

# Glukoz Metabolizması Bozuklukları Sonucunda Oluşan Distal Nöropatinin İntraepidermal Sinir Lifi Analizi Yöntemiyle Erken Tanısı

## Early Diagnosis of Distal Peripheral Polyneuropathy Due to Glucose Metabolism Disorders via Intraepidermal Nerve Fiber Analysis

Oğuzhan Kursun<sup>1</sup>, Hülya Karataş<sup>2</sup>, Kayhan Uluç<sup>3</sup>, Sevim Erdem Özdamar<sup>4</sup>,  
Tomris Erbaş<sup>5</sup>, Ersin Tan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>5</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi, Ankara, Türkiye

Turk Norol Derg 2009; 15: 24-30

### ÖZET

**Amaç:** Dünya genelinde çok yaygın bir hastalık olan diabetes mellitus (DM)'un en sık komplikasyonu polinöropatidir. Bu komplikasyonun erken dönemde tanınması tedavi planının belirlenmesi açısından çok önemlidir. Diyabetik nöropatinin erken teşhisinde son yıllarda intraepidermal sinir lifi (İESL) analizi yöntemi kullanılmaya başlanmış ve hem geleneksel fasiküler sinir biyopsisine, hem de diğer tanı yöntemlerine üstünlüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada, İESL analizi kullanılarak erken dönem glukoz metabolizması bozukluklarının periferik sinirler üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Prospektif olarak planlanan bu çalışmada polinöropatiye ait şikayetleri olmayan, nörolojik muayeneleri normal olan ve bozulmuş glukoz toleransı [impaired glucose tolerance (IGT)] tespit edilen 12 hasta ile 10 erken dönem DM hastasında deri biyopsisinde İESL analizi ile asemptomatik dönemde lif kaybı araştırılarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** DM hastalarından oluşan grubun yaş ortalaması  $53.4 \pm 10.9$ , IGT hastalarından oluşan grubun yaş ortalaması  $50.8 \pm 10.6$  olarak saptandı. Hem IGT, hem de DM grubunda bulunan hastaların parestezi yakınmaları yoktu ve nörolojik muayeneleri normaldi. DM hastalarından oluşan grupta lif yoğunluğu  $6.4 \pm 2.7 \text{ mm}^{-1}$ , IGT hastalarından oluşan grupta  $7.5 \pm 3.2 \text{ mm}^{-1}$ , kontrol grubunda ise  $13.7 \pm 2.7 \text{ mm}^{-1}$  olarak saptandı. Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel analizde her üç grup arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p < 0.0001$ ). Grupların ikiye ayrılmış karşılaştırmaları sonucunda anlamlı farklılığı yaratanın ayrı ayrı hasta grupları ile kontrol grubu olduğu saptandı. Ancak DM ile IGT grubu arasında lif yoğunluğu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.5$ , Mann-Whitney U testi).

**Yorum:** Çalışmamızda erken dönem asemptomatik DM hastaları yanında IGT hastalarında da İESL sayısının azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda prediyabetik dönemde bile lif kaybının başladığını göstermektedir. Bu bilgi glukoz metabolizma bozukluklarının erken teşhis ve kontrolünün nöropatik komplikasyonların önlenmesi açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, glukoz intoleransı, polinöropati, sinir lifleri, deri, biyopsi.

## ABSTRACT

### Early Diagnosis of Distal Peripheral Polyneuropathy Due to Glucose Metabolism Disorders Via Intraepidermal Nerve Fiber Analysis

Oğuzhan Kurşun<sup>1</sup>, Hülya Karataş<sup>2</sup>, Kayıhan Uluç<sup>3</sup>, Sevim Erdem Özdamar<sup>4</sup>,  
Tomris Erbaş<sup>5</sup>, Ersin Tan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Institute of Neurological Sciences and Psychiatry, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Marmara, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

<sup>5</sup> Endocrinology and Metabolism Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

**Objective:** Polyneuropathy is the most frequent complication of diabetes mellitus (DM), which is a common disorder worldwide. Early diagnosis of this complication is critical for treatment planning. Recently, intra-epidermal nerve fiber (IENF) analysis has been used for the early diagnosis of diabetic neuropathy and was reported to be superior to both conventional fascicular nerve biopsy and other diagnostic tests. The present study aimed to determine the effect of early glucose metabolism disorders on the peripheral nerves using IENF analysis.

**Patients and Method:** This prospective study compared IENF nerve fiber density in 10 patients with early-stage DM and 12 patients with impaired glucose tolerance (IGT) to that of healthy controls in order to investigate fiber loss in the asymptomatic stage.

