

HbA1c Yüksekliği Olan Hastalarda Subklinik Polinöropati Varlığı

Presence of Subclinical Polyneuropathy in Patients with Elevation of Hba1c

Yılmaz ÇETİNKAYA¹, Güler ÖZDEMİR², Buse Rahime HASIRCI BAYIR¹, Cemile Handan MISIRLI¹

¹Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Asemptomatik HbA1c yüksekliği ile polinöropati oluşumu arasındaki ilişkinin normoglisemik durumla karşılaştırılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, hastanemiz kliniklerine Ocak-Mart 2017 tarihleri arasında nöropati dışındaki semptomlarla başvuran ve subklinik HbA1c yüksekliği saptanan 30 kadın hasta ile normoglisemik sağlıklı 30 kadın hasta dâhil edilmiş ve bu hastalarda sinir ileti incelemesi yapılmış, iki grubun parametreleri birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Amplitüd dağılımı açısından; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tibial motor ve ulnar duysal sinir amplitüdü, kontrol

grubundan düşüktür ($p<0,05$). Peroneal, median ve ulnar motor sinirlerde distal latans değerleri kontrol grubuna göre uzamıştır ($p<0,05$). Sural, median ve ulnar duysal sinir latansları kontrol grubuna göre uzamıştır. İleti hızı dağılımı açısından; sural, median ve ulnar duysal sinirde ileti hızı kontrol grubuna göre yavaşlamıştır ($p<0,05$)

Sonuç: Subklinik HbA1c yüksekliği olan asemptomatik olgularda periferik sinir tutulumu izlenmiş olup, hastalarda nöropati gelişimini engellemek için erken dönemde glisemik kontrol sağlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Elektronöromiyografi, HbA1c, polinöropati

ABSTRACT

Introduction: It is aimed to investigate the relationship between the asymptomatic elevation of HbA1c and occurrence of polyneuropathy by way of comparison to normoglycemic condition.

Methods: The study includes 30 female patients diagnosed with subclinical elevation of HbA1c and 30 normoglycemic healthy female patients who applied to our hospital polyclinics with symptoms other than neuropathy between January-March 2017. Nerve conduction examination is done in these patients, parameters of both groups are compared.

Results: In regard to amplitude distribution; when compared to control group, tibial motor and ulnar sensory nerve amplitude is lower than the

control group ($p<0.05$). In peroneal, median and ulnar motor nerves, distal latency values are extended compared to control group ($p<0.05$). Sural, median and ulnar sensory nerve latency is extended compared to control group. In terms of transmission rate distribution; in sural, median and ulnar sensory nerve, transmission speed is lower compared to the control group ($p<0.05$)

Conclusions: In asymptomatic cases with subclinical elevation of HbA1c, peripheral nervous system involvement is monitored, and early glycemic control should be provided in order to prevent development of neuropathy in patients.

Keywords: Electroneuromyography, HbA1c, polyneuropathy

Cite this article as: Çetinkaya Y, Özdemir G, Hasırcı Bayır BR, Mısırlı CH. HbA1c Yüksekliği Olan Hastalarda Subklinik Polinöropati Varlığı. Arch Neuropsychiatry 2024;61:55–58.

GİRİŞ

Günümüzde diyabet, sıklığı ve yol açtığı sorunlardan dolayı tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Yaşam tarzındaki değişimlerle birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin tümünde özellikle tip 2 diyabetin prevalansı hızla artış göstermektedir. 2013 yılı verilerine göre dünya üzerindeki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1).

Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu, iki saatlik oral glukoz tolerans testi ve glikozillenmiş hemoglobin A1 c (HbA1c) ölçümleri ile konur. HbA1c değerinin artışı diyabet gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu yüzden HbA1c'nin ileride diyabet gelişimi için

kuvvetli bir gösterge olduğunun belirlenmesi, normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır (2).

Diabetes mellitus (DM) ile birlikteliği ve glisemik kontrolle korelasyonu bilinen diyabetik nöropatinin sinir ileti incelemelerinde meydana getirdiği değişiklikler pek çok çalışmada belirtilmiştir. Ancak prediyabetik olarak isimlendirilebilecek HbA1c yüksekliklerinde nöropatiye yol açıp açmadığı henüz araştırılmaya ihtiyaç duyulan bir alandır. Bu nedenle, çalışmamızda, asemptomik, henüz prediyabet aşamasında olan hastalarda HbA1c yüksekliği ile periferik sinir etkilenimi arasındaki ilişkinin elektronöromiyografi (ENMG) ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Öne Çıkan Noktalar

- Diyabetik hastalarda polinöropati önemli bir komplikasyondur.
- Asemptomatik HbA1c düzeyi yüksekliğinde polinöropati olabilir.
- Asemptomatik HbA1c yüksekliğinde erken dönemde EMG yapmak önemlidir.

