkat çekmiştir. Daha önceleri sadece aşikar DM üzerinde durulan DM spekturumunun artık diyabet öncesi veya prediyabet safhası olduğu ve insülin direncinin de içerisinde olduğu metabolik sendrom temelini oluşturduğu bilinmektedir. DM'nin oldukça büyük bir kısmını oluşturan tip II DM'nin neden olduğu nöropati gibi komplikasyonların prediyabet gibi erken dönemde saptanması ve müdahale edilmesinin daha anlamlı olacağı üzerinde durulmaya başlanmıştır.

Tip II DM'de nöropati veya nöropati etyolojisi üzerinde yapılmış yeterli düzeyde çalışma bulunurken prediyabetik dönemde nöropati araştırmaları son zamanlarda hız kazanmaya başlamıştır. Bunun da ötesinde DM veya prediyabet için risk faktörleri içerisinde kabul edilen metabolik sendrom, insülin direnci veya obezite gibi faktörlerin nöropati ile olan ilişkisi hakkında oldukça kısıtlı çalışma mevcuttur. Çalışmamızda bu amaçla insülin direnci olan bireylerde nöropati sıklığının ENMG, nöropatik ağrı ve nöropatik semptom skalaları ile değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yapılan çalışmalarda Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) veya Bozulmuş Glukoz Toleransının (BGT) oluşturduğu prediyabet durumunun yıllık %5-10 oranında aşikar diyabete dönme riskinin olduğu bildirilmiştir, meta-analiz dizaynındaki bu çalışmada hem BAG hem de BGT olan hastaların DM'ye ilerleme riskinin yıllık %12 olduğu bildirilmiştir (102). 2011 yılında yapılan MESA çalışmasında (Multi-Ethnicity Study of Atherosclerosis) BAG'ın DM'ye progresyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (103).

DM'nin öncüsü kabul edilen glukoz metabolizma bozuklukları şeklinde sınıflandırılan prediyabetik dönemde nöropatinin başladığı düşünülmektedir. Sebebi bilinmeyen idiopatik nöropatisi olan 284 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %16,1'inde altta yatan nedenin prediyabet olduğu gösterilmiştir (104). Bunun destekler şekilde prediyabette idiopatik polinöropati, ağrılı sensöryal nöropati ve küçük lif nöropati sıklığının arttığını bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (105,106,107). Başka bir çalışmada ise WHO kriterlerine göre prediyabetik olarak tanımlanan 50 hasta 4 yıl boyunca takip edilmiş, nöropati varlığı elektrofizyolojik testlerle incelenmiştir, çalışmanın sonucunda nöropati sıklığı %32,8 olarak ifade edilmiştir (108). Başka bir çalışmada ise 2035 katılımcıda Nöropati Semptom Skoru, Nöropati Disabilite Skoru ile periferik nöropati sıklığı değerlendirilmiş ve glukoz regülasyonu bozulmuş olanlarda sıklığı %2,8 bulunurken glukoz toleransı normal olanlarda %1,5 olduğu bildirilmiştir (109). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nöropatik ağrıyı değerlendiren LANSS, NSS ve NDS skorlarının prediyabet grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,007$, $p=0,012$), EMG sonucuna göre saptanan EMG anormallikleri (sensörimotor-aksonal polinöropati, KTS, KTS+ sensörimotor-aksonal polinöropati) sıklığının prediyabet grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Bu bulgular daha önceden diyabetik döneme atfedilen veya DM'nin uzun dönem komplikasyonu olduğu düşünülen periferik nöropati ve polinöropati komplikasyonunun DM sürecinin erken dönemlerinden temel aldığına işaret etmektedir. Nöropati komplikasyonunun prediyabetik dönemde ihmal edilemeyecek kadar sık görülmesi bu problem için prediyabetin risk faktörlerini içeren insülin direnci, obezite, glukoz metabolizmasındaki bozukluklar ve metabolik sendrom gibi daha da öncül dönemlere odaklanılması gerektiğine işaret etmektedir.

Metabolik sendrom glukoz intoleransı, santral obezite, hipertansiyon ve dislipidemi risk faktörlerinin birleşiminden oluşmaktadır. Metabolik sendromu olan hastalar kardiyovasküler hastalıklar ve artmış mortalite açısından yüksektir (110). Yakın zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda metabolik sendrom komponentlerinin periferik nöropati

patogenezinde etkili olduğunu göstermiştir (111-114). Çalışmamızda prediyabet veya insülin direnci olan hastalarda metabolik sendrom sıklığının kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %40, %46,7, %13,3).