**Results:** Mean age of the DM and IGT groups was  $53.4 \pm 10.9$  years and  $50.8 \pm 10.6$  years, respectively. Neither the IGT nor DM patients had paresthesia. Neurological examination results of the patients were all in the normal range. Mean fiber density was  $6.4 \pm 2.7 \text{ mm}^{-1}$  in the DM group,  $7.5 \pm 3.2 \text{ mm}^{-1}$  in the IGT group, and  $13.7 \pm 2.7 \text{ mm}^{-1}$  in the control group ( $p < 0.0001$ ). Paired analysis of the groups showed a significant difference between the 2 patient groups and the control group. There was a statistically significant difference in mean nerve fiber density between the DM and control groups ( $p < 0.0001$ , Mann-Whitney U test), and between the IGT and control groups ( $p < 0.0001$ , Mann-Whitney U test); however, there wasn't a significant difference between the DM and IGT groups ( $p = 0.5$ , Mann-Whitney U test).

**Conclusion:** The results show that IENF density in the IGT and DM groups decreased in the asymptomatic stage of DM. This means that polyneuropathy can begin in the prediabetic period in patients with glucose metabolism disorders. This critical information highlights the importance of the early diagnosis and treatment of glucose metabolism disorders in preventing neurological complications.

**Key Words:** Diabetes mellitus, glucose intolerance, polyneuropathies, nerve fibers, skin, biopsy.

## GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) dünya genelinde yaygın olan, maliyeti yüksek ve ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Tüm dünyada insidansı, özellikle çocuklarda olmak üzere, artış göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2010 yılına kadar tüm dünya genelinde 220 milyon insanın diyabetten etkileneceği tahmin edilmektedir (1). Diyabete bağlı gelişen periferik polinöropati hastaların yaşam sürelerini azaltan diyabet komplikasyonları arasında, makrovasküler hastalıklar ve nefropatiden sonra 3. sırayı almaktadır (1,2). Diyabetik hastaların %50'sinde polinöropati geliştiği ve hastaneye yatışın önde gelen nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (1,2). Diyabetik polinöropati geç fark edildiğinde geriye dönüşsüz bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

Son yıllarda diyabetin başlangıç bulgusu olarak nöropati ve hafif glukoz metabolizma bozukluğunda görülen nöropati konularıyla ilgili yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır (2,3). Bu çalışmalar küçük çaplı duyuşal lifler

üzerinde yoğunlaşmıştır. Son yayınlarda nöropatinin diyabetin erken evreleriyle veya bozulmuş glukoz toleransı ile ilgili olduğu bildirilmektedir (2,3). Yani, nöropati diyabetin veya glukoz intoleransının ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca, glukoz toleransı bozukluğu ile ilişkili nöropatisi olan hastalar, nöropatinin daha hafif ve geriye dönebilir seviyede olması nedeniyle, rejenerasyon çalışmaları için çekici bir hedef popülasyonu oluşturmaktadır.

Polinöropati tanısında vazgeçilmez olan sinir iletim çalışmaları seçici olarak büyük çaplı miyelinli lifleri incelemektedir. Küçük çaplı miyelinli lifler ve miyelinsiz lifler, değerlendirmek için kullanılan metodların sınırlılığı nedeniyle çok fazla çalışılmamıştır. Bu lifler standart olarak miyelinli lifleri değerlendiren iletim çalışmaları ile değerlendirilmektedir. Sural sinir biyopsisinde miyelinsiz liflerin değerlendirilmesi için elektron mikroskopi tekniği gerekmektedir. Ayrıca, sinir biyopsisinde küçük bir pencere içindeki lifler sadece o anı yansıtmaktadır; süreç hakkında bilgi ver-

memektedir. Bu fonksiyonel nedenler ve bunlara ek olarak hastaların duyuşsal semptomlar tarif etmesi nedeniyle deride bulunan miyelinsiz liflere ulaşmayı sağlayan yöntemler geliştirilmiştir.

Deri biyopsisi kütanöz vasküler ve sinir dokusunu tutan sistemik hastalıkların tanısında geçtiğimiz 10 yıl boyunca yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2-10). İnsan epidermis ve dermisinde bulunan küçük çaplı sinir liflerinin değerlendirilmesinde kullanımı kolay ve emniyetli bir tetkik olarak kabul görmektedir. Bu teknik, özellikle somatik miyelinsiz intraepidermal sinir lifleri (İESL)'nin kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirilmesinde kullanılabilir. Epidermal sinirler rahatça ulaşılabilirliği, izlem ve karşılaştırma kolaylığı nedeniyle nöropati modelleri oluşturulması için iyi bir hedef olarak görülmektedir (2-5). Deri biyopsisi, sadece küçük çaplı liflerin tutulduğu duyuşsal nöropatinin, nöropatinin farklı evrelerinin ve otonomik nöropatiler gibi farklı alt tiplerin tanısının konulması amacıyla kütanöz innervasyonun değerlendirilmesini sağlar (7).

