



Araştırma Yazısı

Erken Dönem Diyabetik Nöropati Hastalarda Dorsal Sural Sinir İletim Çalışmaları ve Adiponektin ve hs-CRP Düzeyleri ile İlişkileri

Fatma KÖKOĞLU, Alev LEVENTOĞLU, A. Kemal ERDEMOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada erken dönem diyabetik nöropatili hastalarda dorsal sural sinir (DSS) ileti çalışmalarında meydana gelen değişiklikler, inflamatuvar süreçlerin göstergesi olan "high sensitive C-reactive protein" (hs-CRP) ve insülin rezistansında ve diyabetin gelişiminde önemli rolü bulunan adipositokinlerden adiponektin düzeylerinin DSS iletim parametreleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hasta ve Metod: Çalışmaya, 46 erken dönem diyabetik polinöropatili (Dyck sınıflaması N1) hasta ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 44 sağlıklı gönüllü alındı. Etik kurul onayı sonrasında tüm hastalardan yazılı onam formları alındı. Ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda polinöropati incelemesi rutinde kullanılan elektrofizyolojik incelemelere ek olarak DSS iletimleri çalışıldı. DSS parametreleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Adiponektin ve hs-CRP düzeylerinin DSS ileti çalışma parametreleri ile ilişkileri incelendi.

Bulgular: Diyabetik hastalarda DSS parametreleri bilateral istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.01$). Adiponektin düzeyi kontrol grupla karşılaştırıldığında diyabetik grupta anlamlı olarak düşük ($p:0.01$), fakat hs-CRP düzeylerinde farklılık gözlenmedi ($p:0.40$). DSS parametreleri ile adiponektin ve hs-CRP düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$). Polinöropati rutinindeki elektrofizyolojik incelemeleri normal olan erken dönem diyabetik hastaların %63'ünde DSS ileti çalışmalarında anormallik saptandı. Diyabetik hastaların %50'sinde DSS anormallikleri bilateral idi. Normal ve anormal sinir iletimine sahip olan gruplar arasında HbA1c, hs-CRP ve adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız sonuçlarına göre, subklinik erken dönem diyabetik nöropatinin belirlenmesinde DSS iletim çalışmalarının kullanılabilir bir elektrofizyolojik bir yöntem olduğunu göstermektedir. Erken dönem diyabetik nöropatili hastalarda adiponektin seviyesindeki azalma gözlenmiş olsa da, adiponektin ve hs-CRP düzeylerinin dorsal sural sinir iletimleri arasında bir ilişki bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik polinöropati, dorsal sural sinir, adiponektin, hs-C-Reaktif Protein

Dorsal Sural Nerve Conduction Study in Early Diabetic Polyneuropathy Patients and Relationship of Adiponectin and High Sensitive-C Reactive Protein Levels

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate the change in dorsal sural nerve (DSN) conduction studies in early diabetic neuropathic patients and to evaluate whether high

sensitive C-reactive protein (hs-CRP), inflammatory marker, and adiponektin, important role in insulin resistance and diabetes, have any effect on DSN studies or not.

Material and Method: Forty-six patients with early stages (Dyck classification N1) diabetic neuropathy and age-sex matched forty-four control subject were included in the study. Informed consent was obtained after approval of ethical committee. In all subject DSN conduction studies were performed with conventional electrophysiological studies. DSN electrophysiological parameters of diabetics were compared with controls. The relationship between plasma adiponektin and hs-CRP levels and DSN conduction study parameters were analyzed.

Results: In diabetic patients, DSN parameters were significantly different than controls. The level of adiponektin was found to be lower in diabetic (p:0.01) but not statistically significant for hs-CRP levels (p:0.40). There was not any relationship between DSN parameters and the level of adiponektin or hs-CRP (p>0.05). Sixty-three % of diabetics, whom routine electrophysiological studies were in normal limits, had abnormal DSN parameters. Fifty% of diabetics had bilateral abnormalities. However, there was no difference in hs-CRP and adiponektin levels between patients with abnormal and normal DSN studies (p>0.05).

Conclusion: DSN studies are useful methods to detect subclinical early diabetic polyneuropathy according to the results of our study. Although adiponektin level was found lower in early diabetic neuropathic patients, both adiponektin and hs-CRP do not have any relationship with DSN studies.

Keywords: Diabetic polyneuropathy, dorsal sural nerve, adiponektin, high sensitive C-reactive protein

GİRİŞ

Diyabetik nöropati, periferik nöropati nedenleri içinde en sık olmakla birlikte, diyabetin insüline bağımlı ve insülden bağımsız olmak üzere her iki tipinde değişik oranlarda izlenmektedir^(10,30). Diyabetik hastalarda uzun süreli yüksek kan glikoz düzeyinin nöropatiye neden olduğu bilinmektedir. Glikoz regülasyon bozukluğunun erken döneminde de nöropati ortaya çıkabilmektedir⁽⁸⁾. Diyabetik nöropati tanısı, klinik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar ile konulmaktadır. Diyabetik nöropatili hastalar çok geniş klinik spektrum içinde yer alabilirler; asemptomatik olabilecekleri gibi diyabetik nöropatinin komplikasyonları sonucu artmış morbidite ile karşımıza çıkabilirler^(8,10,30).