Prediyabetik döneminin de öncesinde nöropati varlığını inceleyen çalışmalar sınırlıdır, mevcut çalışmalarda ise genellikle metabolik sendroma odaklanılmıştır. Yakın bir zamanda prospektif dizaynda yapılan çalışmada 2,382 sağlıklı katılımcı değerlendirilmiştir. Nöropati ölçümleri yapılan bu hastalarda DM sıklığı %21, prediyabet sıklığı %29,9, metabolik sendrom sıklığı %52,8, distal simetrik polinöropati (DSP) sıklığı ise %11 bulunmuştur. Metabolik sendrom komponentlerinin dahil edildikçe DSP sıklığının arttığı ve metabolik sendrom DSP ilişkisinin glisemik durumdan bağımsız olduğu gösterilmiştir (115). Başka bir çalışmada Birleşik Devletlerde 40 yaşın üzerinde metabolik sendrom sıklığının arttığı ve metabolik sendromu olanlarda periferik nöropati sıklığının %15'e çıktığı bildirilmiştir (116). Diyabetik hastalarda nöropati sıklığına bakıldığında ise yine obezite ve metabolik sendromun nöropatide etkili olduğu görülmektedir. Bir çok çalışmada diyabetik hastalarda obezitenin nöropatiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (117-119). Isomaa ve ark, Costa ve ark ve Metascreen araştırmacıları da benzer şekilde DM hastalarında metabolik sendrom komponentleri olduğunda nöropati sıklığının arttığını bildirmiştir (120-123). Hafif-orta dereceli diyabetik nöropatisi olan 427 diyabetik hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada trigliserid seviyesindeki yükseklik ile sural sinirde myelinli lif yoğunluğundaki azalmanın korele olduğu gösterilmiştir (123). Bu çalışmada nöropatinin glisemik kontroller ilişkili olmadığı da bildirilmiştir. Bu konuda yapılan kapsamlı bir araştırmada sadece glisemik kontrolün Tip 2 DM hastalarında nöropati gelişimini engelleyemediği ifade edilmiştir (124). Buna ek olarak nöropatisi olan normoglisemik hastaların metabolik sendrom prevalansı BGT ve nöropatisi olan hastalardaki metabolik sendrom prevalansına benzer bulunmuştur (125). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler bunları destekler nitelikteydi. Metabolik sendromun prediyabet ve insülin direnci gruplarında daha sık görüldüğü, bu hastalarda

ENMG patolojisinin metabolik sendromu olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu (%43,3 vs %21,7, $p=0,048$) gösterilmiştir.

İnsülin direnci metabolik sendromun ana özelliklerinden biridir. Nöronlarda da insülin direnci görüldüğü ve buna bağlı olarak nöronal hasar meydana geldiği hakkındaki kanıtlar giderek artış göstermektedir (111-114,126,127). Metabolik sendrom komponentleri ve insülin direnci periferik nöropati gelişiminde önemli bir role sahip olabilir. Ancak insülin direnci ve nöropati sıklığı hakkındaki veriler oldukça sınırlıdır. Çinde yapılan kesitsel bir çalışmada metabolik sendrom, insülin direnci ve nöropati ilişkisi incelenmiştir, 2035 katılımcının değerlendirildiği bu çalışmada metabolik sendromu olan hastalarda periferik nöropati sıklığının metabolik sendromu olmayanlardan daha yüksek olduğu (%2,6 vs %5,5) gösterilmiş olup regresyon analizlerinde metabolik sendrom komponentlerinin dahil edildikçe nöropati sıklığının lineer bir artış gösterdiği izlenmiş, bununla birlikte HOMA-IR ile değerlendirilen insülin direncinin metabolik sendromdan bağımsız olarak periferik nöropatiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (128). Metabolik sendromun ana özelliklerinden olan glukoz tolerans bozukluğu veya disglisemi nöropati gelişiminde önemli bir role sahiptir. Yağ veya kas dokusu gibi insüline bağımlı dokularda insülin metabolik etkilerine fosfoinozitol 3 kinaz/Akt sinyal yolağı aracılık etmekte olup bu yolak metabolik sendrom ve DM hastalarında genellikle etkilenmiştir (111, 112). İnsülinin nöronlar için bir büyüme faktörü olduğu ve sinir sisteminde insülin reseptörlerinin yaygın bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir (129, 130). Kronik insülin stimülasyonunun farelerde insülin direncini indüklediği, Akt aktivasyonunun azaldığı ve sonuç olarak mitokondriyal disfonksiyon ve nöropati geliştiği ifade edilmiştir (131). Çalışmamızda insülin direnci olan grupta LANSS, NSS ve NDS ölçekleriyle değerlendirilen nöropatinin kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştur, bununla birlikte ENMG ile değerlendirme yapıldığında ENMG patolojisi olanların açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin anormal olma eğiliminde olduğu görüldü. Yine insülin direnci grubunda EMG anormalliği (polinöropati, ulnar tuzak, karpal tünel sendromu) yüzdesi kontrol grubundan daha sık olmasına rağmen (%23,3 vs %13,3) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak mevcut