Bu çalışmada, gönüllü diyabet hastaları ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrollerden alınan deri biyopsilerinde immünfloresan yöntemle İESL sonlanmalarının sayısı ve yoğunluğuna bakılarak erken dönem glukoz metabolizması bozukluklarının periferik sinirler üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Ünitesinde bozulmuş glukoz toleransı [Impaired Glucose Tolerance (IGT)] saptanan hastalar dahil edilerek Aralık 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Hastalarda DM ya da IGT tanılarını koyulurken Amerikan Diyabet Akademisi kriterleri kullanılmıştır (11). Buna göre sağlıklı bireylerde açlık plazma glukozunun 100 mg/dL'nin ve glukoz yüklemesi sonrası glukoz değerinin 140 mg/dL'nin altında olması gerekir. Plazma glukozunun yüklemesi sonrası 2. saatte 140 mg/dL'nin üzerinde olması IGT, 200 mg/dL'nin üzerinde olması DM olarak kabul edilmiştir.

IGT saptanan hastalardan oluşan grup (n= 12) aynı yaş aralığında bulunan, DM hastaları (n= 10) ve laboratuvarımız kontrollerinin oluşturduğu gruplar (n= 18) ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınmadan önce hastalardan ayrıntılı hikaye alınarak (hastalık ve aile hikayesi), sistemik ve nörolojik muayene yapılarak periferik nöropatiye ait yakınma-

ları olup olmadığı değerlendirilmiştir. Hastaların yaşları, duyuşsal yakınmalarının süresi, niteliği ve muayene bulgularında saptanan pozitif bulgular not edilmiştir. Periferik sinir tutulumunun klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla hastalara Michigan Nöropati Tarama Sorgusu uygulanmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulundan izin alınmıştır (LUT 05/105-3).

Çalışmada kullanılan kontrol grubu, hasta grubu ile aynı yaş aralığında bulunan, hiçbir nörolojik yakınma tariflemeyen, nörolojik muayeneleri normal olan ve öz geçmişlerinde nöropati açısından risk taşımayan (diyabet, alkolizm, nörotoksik ilaç kullanımı gibi) laboratuvarımız kontrolleri kullanılarak oluşturuldu. Bu hastaların hepsinden daha önceden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### Deri Biyopsisi

Deri biyopsisi yapılması ve incelenmesi anabilim dalımız Nöromusküler Hastalıklar Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hastalardan steril şartlar altında bacağın dış yüzünden, lateral malleolün 10 cm proksimalinden ve orta hattın 2 cm medialinden subkütan lidokain ile sağlanan lokal anesteziyi takiben, 3 mm'lik 2 adet dairesel "punch" deri biyopsisi alınmıştır. Deri biyopsisi sonrasında hiçbir hastada veya kontrol grubunu oluşturan bireylerde herhangi bir komplikasyon meydana gelmedi. Hastaların takiplerinde iyileşmenin 7-10 gün içerisinde gerçekleştiği görülmüştür.

### İmmünfloresan Boyama Tekniği ve Epidermal Sinir Lifi Sayımı

Deri biyopsileri alındıktan sonra 1 gün Zamboni fiksatifinde bekletilip, ertesi gün %20 sukroza transfer edildi ve en az 1 gün buzdolabında tutuldu. Bu işlemleri takiben dokular, "cryocut" ile 50 µm kalınlıkta kesilerek, PBS solüsyonunda bekletildi, ardından keçi serumu ile bloke edildi. Aynı evrede primer antikor solüsyonu hazırlandı. İESL'lerin görüntülenmesi için poliklonal "rabbit anti-human PGP 9.5" (Chemicon, 1:600) ve bazal membranın görüntülenmesi için monoklonal "mouse anti-human collagen IV" (Dako, 1:200) primer antikorları kullanıldı. Ardından sekonder antikor solüsyonuna ["goat anti-rabbit Cy3" (Novocastra, UK, 1:100) ve "goat anti-mouse FITC" (Dako, 1:100)] konuldu.