Sinir iletim çalışmaları, tanı anında diyabetik hastaların % 8'inde ve 10 yıl içerisinde % 50'sinde polinöropati geliştiğini göstermektedir^(8,10,25,30). Diyabetik polinöropatide en erken alt ekstremitelerdeki duyu lifleri etkilenmektedir⁽⁵⁾. Bu nedenle,

polinöropati tespiti için en hassas belirleyici, parametre alt ekstremitelerde duysal sinir iletim çalışmalarıdır^(11,27). Dorsal sural sinir (DSS), sural sinirin daha distalinde olması nedeniyle erken dönem diyabetik nöropatinin değerlendirilmesinde ve tanısında daha faydalı olabileceği bildirilmiştir^(6,17,19,21). Polinöropati incelemesi rutininde, normal sinir iletim incelemesi bulunan diyabetik hastalarda, erken veya subklinik polinöropatinin teşhis edilmesinde, DSS değerlendirilmesinin güvenilir bir parametre olabileceği ileri sürülmüştür^(6,19,21).

Diyabetik polinöropatide, periferik sinirlerde bozukluk yapan mekanizmalar heterojendir. Artmış plazma glikoz düzeyinin ve hastalığın süresinin diyabetik nöropatinin oluşumunda yer aldıkları bilinmektedir⁽⁸⁾. Diyabetik polinöropati oluşum mekanizmalarında, polyol birikimi, mikroangiopati, oksidatif stres, glikan son ürünlerine bağlı anormal sinyalizasyon ve büyüme faktör eksiklikleri yer almaktadır^(3,4,37). Diyabetik polinöropati gelişiminin artmış sitokin düzeyleri ve

vücuttaki inflamatuvar ve oksidatif süreçler ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmektedir^(9,15,22,29,31,33,34). Deneysel ve klinik çalışmalarda bulgular plazma sitokin seviyelerinin ve inflamatuvar olayların sinir fonksiyonlarını etkilediğini göstermektedir^(9,15,22). Kan glikoz düzeyi yüksekliğinin, değişik hücre tiplerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle ettiği bildirilmiştir. İnsülin rezistansında son derece önemli bir yeri bulunan adipositokinler akut faz reaktanların uyarımına ve salınımına yol açabilmektedir^(9,15,22,31,34).

Bu çalışmada erken dönem diyabetik nöropatili hastalarda DSS ileti çalışmalarında meydana gelen değişiklikler, inflamatuvar süreçlerin göstergesi olan "high sensitive C-reaktive protein" (hs-CRP) ve insülin rezistansında ve diyabetin gelişiminde önemli rolü bulunan adipositokinlerden adiponektin düzeylerinin DSS iletim parametreleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hastaların Seçimi

Bu çalışmada "American Diabetes Association" kriterlerine (The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 2003)⁽¹³⁾ göre tip 2 diyabet tanısı konmuş ve günlük yaşamını etkileyecek düzeyde diyabetik nöropati gelişmemiş 46 takipli hasta çalışmaya alındı. Dyck sınıflandırmasına göre 2 gruptaki hastalar çalışmaya alındılar.^(11,10,27)

1. (N1a) Asemptomatik grup (semptom yok, fizik ve nörolojik muayene normal),
2. (N1b) Fizik ve nörolojik muayeneleri normal olan ve sadece duyu semptomları olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 44 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Yerel etik kurul onayı alındı (09.11.2007/42). Her hastaya

çalışma öncesinde bilgilendirme yapıldı ve onam formları imzalandı.

Hasta ve kontrol grubunun subjektif nöropati şikayetleri sorgulandı. Ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Hastaların dışlanma kriterleri:

1. Tip 1 diyabetik hastalar, yalnızca glikoz tolerans testi bozukluğu olanlar, özürleyici diyabetik nöropatili tip 2 diyabet hastaları ve nöropati tedavisi alan hastalar;
2. Merkezi sinir sistemi hastalığı, radikülopati, pleksopati, tuzak nöropatili olgular, nöromusküler hastalık ve ön boynuz hastalığı olanlar;
3. B12 vitamin ve folik asit eksikliği olanlar;
4. Kalp, tiroid, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, hipertansiyonu bulunanlar, kanserli, alkolik ve psikiyatrik hastalar;
5. Ekstremitelerinde ödem saptanan hastalar olarak belirlendi.