YÖNTEM

Çalışmaya Ocak-Mart 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Poliklinikleri'ne başvuran ve HbA1c değeri 5,7-6,4 aralığında saptanan nöropati açısından herhangi bir semptom veya muayene bulgusu olmayıp bu açıdan asemptomatik olan 30 kadın hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dâhil edilmiştir. Prediyabetik HbA1c değeri, DM tanı kriterleri arasında yer alan 6,4 sınırına ulaşmamış fakat normal üst sınır olarak kabul edilen 5,7'nin üzerinde seyreden değerdir. Hasta ve kontrol grubu arasında, boy, kilo ve vücut kitle endeksi açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Dâhil edilme kriterlerine uygun hasta ve kontrol gruplarına prospektif olarak, Medelec-Synergy cihazı ile sağ üst ekstremitede median motor ve duyu, ulnar motor ve duyu ile; sağ alt ekstremitede tibial motor, peroneal motor ve sural duyu sinir ileti incelemeleri yapılmıştır.

Hasta ve Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Olma Ölçütleri

- 18-50 yaş aralığında kadın olması
- HbA1C değerinin 5,7-6,4 aralığında olması
- Antidiyabetik tedavi almıyor olması
- Nöropati yapabilecek sistemik, metabolik, endokrin hastalıkların olmaması

- Nöropati yapabilecek ilaç kullanımı veya toksin maruziyet olmaması
- Gebe olmaması
- EMG incelemesi için onam veriyor olması

İstatistiksel yöntem olarak; sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum) kullanılmıştır. Bağımsız ve normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırılması Student t testi ile, bağımsız ve normal dağılıma uymayan iki değişkenin karşılaştırılması Mann-Whitney U ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software versiyon 12,7,7 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (kayıt numarası: 7762-17.04.2017)

BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması: 41,9 standart deviasyon kontrol grubunun yaş ortalaması 38 standart deviasyon olarak bulunmuştur. Üst ekstremitede motor ve duysal sinirlerde saptanan değerler Tablo 1'de, alt ekstremitede motor ve duysal sinirlerde saptanan değerler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Median motor sinir distal latansı ve duysal sinir latansı HbA1c yüksekliği olan grupta kontrol grubuna göre uzamış ve ileti hızı yavaşlamıştır ($p<0,05$). Ulnar motor sinir distal latansı ve duysal sinir latansı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak uzamıştır ($p<0,05$). HbA1c yüksekliği olan grupta, ulnar duysal sinir amplitüdü daha düşük ve ileti hızı yavaşlamış olarak bulunmuştur ($p<0,05$).

HbA1c yüksekliği olan grupta sural sinirde ileti hızı kontrol grubuna göre yavaşlamış ve ortalama latans değeri kontrol grubuna göre uzamıştır ($p<0,05$). Tibial sinir distal amplitüdünde kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük ve peroneal sinir distal latansında uzama saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 1. Üst ekstremitede motor ve duysal sinirlerde saptanan değerler

		Kontrol (n=30) Ort ± SS med (min-maks)	Hasta (n=30) Ort ± SS med (min-maks)	p
Median motor	Distal latans	2,87+0,24 2,86 (2,5-3,54)	3,74+1,91 3,23 (2,29-13,13)	<0,001¹
	Distal amplitüd	9,57+2,92 9,25 (3,4-14,8)	9,73+2,04 9,7 (6,3-13,7)	0,810 ²
	İleti hızı	60,23+4,65 59,4 (51,9-69,2)	57,77+3,69 57,75 (50,5-65,2)	0,027²
Ulnar motor	Distal latans	2,11+0,22 2,14 (1,77-2,6)	2,51+0,26 2,52 (2,03-3,02)	<0,001¹
	Distal amplitüd	10,44+2,48 10,2 (5,5-16)	10,33+2,1 10,2 (7,1-14,8)	0,854 ²
	İleti hızı	61,23+4,85 60,32 (54-71,59)	59,29+4,84 59,2 (50,8-67,8)	0,169 ¹
Median duysal	Latans	2,3+0,22 2,29 (1,93-2,86)	2,62+0,5 2,45 (2,03-4,11)	0,006¹
	Amplitüd	47,79+15 44,6 (19-82,3)	40,54+15,6 38 (7,2-66,1)	0,072 ²
	İleti hızı	57,78+5,05 57,5 (48-67,5)	51,36+8,05 53,1 (31,6-64)	0,001¹
Ulnar duysal	Latans	1,94+0,2 1,93 (1,51-2,4)	2,19+0,19 2,21 (1,88-2,86)	<0,001¹
	Amplitüd	56,15+73,7 42,75 (18,5-440)	29,48+12,2 27,4 (11,9-60,8)	<0,001¹
	İleti hızı	58,09+5,3 58,8 (45,9-72)	55,28+3,85 54,25 (49-64)	0,022²

¹Mann-Whitney U, ²Student t.