Hazırlanan deri biyopsisi örnekleri Nikon (Eclipse E600) immünfloresan mikroskobu ile incelendi. Epidermis uzunluğu, İESL sayısı ve İESL yoğunluğu (epiderminin mm'si başına düşen lif sayısı = İESL/mm) hesaplanmıştır. Intraepidermal lif sayımı Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu

[European Federation of Neurological Societies (EFNS)] tarafından tarif edilen sayım kurallarına uygun şekilde yapılmıştır (7). Sayımları, çalışmaya ve hastalara kör olan, alanında uzman bir kişi yapmıştır. Intraepidermal lif sayısı hesaplanırken, epidermise girdikten sonra aynı life ait birden fazla dal hesaba katılmamış, ancak epidermise girerken bir dallanma söz konusu ise bunlar ayrı lifler olarak değerlendirilmiştir.

İESL analizi için gerekli olan sarf malzemeleri (kit ve kimyasallar), Hacettepe Üniversitesi Tez ve Araştırma Destek Fonunun katkısıyla sağlanmıştır (Proje no: 06 T03 101 001).

### İstatistiksel Yöntemler

İnceleme yapılan gruplardaki epidermal lif sayısı ve lif yoğunlukları Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel yöntemler için SPSS 10.0 versiyonu kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık  $p < 0.05$  olduğunda kabul edilmiştir. Mann-Whitney U testinde ise  $p$  değeri karşılaştırma sayısına bölünerek Bonferroni düzeltmesine göre bulunan  $p$  değerleri kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

### BULGULAR

#### Demografik Özellikler

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışma IGT ve diyabet tanısı konulmuş 22 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada iki hasta ve bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta gruplarından DM grubunda 10 hasta (7 kadın, 3 erkek), IGT grubunda 12 hasta (10 kadın, 2 erkek) yer almıştır. Kontrol grubu 6 kadın, 12 erkek olmak üzere 18 kişiden oluşmuştur. IGT olan hastaların oluşturduğu grubun yaş ortalaması  $50.8 \pm 10.6$  yıl, DM tanısı alan hastaların oluşturduğu grubun yaş ortalaması  $53.4 \pm 10.9$  yıl idi. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması  $41.1 \pm 8.8$  yıl (28-59 yaş arası) idi. IGT ve DM tanısı olan hastalar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p = 0.5$ , Mann-Whitney U testi). IGT'si olan grup ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından fark yoktu ( $p = 0.06$ , Mann-Whitney U testi). DM grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p = 0.003$ , Mann-Whitney U testi).

#### Klinik Özellikler

DM grubundaki hastaların diyabet tanısı almalarından sonra geçen süre 6 ile 120 ay arasında değişiyordu ( $38.4 \pm 39.4$ ), IGT grubunda ise hastaların hepsi yeni tanı almıştı.

IGT'si olan grupta bulunan hastaların herhangi bir nörolojik yakınması bulunmamaktaydı. Beş hasta hipertansiyon nedeniyle antihipertansif ilaç kullanıyordu. Hastalar-

dan biri koroner arter hastalığı nedeniyle izlenmekteydi; koroner stent uygulanmıştı ve antiagregan tedavi alıyordu. Diğer hastaların ek sistemik hastalığı veya sürekli kullandıkları ilaç yoktu. Bu gruptaki tüm hastaların nörolojik muayeneleri normaldi. Duyu defisiti bulunmayan hastaların aşil refleksleri de dahil olmak üzere derin tendon refleksleri normaldi.

DM hastalarından 6 tanesi oral hipoglisemik ajanlarla tedavi ediliyordu. İnsülin kullanan hasta yoktu. Gruptaki diğer hastalara diyet tedavisi uygulanmaktaydı. Beş hasta hipertansiyon nedeniyle antihipertansif tedavi almaktaydı. Yine bu grupta bulunan hastaların herhangi bir nörolojik yakınması bulunmamaktaydı. Tüm hastaların duyu ve refleks muayeneleri de dahil olmak üzere ayrıntılı nörolojik muayeneleri normal sınırlarda idi.

IGT'si olan grupta Michigan Nöropati Testi (MNT) puanları 1 ile 9 arasında değişiyordu ( $5 \pm 2.4$ ), DM grubunda ise MNT puanları 1 ile 11 arasındaydı ( $7.6 \pm 3.2$ ); gruplar arasında MNT puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p = 0.04$ , Mann-Whitney U testi).