2. Biyokimyasal Ölçümler

Olgulardan 12 saat açlıktan sonra venöz kan alındı. Hemoglobin, hematokrit, lökosit, sedimantasyon, glikoz, hemoglobin A1C, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, trigliserit, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamin düzeyi, folik asit düzeyi ve tip 2 diyabet grubundan tokluk kan şekeri ölçümleri yapıldı. Adiponektin ve hs-CRP düzeyleri tayini için alınan venöz kan örnekleri 90 dakikadan kısa bir sürede santrifüj edilerek -70°C buzdolabında dondurularak saklanarak biriktirildi. Plazma adiponektin konsantrasyonu ELISA kitleri kullanılarak (BioVendor, Modrice, Czech Republic) ELISA yöntemi ile ölçüldü. Serum hs-CRP konsantrasyonu DRG firması (DRG International, Inc., USA) tarafından geliştirilen "High Sensitive Enzyme Immunoassay" yöntemi ile ölçüldü.

3. Elektrofizyolojik Çalışmalar

3.1. Motor ve duyu sinir iletim çalışmaları

Hasta ve kontrol grubunun elektrofizyolojik incelemeleri motor sinir iletimleri (medyan, ulnar, posterior tibial ve peroneal sinirler), duysal sinir iletimleri (medyan, ulnar ve sural sinirler) ve ek olarak DSS iletimleri olarak Dantec Keypoint 4 kanallı EMG cihazı ile çalışıldı. Her bir elektrot arası mesafe 2 cm olan bipolar yüzeysel elektrot kullanılarak, medyan sinir birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) için bilekten ve dirsekten verilen uyarı abduktor pollicis brevis kasından, ulnar sinir BKAP'ı için bilekten, dirsekten ve dirseğin 7 cm üzerinden verilen uyarı abduktor digiti minimi kasından, posterior tibial sinir BKAP'ı için ayak bileği ve popliteadan verilen uyarı abduktor hallucis kasından ve peroneal sinir BKAP'ı için ayak bileği ve fibula başı seviyesinden verilen uyarı ekstensör digitorum brevis kasından belly-tendon yöntemi ile kaydedildi.

Duyu iletim çalışmalarında medyan sinir ortodromik duysal aksiyon potansiyel (DAP) amplitüdü, 2. parmak ve avuç içinden uyarı verilerek bilekten ve bilekten uyarı verilerek dirsek hizasından kaydedildi. Ulnar sinir duyu iletiminde DAP, 5. parmak uyarı verilerek bilekten ve bilekten uyarı verilerek dirsek hizasından olmak üzere iki segmentte kaydedildi. Sural sinir duyu iletim çalışmasında DAP, ayakta lateral malleolün arka kısmına disk elektrotlar yerleştirilerek yaklaşık 14 cm proksimalden baldır ortasından uyarı verilerek kaydedildi⁽¹⁰⁾. Filtre ayarları, duyu sinir çalışmalarında 20-2000 Hz, motor sinir çalışmalarında ise 2-10000 Hz aralığında ayarlandı. Duyusal sinir kayıtlamasında averajlama yapıldı, averaj sayısı 8-10 potansiyel olarak belirlendi. Tüm olgularda ekstremitte sıcaklık ölçümleri yapıldı ve ortalama 32°C ve üstünde tutuldu. Gerekli olduğu durumlarda ekstremitte ısıtıldı.

3.2. DSS duyu iletim çalışmaları

DSS duyu iletimleri Oh yöntemi ile ortodromik olarak çalışıldı⁽²³⁾. Yüzeysel

disk elektrotları lateral malleolün posterioruna aktif distalde pasif proksimalde olmak üzere 2-3 cm aralıklarla yerleştirildi ve stimulus ayağın lateral dorsal yüzünden kayıt elektroduna 10 cm mesafeden verildi. Ayak sırtına stimulus ve kayıt elektrotları arasında bir noktaya toprak elektrodu yerleştirildi. Düşük filtre ayarı 20 Hz, yüksek filtre ayarı 2 kHz olarak ayarlandı. Süpürme zamanı 1 ms, hassasiyet 5 ve 20 mikrovolt ve stimulus süresi 2 ms, stimulus frekansı 0.5 Hz olarak ayarlandı. Minimum 10 cevaplık averajlama yapıldı. Latans, stimulus ile duysal yanıt aksiyon potansiyelinin başlangıç noktası arası olarak alındı. Amplitüd, duysal yanıtın pozitif ve negatif tepe noktaları arasındaki değer olarak belirlendi.