veriler çalışmaya alınan hasta sayısının artırılması durumunda istatistiksel olarak anlamlılığın da sağlanabileceğini düşündürmektedir. Prediyabet ve kontrol grubunda ise hem LANSS, NSS ve NDS skalalarında hem de elektrofizyolojik parametrelerde daha belirgin bir farklılık görülmüştür. Bu sonuçlar insülin direnci ve polinöropati arasındaki ilişkinin prediyabet ve polinöropati arasındaki ilişki kadar güçlü olmadığı yönünde yorumlanabilir ancak diğer taraftan polinöropati ve nöropatik ağrı varlığının sadece bu konuda oluşturulan ve klinik olarak yaygın kullanımı olan skalaların tek başına değil de elektrofizyolojik incelemelerle kombine edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Ayrıca sempatik deri yanıtının insülin direnci grubunda kontrol grubuna göre daha sık bozulduğu görülmüştür. Aynı şekilde SRAR oranının insülin direnci ve kontrol grubunda farklı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular insülin direncinin nöropati gelişiminde önemli rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Ülkemizde yapılan 69 obez adölesanın değerlendirildiği çalışmada çalışmamıza benzer şekilde sağ üst ekstremitede sempatik deri yanıtının insülin direnci ve BGT gruplarında daha sık bozulduğu gösterilmiştir (132).

Prediyabet ve kontrol grubunda ise hem LANSS, NSS ve NDS skalalarında hem de elektrofizyolojik parametrelerde daha belirgin bir farklılık görülmüştür. Bu sonuçlar insülin direnci ve polinöropati arasındaki ilişkinin prediyabet ve polinöropati arasındaki ilişki kadar güçlü olmadığı yönünde yorumlanabilir ancak diğer taraftan polinöropati ve nöropatik ağrı varlığının sadece bu konuda oluşturulan ve klinik olarak yaygın kullanımı olan skalaların tek başına değil de elektrofizyolojik incelemelerle kombine edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Bu konunun aydınlatılması için daha çok vakanın değerlendirileceği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

Periferik nöropati sık görülen ve hastaların yaşam kalitesini belirgin derecede etkileyen kronik karakterde bir problemdir. Nöropati sıklığının 40 yaşın üzerinde %10'lara ulaştığı bildirilmiştir (116) ancak detaylı incelemelerde sonra bile hastaların bir kısmında neden ortaya konulamamış ve idiopatik veya kriptojenik nöropati olarak isimlendirilmiştir. Tıp alanındaki gelişmelerle birlikte nedeni bilinmeyen nöropatiler aydınlatılmaya

başlanmıştır. DM hastalarında nöropati sıklığının oldukça yüksek olması DM'de görülen durumların araştırılmasını ve DM öncesi döneme odaklanılmasına sebep olmuştur. Prediyabetik döneme bakıldığında da periferik nöropati sıklığının hala yüksek olduğu görülmüş ve daha erken dönemlerin incelenmesi gerektiği düşünülmüştür. Çalışmamızda bu amaçla prediyabetik dönem öncesine, metabolik sendrom ve insülin direncine odaklanılmış, metabolik sendromun ve insülin direncinin periferik nöropatiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Tedavi seçenekleri sınırlı olan, tedaviye rağmen belirgin remisyonların sağlanamadığı, periferik nöropati ve nöropatik ağrıya belki de ortaya çıkmadan müdahale edilmesi hastaların yaşam kalitesini arttıracak, bu konu için harcanan önemli sağlık giderlerinin önünü kesecek, DM sıklığını ve DM'ye progresyonu azaltacaktır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi çalışma örnekleminin daha geniş olması ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilirdi. İkincisi çalışmaya diyabetik hastaların da dahil edilmesi elde edilen ilişkinin daha güçlü olmasını sağlayabilirdi. Ancak çalışmamızda DM hastalarından ziyade diyabet öncesi dönem, metabolik sendrom ve insülin direncine odaklanılmıştır. Ayrıca çalışmamıza kontrol grubunun dahil edilmesi de bu problemi ortadan kaldırmıştır. Üçüncüsü, çalışmamızda insülin direnci HOMA-IR formülüyle hesaplanmıştır. HOMA formülünün yaygın olarak kullanılmasına rağmen insülin direncinin gösterilmesinde altın standart yöntem olarak hiperinsülinemik öglisemik klemp testi önerilmektedir.