Tablo 2. Alt ekstremitelerde motor ve duysal sinirlerde saptanan değerler

		Kontrol (n=30) Ort ± SS med (min-maks)	Hasta (n=30) Ort ± SS med (min-maks)	p
Tibial sinir	Distal latans	3,36±0,4	3,42±0,4	0,592 ²
		3,28 (2,4-3,96)	3,33 (2,61-4,22)	
	Distal amplitüd	10,48±3,38 10,75 (4,4-17)	8,62±3,13 8,55 (4-18,2)	0,031²
Peroneal sinir	Distal latans	46,8±3,9	47,14±3,43	0,469 ¹
		45,55 (41,3-59,32)	46,7 (41,1-55,1)	
	Distal amplitüd	3,63±0,5 3,59 (2,29-4,43)	4,04±0,47 4,06 (3,28-5)	0,002²
Sural sinir	Distal latans	4,83±1,41	4,43±1,76	0,335 ²
		4,85 (2,5-8,4)	4,05 (0,8-9)	
	İleti hızı	51,13±4,54 50,6 (42,2-58,6)	51,19±3,39 50,6 (44-62)	0,952 ²
Sural sinir	Latans	2,37±0,3	2,52±0,2	0,024¹
		2,29 (1,88-2,92)	2,5 (2,03-2,86)	
	Amplitüd	19,62±7,7 19,1 (7,2-40,8)	16,78±7,34 15,55 (7,5-43,3)	0,086 ¹
Sural sinir	İleti hızı	56,44±6,02	51,68±3,71	<0,001²
		56,7 (45,2-65,7)	52 (45,4-59,4)	

¹Mann-Whitney U, ²Student t.

TARTIŞMA

Diabetes mellitus, tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite riskine sahip, sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Diyabetik hastaların yaklaşık yarısında nöropati gelişmektedir ve tip-2 DM olan hastaların %20'sinde diyabet tanısı aldığı dönemde diyabetik periferik nöropati mevcuttur. Erken evrede hastalığın tanınması ve kontrol altına alınması, komplikasyonları önlemek için önemlidir (3).

Prediyaabet, ileride diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunun bir göstergesidir. Popülasyon özelliklerine ve prediyaabet tanımına göre değişmekle birlikte, çalışmalarda prediyaabetik olan bireylerin yılda %5-10 kadarının diyabet aşamasına geçtiği gösterilmiştir (4). Son yıllarda HbA1c değerinin %5,5 ile 6,0 arasında olmasının diyabet gelişim riskini %9-25 oranında, %6,0 ile 6,5 arasında olmasının ise %25-50 oranında artırdığı bildirilmiştir (5). HbA1c testinin önemi, insülin ve insülin direncinin detaylı bir şekilde anlaşılmasına yardımcı olan diyabet hastalarının teşhisinde ve prognozunda yatmaktadır. Normal glikoz toleransı olan sağlıklı kişilerde HbA1c'nin insülin duyarlılığı ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

Bugün dünyada DM nöropatinin en sık nedenidir (7). Diyabetik nöropati, DM'un kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Periferik ve otonom sinirlerde, farklı bireylerde farklı sinir liflerinin değişen derecelerde etkilenmesi sonucu gelişen, heterojen bir klinik tablodur. Nöropatiyi tespit için kullanılan yöntemlere ve popülasyona bağlı olarak diyabetik nöropati prevalansı çalışmalarda %10-90 arasında değişmektedir (8). İnsidansının ise yaklaşık yılda %2 civarında olduğu bildirilmektedir (9). Diyabetin en sık görülen uzun dönem komplikasyonlarından biri olan nöropati, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Diyabetik sensorimotor polinöropati (DSP) en sık görülen bulgu olmasına rağmen diabetes mellitusta ortaya çıkabilen farklı nöropati sendromları vardır. Bunlar; küçük lif ve otonom nöropatilerin yanı sıra mononöropati, kranial nöropatiler ve radikülopleksus nöropatileri gibi asimetrik ve fokal süreçleri içerir (10).