4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler tanımlayıcı istatistik, students's t testi, paired-t testi ve Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Hastaların DSS değerlerinin (latans, amplitüd ve ileti hızı), normal kontrollerden farklı olma olasılıkları z-skorumları ile ifade edildi. DSS'in latans, amplitüd ve ileti hızına ait Z değerleri 2'den büyük ya da -2'den küçük olan değerler (% 95 olasılık) (ortalama \pm 2 standart sapma) "anormal" kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 9.0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

1. Demografik ve klinik Özellikler

Çalışmaya 23'ü kadın olmak üzere toplam 46 tip 2 diyabet hastası alındı. Kontrol grubunu 26'sı kadın olan, yaş ve cinsiyeti ile uyumlu 44 sağlıklı gönüllü oluşturdu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir

2. Hastaların klinik evrelemesi ile ilgili özellikleri

Kırk altı hastanın 27'sinin (% 58.6) nöropati sorgulamasında şikayetleri olmadığı öğrenildi, fizik ve nörolojik muayenesi normal bulundu ve

asemptomatik (Dyck sınıflaması N1a) olarak kabul edildi. On dokuz hastanın (% 41.4) sorgulama sırasında duysal semptomları olduğu öğrenildi, fizik ve nörolojik muayenesi normal bulundu. Tip 2 diyabetik hasta grubunda subjektif semptomlar sorgulandı. En sık olarak 18 hastada (% 39,1) yanma şikâyeti vardı. Ayrıca batma, karıncalanma, uyuşukluk, hissizlik, iğnelenme ve ağrı şikayetleri bildirildi.

3. Sural sinir ve DSS iletim çalışması analizleri

Sural sinir ve DSS iletim çalışmalarının sonuçları hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Sural sinir ileti çalışmasında hasta ve kontrol grubu arasında farklılık gözlenmedi. Her iki DSS latans, hız ve amplitüdlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$) (Tablo 3).

Tablo 1. Genel demografik özellikler

	Hasta	Kontrol	p
Yaş (yıl)	45.89 ± 7.59	45.11 ± 8.21	0.64
Sayı (E/K)	46 (23 / 23)	44 (18 / 26)	0.28
Diyabet süre (ay)	24	-	

Tablo 2. Hastaların subjektif şikayetlerinin sorgulanması ile ilgili özellikler

	Hasta sayısı (n:46)	Yalnız alt Ekstremiteler (n:46)
Yanma	18	12
Batma	2	1
Karıncalanma	7	4
Uyuşukluk	9	2
Hissizlik	2	2
İğnelenme	4	2
Ağrı	1	1
Diğer	3	3

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubuna ait dorsal sural sinir ve sural sinir iletim çalışma değerleri

	Hasta	Kontrol	p
Dorsal sural sinir			
Sağ latans	2.68 ± 0.40	2.40 ± 0.36	<0.001
Sağ hız	32.67 ± 3.57	38.45 ± 2.38	<0.001
Sağ amplitüd	8.59 ± 2.96	11.48 ± 3.09	<0.001
Sol latans	2.76 ± 0.44	2.45 ± 0.40	<0.001
Sol hız	32.50 ± 3.50	38.47 ± 2.84	<0.001
Sol amplitüd	8.07 ± 2.41	11.04 ± 2.97	<0.001
Sural Sinir			
Sağ latans	3.20±0.33	3.14±0.38	0.37
Sağ hız	43.71±2.16	44.42±1.41	0.71
Sağ amplitüd	15.33±4.51	16.69±4.41	0.15
Sol latans	3.16±0.41	3.08 ± 0.26	0.31
Sol hız	43.89± 0.89	44.17± 1.88	0.37
Sol amplitüd	15.03± 5.17	15.83± 3.87	0.41

4. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları ve Plazma adiponektin ve hs-CRP düzeyleri

Plazma adiponektin seviyeleri diyabetik hasta grubunda (ortalama 7.23±2.51) kontrol grubuna (ortalama 8.80±3.46) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p=0.01). hs-CRP düzeyinin diyabetik hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa ulaşmadığı gözlemlendi (p=0.43). hs-CRP düzeyi diyabetik hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek saptansa da, istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa ulaşmadığı gözlemlendi (p:0.43). Hasta ve kontrol grubunun glikoz, HbA1c ve lipid paneli değerleri Tablo 4'de verilmiştir.

5. Sinir ileti parametreleri ve adiponektin, hs-CRP ve hbA1c düzeyleri arasında ilişki analizi

DSS iletimleri ile adiponektin ve hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 5). Sol DSS ileti hızı ile hs-CRP arasında ilişki incelendiğinde, p değeri 0.025 olarak bulundu, ancak r değerinin (korelasyon katsayısının) -0.330 olması nedeni ile ilişki zayıf olarak değerlendirildi ve anlamlı kabul edilmedi. DSS iletim çalışmalarının sonuçları ile HbA1c değerleri arasında ilişki incelendiğinde, herhangi bir parametre ile ilişkisi bulunmadı. Kontrol grubu hastalarında DSS iletim çalışmaları ile HbA1c, adiponektin ve hs-CRP düzeyleri arasında bir ilişki belirlenmedi.

6. DSS ait latans, iletim hızı ve amplitüd Z skor transformasyonlarına göre dağılımları

DSS iletim çalışmalarında, ileti hızları sağda % 52.2 ve solda % 45.7 hastada kontrol grup ortalaması±2SD'u aşan değerlerde saptandı. Amplitüd ve latansta

anormallik oranlarının % 15.2 olduğu gözlemlendi (Tablo 6). Diyabetik hasta grubunda Z skorlarına göre anormal DSS iletisine sahip 29 hastanın 23'ünde anormallik bilateral saptandı. HbA1c, hs-

CRP ve adiponektin düzeyleri normal ve anormal sinir iletisine sahip olan gruplar arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak bir farklılık gözlemlenmedi (Tablo 7).