6. SONUÇ

Polinöropati DM ve glukoz metabolizma bozukluklarıyla yakın ilişkili, hastalar için yaşam kalitelerinde önemli derecede azalmaya yol açan, hastaların fonksiyonlarını etkileyen kompleks bir süreçtir. Daha önceleri DM'nin geç dönem komplikasyonu olarak düşünülen polinöropatinin DM'nin daha erken dönemlerinde görüldüğü hakkında giderek artan bir fikir birliği vardır. Çalışmamızda bu amaçla DM'nin öncüsü kabul edilen Bozulmuş Açlık Glukozu veya Bozulmuş Glukoz Toleransını içerisine alan prediyabetik dönemde polinöropati ve nöropatik ağrı sıklığı incelenmiş, bunun da ötesinde insülin direncinin nöropati üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçları prediyabetik dönemdeki polinöropati sıklığı hem nöropatik ağrı skalaları hem de elektrofizyolojik incelemelerde belirgin bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir, insülin direncinde ise sadece elektrofizyolojik incelemelerde nöropati sıklığının arttığı görülmüştür. Tedavi konusunda yüksek oranda çaresiz kalındığından polinöropatiye ortaya çıkmadan müdahale edilmesi daha rasyonel bir yaklaşım olacaktır. Bu amaç doğrultusunda hastaların metabolik sendrom ve özellikle obezite ve insülin direnci komponentlerinin nöropati ile ilişkili olduğu akılda tutulmalı ve daha agresif bir şekilde tedavi edilmesinin ileride görülebilecek nöropati kaynaklı sorunların engellenmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Li C, Balluz LS, Okoro CA, et al. Surveillance of certain health behaviors and conditions among states and selected local areas --- Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2011; 60:1.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology* 2013;28(2):169-180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5.
3. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–1057.
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
5. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:476279.
6. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006;63:1075–1079.
7. Esper GJ, Nardin RA, Benatar M, Sax TW, Acosta JA, Raynor M. Sural and radial sensory responses in healthy adults: diagnostic implications for polineuropathy. *Muscle Nerve* 2005;31:628-632.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:S67–S74.
9. Das AK, Shah S. History of diabetes: from ants to analogs. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2011;59:6–7.
10. Holt, R. Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: an update for psychiatrists. *British Journal of Psychiatry British Journal of Psychiatry* 2004;184:s55-s63.

11. American Diabetes Association (2001) Diabetes 2001 Vital Statistics. Alexandria, VA: ADA.
12. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873 -876.
13. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311:1778.
14. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556.
15. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;167:1545.
16. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf (Accessed on June 07, 2011).
17. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34:S11.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11.
20. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf (Accessed on December 22, 2011).
21. American Diabetes Association From *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1).
22. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2034.

23. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:1433.
24. Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:971.
25. Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:971.
26. Purnell et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2003;52:2623.
27. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769–1772.
28. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992;9: 820–825.
29. Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Public Health* 2006;96:1643-1648.
30. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1986;68:362-365.
31. Egeland GM, Skjærven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *BMJ* 2000;321: 545–547.

32. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–773.
33. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:1028.
34. Del Prato S, Tiengo A. Pancreatic diabetes. *Diabetes Reviews* 1993;1:260.
35. WHO Study Group. Diabetes mellitus. Technical support series 727. Geneva: World Health Organization 1985.
36. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
37. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: The current status on definition and intervention. *Diabetic Medicine* 2002;19:708-723.
38. Wei M, Gibbons L, Mitchell T, et al. Undiagnosed diabetes and impaired fasting glucose as predictors of cardiovascular disease and all cause of mortality. *Cardiovasc Dis Prev* 1998;1:123-128.
39. Sinha R. et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802–810.
40. Goran MI et al. Impaired glucose tolerance and reduced cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:207–212.
41. DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of the European epidemiological data. *BMJ* 1998;317:371-375.
42. Haris MI, Eastman RC, Cowie CC, et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in U.S population according to the 1997 American

- Diabetes Association and 1980-85 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997;20:1859-1862.
43. Shaw J, Zimmet P, Welborn T, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predict future diabetes in mauritius? *Diabetes Care* 1999;22:399-402.
 44. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: Evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:11.
 45. Larsson H, Berglund G, Lindgarde F, et al. Comparisson of ADA and WHO criteria for diagnosis of diabetes and glucose intolerance. *Diabetologia* 1998;41:1124-1125.
 46. Dutsan D, Zimmet P, Welborn T, et al. The rising prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.
 47. Ko GT, Chan JC, Woo J, et al. Use of the 1197 American diabetes association diagnostic criteria for diabetes in a Hong Kong Chinese population. *Diabetes Care* 1998;21:2094-2097.
 48. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparisson of WHO and American diabetes association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
 49. Haris MI, Eastman RC, Cowie CC, et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in U.S population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-85 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997;20:1859-1862.
 50. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938.
 51. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979;2:283.

52. Steiner DF, Tager HS, Chan SJ, et al. Lessons learned from molecular biology of insulin-gene mutations. *Diabetes Care* 1990;13:600.
53. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003;26:3320.
54. Barb, D, Mantzoros, C. Diagnosing obesity, diabetes mellitus and the insulin resistance syndrome. In: *Obesity and Diabetes*, Mantzoros, C. (Eds), Humana Press, Inc., Totowa, NJ, 2006. p.129.
55. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415.
56. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433.
57. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association.; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640.
58. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. Available at: URL: [http://www.semt.org.tr/newsfiles/425 metabolik.pdf](http://www.semt.org.tr/newsfiles/425%20metabolik.pdf).
59. Earl S, Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749.
60. Onat A, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve

kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004;32:533-541.

61. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548-553.
62. Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews* 2010;11:486.
63. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-176.
64. Şendur M, Güven G. Current Overview of Metabolic Syndrome. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011;18:125-131.
65. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2007 [Position Statement]. *Diabetes Care* 2007;30:S4–S41.
66. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956–962.
67. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2008;26:77-82.
68. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895–1901.
69. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817.
70. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008;120:1.

71. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl). *Diabete Metab* 1977;3:245.
72. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220.
73. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:322.
74. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64:199.
75. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. *Muscle Nerve* 1999;22(suppl 8):S3–S300.
76. Trujillo-Hernandez B, Huerta M, Trujillo X, Vasquez C, Perez-Vargas D, Millan Guerrero RO. F-wave and H-reflex alterations in recently diagnosed diabetic patients. *J Clin Neurosci* 2005;12(7):763-766.
77. Rutkove SB, Kothari MJ, Raynor EM, Levy ML, Fadic R, Nardin RA. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1997;20:1236-1241.
78. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464-469.
79. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP: Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006;63:1075-1079.

80. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:633-643.
81. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/ KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393-400.
82. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB: Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448-1453.
83. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for prediabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294-1299.
84. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24:1229-1231.
85. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225-1228.
86. Rezende KF, Melo A, Pousada J, Rezende ZF, Santos NL, Gomes I. Autonomic neuropathy in patients with impaired glucose tolerance. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:703-711.
87. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O: Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:563-569.
88. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:665–679. doi: 10.1016/j.beem.2006.09.007.
89. Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated

- with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2013;36:817–822. doi: 10.2337/dc12-0469.
90. Toth C, Brussee V, Martinez JA, McDonald D, Cunningham FA, Zochodne DW. Rescue and regeneration of injured peripheral nerve axons by intrathecal insulin. *Neuroscience* 2006;139:429–449. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.11.065.
 91. Dunn TN, Adams SH. Relations between metabolic homeostasis, diet, and peripheral afferent neuron biology. *Advances Nutr (Bethesda, Md)* 2014;5:386–393. doi: 10.3945/an.113.005439.
 92. Han L, Ji L, Chang J, et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2015;7:14. doi:10.1186/s13098-015-0010-y.
 93. Cho YN, Lee KO, Jeong J, et al. The Role of Insulin Resistance in Diabetic Neuropathy in Koreans with Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Follow-Up Study. *Yonsei Medical Journal* 2014;55(3):700-708. doi:10.3349/ymj.2014.55.3.700.
 94. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21(12):2191-2192.
 95. Bennett M. The LANSS pain scale: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. *Pain* 2001;92:147–157.
 96. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: A validation study. *The Journal of Pain* 2004;5(8):427–432.
 97. Dyck PJ. Detection, characterisation and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle-Nevre* 1988;11:21-32.
 98. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care*. *Diabetes Care* 1994;17(6):557-560.