Literatürde birçok çalışma, DM'de kronik hiperglisemi ve sinir ileti incelemesi sonuçları arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışmaların çoğunda nörolojik olarak semptomatik ve

asemptomatik hastalar birlikte değerlendirilmiş olup, HbA1c düzeyleri çoğunlukla %7,5'in üzerinde olan glisemik kontrolü zayıf hastalardır (11). Prediyaabetik ve asemptomatik hastalarda nöropati gelişimi hakkında ayrıntılı bilgi veren çalışma sayısı, diyabetik hastalar ile yapılanlarla kıyaslandığında yetersizdir.

Ziegler ve arkadaşlarının 195 DM ve 198 kontrol hastası üzerinde yapmış olduğu çalışmada, kontrol hastalarının 81 tanesinde normal glukoz toleransı saptanmış olup, bu hastalarda polinöropati prevalansı %7,4 olarak bulunmuştur. Bu oran diyabetik hastalarda %28, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda %13, bozulmuş açlık glukozu olanlarda %11,3'tür (12). Çalışmamızda da, prediyaabetik hastalarda, diyabet tanısı almış ve nöropati saptanmış hastalarla benzer biçimde aksonal ve demiyelinizan tutulum karakterlerinin bir arada olduğu subklinik polinöropati tablosu saptanmıştır. Bu nedenle HbA1c ölçümlerinin, prediyaabetik hastalarda periferik sinir sisteminin durumunu yansıtabileceği düşünülmüştür.

El-Salem ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, asemptomatik, nörolojik muayenesi normal olan 50 diyabetik hastanın yarısında HbA1c ortalaması 8,7 ve yarısında da 6,5 değerinde bulunmuştur. Hastaların %52'sinde subklinik nöropati saptanmış olup, hastalarda çoğunlukla sural ve peroneal sinirleri de içine alan demiyelinizan bir tutulum mevcuttur ve nöropati varlığı HbA1c seviyeleri ile yüksek korelasyon göstermektedir (13).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde asemptomatik, prediyaabetik (HbA1c değeri 5,7-6,4 arasında olan) hastalarda nöropati varlığı araştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla üst ve alt ekstremitelerde motor sinirlerinde distal latanslarına uzama ($p<0,05$) ve ileti hızlarında yavaşlama, duysal sinirlerde latans uzama ve ileti hızında yavaşlama saptanmıştır. Hasta incelemelerinde belirgin polinöropati yahut tuzak gibi fokal tutulum bulgusu saptanmamakla beraber özellikle tibial motor ve ulnar duysal sinir amplitüdündeki düşüklük dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda asemptomatik olgularda prediyaabetik düzeydeki HbA1c değerleri ile periferik sinirlerin etkilenimi arasında ilişki saptanmış olup, bu alanda yapılacak çalışmalar, diyabetik polinöropati tedavisinin nöropatik tutulumun başladığı subklinik dönemleri kapsayacak şekilde yeniden şekillendirilmesini sağlayabilir.

Etik Komite Onayı: Çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (kayıt numarası: 7762-17.04.2017)

Hasta Onamı: Hastalardan onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- YÇ, GÖ; Tasarım- GÖ, BRHB; Denetleme- YÇ, GÖ, CHM; Kaynaklar- YÇ, GÖ; Malzemeler- YÇ, GÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- GÖ, BRHB; Analiz ve/veya Yorum- YÇ, GÖ, ÇHM; Literatür Taraması- GÖ, YÇ; Yazıyı Yazan- BRHB, GÖ; Eleştirel İnceleme- CHM, YÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yok.

KAYNAKLAR

- Green A, Sjolie A. K, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark. *Diabetes Care*. 1996;19:801-806. [\[Crossref\]](#)
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334. [\[Crossref\]](#)
- Stino MA, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017;8:646-655. [\[Crossref\]](#)
- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290. [\[Crossref\]](#)
- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-1673. [\[Crossref\]](#)
- Lin JD, Chang JB, Wu CZ, Pei D, Hsieh CH, Chen YL, et al. Identification of insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance. *Ann Acad Med Singapore*. 2014;43:113-119. [\[Crossref\]](#)
- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220-2224. [\[Crossref\]](#)
- Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*, 6th ed. New York: Mc Graw Hill; 2002. p. 789-804.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561-568. [\[Crossref\]](#)
- Aring AM, Jones DE, Falko JM. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Physician*. 2005;71(11):2123-2128.
- Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;3-22. [\[Crossref\]](#)
- 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*. 2007;31(3):464-469. [\[Crossref\]](#)
- El-Salem K, Ammari F, Khader Y, Dhaimat O. Elevated glycosylated hemoglobin is associated with subclinical neuropathy in neurologically asymptomatic diabetic patients: a prospective study. *J Clin Neurophysiol*. 2009;26(1):50-53. [\[Crossref\]](#)