Tablo 4. Diyabetik hastaların ve kontrol grubunun glikoz, HbA1c ve lipid paneli değerleri

	Hasta	Kontrol	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	173.65 ± 63.07	91.66 ± 7.35	<0.001
HbA1c (%)	7.73 ± 1.76	5.33 ± 0.31	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	200.67 ± 129.40	160.97 ± 103.84	0.11
Total kolesterol (mg/dl)	212.73 ± 56.65	196.70 ± 33.40	0.02
HDL kolesterol (mg/dl)	48.28 ± 16.75	47.41 ± 11.53	0.75
LDL kolesterol (mg/dl)	124.60 ± 37.71	109.95 ± 34.12	0.12

Tablo 5. Diyabetik Hastalarda Dorsal sural sinir iletim sonuçları ile plazma adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki

		Adiponektin		hs-CRP		HbA1c	
		r*	p**	r	p	r	p
Latans	Sağ	0.135	0.280	-0.017	0.911	0.103	0.497
	Sol	0.156	0.302	0.111	0.464	0.068	0.655
Hız	Sağ	-0.199	0.185	-0.208	0.166	-0.254	0.089
	Sol	-0.080	0.597	-0.330	0.025	-0.211	0.160
Amplitüd	Sağ	-0.100	0.506	0.024	0.873	-0.225	0.133
	Sol	-0.012	0.934	0.024	0.873	-0.216	0.150

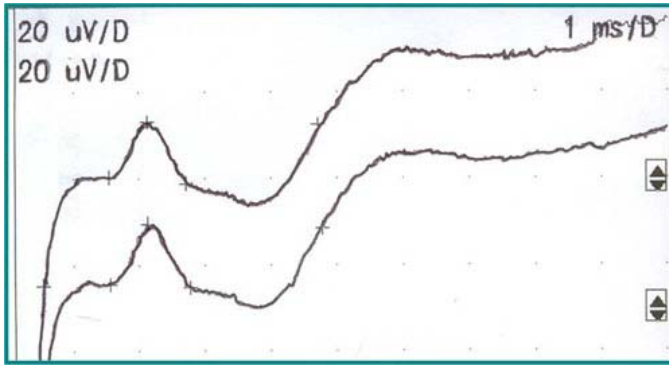
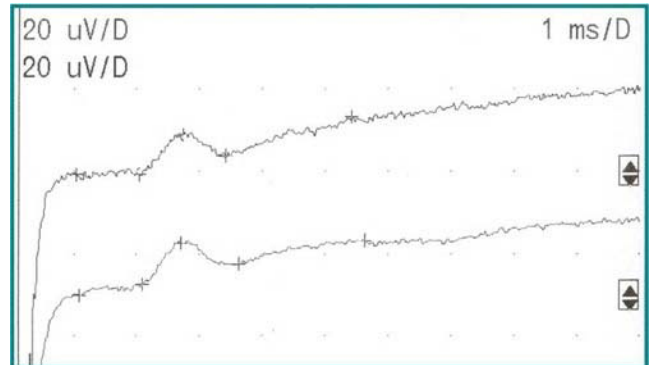
*r=korelasyon katsayısı **p değeri

Tablo 6. Z skorlarına göre normal ve anormal sinir iletimine sahip hastaların oranları

	Normal	Anormal
Sağ latans	84.8	15.2
Sağ hız	54.3	45.7
Sağ amplitüd	87	13
Sol latans	91.3	8.7
Sol hız	47.8	52.2
Sol amplitüd	87	13

Tablo 7. Normal ve Anormal Sinir İletisine sahip olan diyabetik hastaların HbA1c, adiponektin, hs-CRP düzeyleri ve yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	Normal Sinir İleti (n= 17)	Anormal İleti (n= 29)	p
HbA1c	7.40±1.49	7.95±1.91	0.31
hs-CRP	0.86±1.09	0.75±0.93	0.73
Adiponektin	6.94±1.88	7.33±2.81	0.61
Yaş	47.72± 6.81	44.71±7.96	0.19

**Şekil 1:** Dorsal sural sinir aksiyon potansiyeli. 54 yaşında kontrol olgusu.**Şekil 2:** Dorsal sural sinir aksiyon potansiyeli. 41 yaşında tip 2 diyabet hastası.