99. Dettmers C, Faust H, Fatepour D, Tackmann W. Sympathetic skin response physiologic principles, normal values and clinical use. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993;61:369-377.
100. Overbeek BU, van Alfen N, Bor JA, Zwarts MJ. Sural/radial nerve amplitude ratio: reference values in healthy subjects. *Muscle Nerve* 2005;32:613–618.
101. Guo Y, Palmer JL, Brown XS, Fu J. Sural and radial sensory responses in patients with sensory polyneuropathy. *Clin Med Rev Case Rep* 2015;2:3.
102. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78(3):305–312.
103. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2011;58(2):140–146.
104. Farhad K, Traub R, Ruzhansky KM, Brannagan TH. Causes of neuropathy in patients referred as "idiopathic neuropathy". *Muscle Nerve* 2015 Nov 12. doi: 10.1002/mus.24969.
105. Nebuchennykh M, Løseth S, Jorde R, Mellgren SI. Idiopathic polyneuropathy and impaired glucose metabolism in a Norwegian patient series. *Eur J Neurol* 2008;15:810–816.
106. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448–1453.
107. Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001;57:1701–1704.

108. Kannan MA, Sarva S, Kandadai RM, Paturi VR, Jabeen SA, Borgohain R. Prevalence of neuropathy in patients with impaired glucose tolerance using various electrophysiological tests. *Neurol India* 2014;62:656-661.
109. Lu B, Hu J, Wen J, et al. Determination of Peripheral Neuropathy Prevalence and Associated Factors in Chinese Subjects with Diabetes and Pre-Diabetes – ShangHai Diabetic neuRopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). Herder C, ed. *PLoS ONE* 2013;8(4):e61053.
110. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769–1778.
111. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:133–141.
112. Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2013;36:817–822.
113. Lee RH, Dellon AL. Insulin resistance. Does it play a role in peripheral neuropathy? *Diabetes Care* 1999;22:1914–1915.
114. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complicat* 2013;27:436–442.
115. Callaghan B, Xia R, Banerjee M et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care* March 10, 2016. doi: 10.2337/dc16-0081.
116. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004 Jul;27(7):1591–1597.
117. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without

- neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009 Jun;35(3):206–213.
118. Straub RH, Elbracht R, Kramer BK, Roth M, Palitzsch KD, Scholmerich J. Influence of digoxin-like immunoreactive factor on late complications in patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1994;24(7):482–487.
119. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352(4):341–350.
120. Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 2006;29(12):2701–2707.
121. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(3):252–255.
122. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44(9):1148–1154.
123. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009;58(7):1634–1640.
124. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543.
125. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2008;273(1–2):25–28.
126. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44:1973–1988.

127. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521–534.
128. Han L, Ji L, Chang J, et al. Peripheral neuropathy is associated with insulin resistance independent of metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2015;7:14.
129. Xu QG, Li XQ, Kotecha SA, Cheng C, Sun HS, Zochodne DW. Insulin as an in vivo growth factor. *Exp Neurol* 2004;188:43–51.
130. Toth C, Brussee V, Martinez JA, McDonald D, Cunningham FA, Zochodne DW. Rescue and regeneration of injured peripheral nerve axons by intrathecal insulin. *Neuroscience* 2006;139:429–449.
131. Dunn TN, Adams SH. Relations between metabolic homeostasis, diet, and peripheral afferent neuron biology. *Advances Nutr (Bethesda, Md)* 2014;5:386–393.
132. Ince H, Taşdemir HA, Aydın M, Ozyürek H, Tilki HE. Evaluation of Nerve Conduction Studies in Obese Children With Insulin Resistance or Impaired Glucose Tolerance. *J Child Neurol* 2015;30(8):989-999.
133. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009;58(7):1634–1640.