TARTIŞMA

Bu çalışmada erken dönem nöropatili tip 2 diyabet hastalarda rutinde uygulanan elektrofizyolojik çalışmaların dışında, bilateral DSS duyu iletim çalışmalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklılık olduğu gözlenmiştir. Erken dönem diyabetik nöropatili hastaların % 50'sinde bilateral olmak üzere % 63'ünde DSS çalışmalarında anormal sinir iletimi saptanmıştır. DSS iletim parametreleri ile adiponektin, hs-CRP ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Diyabetik nöropatide ilk etkilenen periferik sinirler alt ekstremitte distal duyu sinirleridir. Diyabetik nöropati semptomlarının yeni gelişmeye başladığı erken diyabet döneminde nöropati bulguları rutinde yapılan elektrofizyolojik çalışmalara yansımayaabilmekte ve asemptomatik veya ılımlı semptomları olan hastalarda elektrofizyolojik teşhis güç olabilmektedir⁽²⁶⁾. DSS ayağın en distalindeki duyu siniridir. Bu nedenle erken dönemde diyabetik polinöropati teşhisinde DSS iletim çalışmalarının yardımcı olabileceği bildirilmiştir^(6,17,19,21,20,35,36). Bizim çalışmamızda da, erken dönem subklinik nöropatili hastalarda rutin elektrofizyolojik çalışmalar normal sınırlarda olmasına rağmen, DSS çalışmalarında bozukluklar saptanmıştır. Bu durum, sural sinir iletiminin normal sınırlarda bulunduğu hastalarda, duyu liflerin en distal bölümünde erken patolojinin daha belirgin olduğunu gösteren bulgularla uyusmaktadır^(37,40). Literatürde erken dönem diyabetik nöropatinin araştırıldığı birçok elektrofizyolojik çalışma bulunmakla birlikte, DSS iletim çalışmaları ile yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. DSS iletim çalışmaları, ilk olarak 1974 yılında Burke ve ark. tarafından tanımlanmış ve DSS değerlerinin son derece değişken olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. Lee ve ark. (1992) nörolojik muayenesi normal 40 sağlıklı gönüllü üzerinde antidromik yöntemle yaptıkları DSS iletim çalışması sonucunda,

polinöropati tanısında kullanılabilecek bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir⁽²¹⁾. Killian ve Foreman (2001), duyu semptomları ve bir veya daha fazla klinik bulguları olan diyabetik polinöropatili ve diyabet dışında farklı etiyolojilere bağlı polinöropatili (alkolik, otoimmün, arterit ve ilaçlara bağlı) 70 hasta ile 38 kontrol olgusunda, antidromik olarak bilateral sural ve DSS iletimlerini çalışmışlardır. Bu çalışmada, hastaların % 77'sinde sural duyu aksiyon potansiyelleri alınamamış veya azalmış, % 23 hastada sural duyu aksiyon potansiyelleri normal sınırlarda saptanmıştır. Yetmiş hastanın % 97'sinde bilateral dorsal sural amplitüdüleri alınamamıştır. Yapılan bu çalışmada, sural sinirde henüz patoloji ortaya çıkmadan önce DSS'in etkilenebileceğini ortaya koymuşlardır⁽¹⁹⁾. Killian ve Foreman (2001) periferik nöropatisi olan grubun hemen hepsinde bilateral dorsal sural aksiyon potansiyelinin alınmadığını tespit etmişler ve tek taraflı olmayan, bilateral dorsal sural AP değişikliklerinin distal duyu nöropatiliyi işaret ettiğini belirtmişlerdir⁽¹⁹⁾. Uluç ve ark.'nın (2008) yaptıkları çalışmada, % 40 hastada bilateral DSS anormalliği gözlenmiştir⁽³⁸⁾. Bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarla yapılan diğer bir çalışmada ise, DSS parametreleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuş, ancak bir hastada bilateral duyu aksiyon potansiyelinin alınmadığı bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Ancak bu çalışmada, DSS incelemelerinde kaç hastada anormallik saptandığına dair bulgular belirtilmemiştir. Ayrıca, çocuklarda ve tip I diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmış ve DSS'in polinöropati tanısında kullanılabileceği önerilmiştir⁽³⁵⁾. Bizim çalışmamızda, glikoz toleransı bozukluğu olan tip I diyabetik ve çocuk hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamızda yer alan hastalarda, polinöropati rutindeki elektrofizyolojik yöntemlerle nöropati saptanamamışken, DSS çalışmalarında % 63 oranında hastada anormallik olduğu

gözlenmiştir. Bu hastaların % 50'sinde DSS iletim çalışmalarında bilateral anormallik olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız, vücudun en distalinde yer alması nedeniyle polinöropatide erken dönemde etkilenen DSS'in iletim çalışmalarının, erken dönem diyabetik nöropatinin tespitinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Diyabetik hastalarda distal duyu sinirlerinin değerlendirilmesinde plantar sinirler de kullanılabilmektedir^(1,2). Medyan plantar sinirdeki duyusal sinir aksiyon potansiyeli yokluğunun iyi bir polinöropati belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Ancak, plantar sinir iletim çalışması hasta için ağrılı ve zor bir çalışmadır⁽³⁶⁾. Sinire yakın iğne tekniği ile interdigital sinir iletim çalışmaları ile diyabetik nöropatinin erken döneminde sinir iletim anormalliklerinin gösterilebileceği bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Bununla birlikte, sinire yakın iğne tekniği invazif ve rahatsızlık vericidir. Ayrıca plantar sinirler lokal nöropatik durumlara daha sık maruz kalabilmektedir. Bu nedenle plantar sinirlerin polinöropati değerlendirilmesinde tanısal değeri sınırlıdır. Aynı şekilde lateral plantar sinirlerin de tuzak nöropatiye yatkınlıklarından dolayı duyu iletim incelemelerinin polinöropati teşhisinde değeri sınırlı olabileceği belirtilmiştir^(6,17,19,21). DSS'in hasarlanması veya tuzak nöropatisi oldukça nadirdir ve yüzeysel lokalizasyonda olması iletimlerinin doğru ölçülmesine izin verir. Ayrıca DSS çalışması yukarıda anlatılan yöntemlerle karşılaştırıldığında invazif değildir ve daha rahat uygulanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, adiponektinin insülinin hormonal etkisinin düzenlenmesinde, enerji dengesinde, obezite ve insülin direncinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir^(9,15,22,18,31). Son çalışmalar tip 2 diyabetik ve bozulmuş glikoz tolerans testi olan hastaların serum adiponektin konsantrasyonunun anlamlı

düzeyde düşük olduğunu göstermiştir^(16,38). Matsuda ve ark. yaptıkları çalışmada, plazma adipositokin (TNF- α , leptin ve adiponektin) düzeyleri ile periferik nöropati ilişkisini araştırmışlar ve adipositokinlerin nöropati gelişiminde rolü olabileceğini belirlemişlerdir⁽²²⁾. hs-CRP, hassas bir inflamasyon belirleyicisidir. Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerotik hastalıkların gelişiminin CRP yüksekliği ile ilişkisi belirlenmiştir^(7,28,32). Yapılan son çalışmalar, serum hs-CRP seviyesinin diyabetik ve glikoz toleransı bozulmuş hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu göstermektedir^(14,33,39). Adiponektinin inflamatuvar kaskatın modülasyonu yoluyla, doğrudan veya dolaylı olarak CRP düzeyini etkileyebileceği bildirilmiştir. Yuan ve ark.'ları, oral glikoz tolerans testi bozukluğu ve tip 2 diyabeti olan hastalarda, hs-CRP seviyesinin kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek, adiponektin seviyesinin ise anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir⁽³⁹⁾. Çalışmalarda hs-CRP seviyesinin, adiponektin seviyesi ile ters bağlantılı olduğu da ileri sürülmüştür^(38,39). Diyabet nöropati patogenezinde oksidatif stres ve inflamatuvar olayların katkısının olduğu bilinmektedir. Bu nedenle iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonu olan diyabetik hastalar bizim çalışmamıza alınmamıştır.

Çalışmamızda tip 2 diyabet hastalarında plazma adiponektin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuş, hs-CRP düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca, adiponektin ve hs-CRP düzeyi ile DSS duyusal iletim çalışması değerleri arasında bağlantı saptanmamıştır. Adiponektin ve hs-CRP düzeylerinin, anormal DSS iletimine sahip olan ve olmayan hastalar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar, erken dönem diyabetik nöropatili hastalarda adiponektin ve hs-CRP düzeylerinin bir ilişkisi olmadığını düşündürmektedir. Literatürde

subklinik nöropatili (N1a ve N1b) hastaların adiponektin ve hs-CRP düzeylerini inceleyen ve sinir iletişi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, DSS iletim çalışmalarının erken dönem diyabetik nöropatinin belirlenmesinde kullanılabilecek etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir. Ayrıca, adiponektin ve hs-CRP'nin diyabetik polinöropatinin gelişmesine olası katkıları bulunabilirse de, erken dönem diyabetik nöropatili hastalarda, DSS iletim çalışmaları ile aralarında bir ilişkinin olmadığı düşünülmektedir.

İletişim:

A. Kemal Erdemoglu

E-mail: akerdemoglu@yahoo.com

Gönderilme Tarihi: 29 Ocak 2009

Revizyon Tarihi: 07 Ağustos 2009

Kabul Tarihi: 11 Ekim 2009

The Online Journal of Neurological Sciences (Turkish) 1984-2009

This e-journal is run by Ege University Faculty of Medicine,

Dept. of Neurological Surgery, Bornova, Izmir-35100TR

as part of the Ege Neurological Surgery World Wide Web service.

Comments and feedback:

E-mail: editor@jns.dergisi.org

URL: <http://www.jns.dergisi.org>

Journal of Neurological Sciences (Turkish)

Abbr: J. Neurol. Sci.[Turk]

ISSNe 1302-1664

KAYNAKLAR

1. Abraham RM, Abraham RR. Absence of the sensory action potential of the medial plantar

- nerve: a sensitive indicator of diabetic neuropathy. *Diabetes Med*, 1987;4:469-74.
2. Belen J. Orthodromic sensory nerve conduction of the medial and lateral plantar nerves: a standardization. *Am J Phys Med*, 1985;64:17-23
3. Boulton A, Malik T, Arezzo JC, Sosenko J. Diabetic somatic neuropathies: technical review. *Diabetes Care*, 2004;27:1458-86.
4. Boulton AJ, Vinik A, Arezzo J, et al, for the American Diabetes Association. Position statement: diabetic neuropathies. *Diabetes Care*, 2005;28:956-962.
5. Bril V. Electrophysiological testing. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, editors. *Textbook of diabetic neuropathy*. New York: Thieme; 2003. pp 177-184.
6. Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. Sensory conduction of the sural nerve in polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:647-52.
7. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2004;350:1387-97.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med*, 1993;329:977-986.
9. Drory VE, Lev D, Groozman GB, Gutmann M, Klausner JM. Neurotoxicity of isolated limb perfusion with tumor necrosis factor. *J Neurol Sci*, 1998;158:1-4.
10. Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic neuropathy*. Toronto, WB Saunders; 1998; pp 255-278.
11. Dyck PJ, Karnes JL, Daube JR, O'Brien PJ, Service FJ. Clinical and neuropathologic criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985;108:861-80.
12. 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;43:817-24.
13. 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*, 2003;26 Suppl 1:S5-20.
14. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002;51:1131-7.
15. González-Clemente JM, Mauricio D, Richart C, Broch M, Caixàs A, Megia A, Giménez-Palop O, Simón I, Martínez-Riquelme A, Giménez-Pérez G, Vendrell J. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha

- system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005;63:525-9.
16. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000;20:1595-9.
 17. Johnson EW. *Practical electromyography, Third edition*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997; pp. 191-3.
 18. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2006;116:1784-92.
 19. Killian JM, Foreman PJ. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies. *Muscle Nerve*, 2001;24:817-20.
 20. Koçer A, Domaç FM, Boylu E, Us Ö, Tanrıdağ T: A comparison of sural nerve conduction studies in patients with impaired oral glucose tolerance test. *Acta Neurol Scand*, 2007;116:399-405.
 21. Lee HJ, Bach HJR, DeLisa JA. Lateral dorsal cutaneous branch of the sural nerve: standardization in nerve conduction study. *Am J Phys Med Rehabil*, 1992;71:318-20.
 22. Matsuda M, Kawasaki F, Inoue H, Kanda Y, Yamada K, Harada Y, Saito M, Eto M, Matsuki M, Kaku K. Possible contribution of adipocytokines on diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004;66Suppl1:S121-3.
 23. Oh S. Uncommon nerve conduction studies: Techniques and normal values. In: *Clinical electromyography: Nerve conduction studies, Third edition*. Williams and Wilkins, Philadelphia, 2003;pp. 290-292.
 24. Park KS, Lee SH, Lee KW, Oh SJ. Interdigital nerve conduction study of the foot for an early detection of diabetic sensory polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:894-7.
 25. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
 26. Pastore C, Izura V, Geijo-Barrientos E, Dominguez JR: A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*, 1999;22:1667-73.
 27. *Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy*. *Neurology*, 1992;42:1823-39.
 28. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000;342:836-43.
 29. Schram, M.T., Chaturvedi, N., Schalkwijk, C.G., Fuller, J.H. Stehouwer, C.D. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes – the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*, 2005;48:370-8.
 30. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of diabetic neuropathy*. New York: Thieme; 2003. pp 64-82.
 31. Shulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB: Relationship between adiponectin and glysemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004;27:1680-7.
 32. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H: C-reactive protein is and carotid intimal medial thickness in a community population. *J. Cardiovasc Risk*, 2002;9:97-103.
 33. Sowers JR. The Role of C-Reactive Protein in the Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus. *Endocrinologist*, 2007;17:163-8
 34. Tataranni, P.A. Ortega, E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes*, 2005;54:917-27.
 35. Turgut N, Karasalihoğlu S, Küçüküçuruloğlu Y, Balcı K, Ekuklu G, Tütüncüler F: Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. *Clin Neurophysiol*, 2004;115:1452-6
 36. Uluc K, Isak B, Borucu D, Temucin CM, Cetinkaya Y, Koytak PK, Tanrıdağ T, Us O. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients. *Clin Neurophysiol*, 2008;119:880-5.
 37. Vinik A, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*, 2004;88:947-99.
 38. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:1930-5.
 39. Yuan G, Zhou L, Tang J, Yang Y, Gu W, Li F, Hong J, Gu Y, Li X, Ning G, Chen M. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006;72:244-50.
 40. Zochodne DW, Diabetes Mellitus And The Peripheral Nervous System: Manifestations And Mechanisms. *Muscle Nerve*, 2007;36: 144-166.