### Intraepidermal Sinir Lifi Analizi

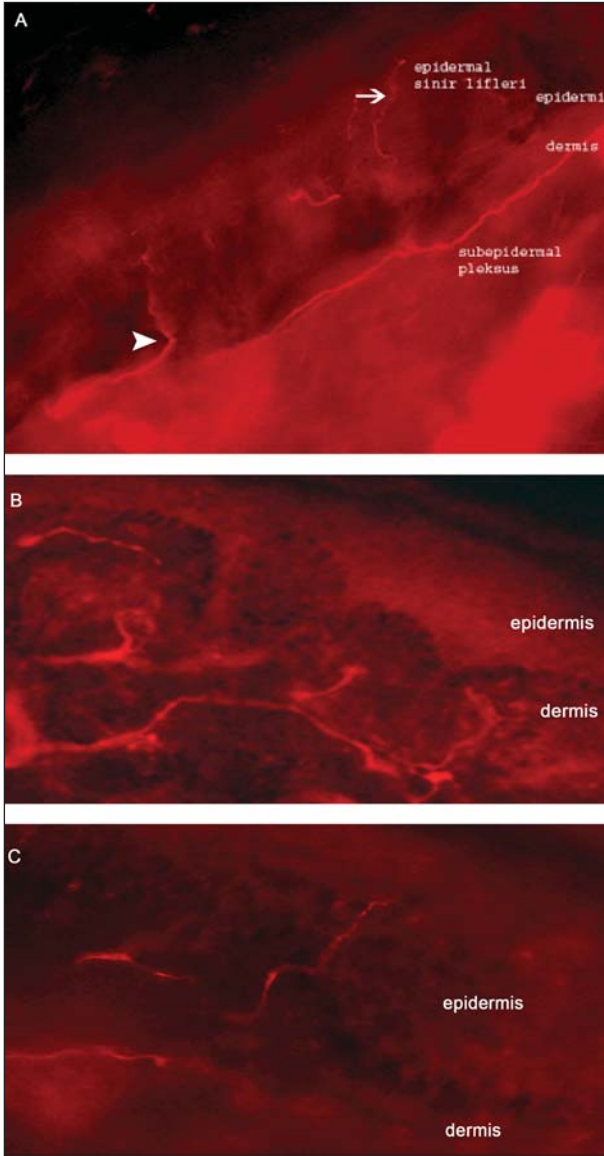
IGT'si olan hastaların oluşturduğu grupta ortalama lif yoğunluğu  $7.5 \pm 3.2 \text{ mm}^{-1}$ , DM grubunda  $6.4 \pm 2.7 \text{ mm}^{-1}$ , kontrol grubunda ise  $13.7 \pm 2.7 \text{ mm}^{-1}$  olarak saptandı. Kruskal-Wallis testi ile yapılan istatistiksel analizde her üç grup arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p < 0.0001$ ). Grupların ikiye karşılaştırmaları sonucunda anlamlı farklılığı yaratanın ayrı ayrı hasta grupları ile kontrol grubu olduğu saptandı. DM grubu ile kontrol grubu arasında ortalama lif yoğunluğu açısından anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.0001$ , Mann-Whitney U testi). Yine IGT grubu ile kontrol grubu arasında da lif yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.0001$ , Mann-Whitney U testi). Ancak DM ile IGT grubu arasında lif yoğunluğu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.5$ , Mann-Whitney U testi).

Hem IGT grubunda, hem de DM grubunda lif sayısı ve yoğunluğunda kontrole göre anlamlı azalmanın dışında, bazı liflerin epidermise ulaşamadıkları ve bazal laminanın hemen altında sonlandıkları dikkati çekti. Ayrıca, bazı liflerde Wallerian benzeri dejenerasyonu yansıttığı düşünülen ve başka yazarlar tarafından da belirtilen, şişmiş terminal sinir sonlanmalarının varlığı gözlemlendi (4,5). Resim 1A'da kontrol, Resim 1B'de DM ve Resim 1C'de IGT grubuna ait birer bireyin immünofloresan mikroskopu ile elde edilen görüntüleri sunulmuştur.

### TARTIŞMA

Diyabete bağlı polinöropatinin patofizyolojisini anlamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak tüm bu





**Resim 1. A.** Kontrol grubuna ait bir hastada lateral malleolün 10 cm üzerinden alınan deri biyopsisi örneğinde intraepidermal sinir liflerinin PGP 9.5 antikoruna boyanma sonrası immünfloresan mikroskop altındaki görünümü. Liflerin subepidermal pleksustan orijin alarak epidermis içerisine girdikleri ve epidermin üst tabakalarına kadar ilerledikleri görülmektedir. **B.** Diabetes mellituslu bir hastanın aynı lokalizasyondan alınan örneğinde subepidermal pleksus izlenirken epidermis içerisindeki sinir liflerinin kaybolduğu görülmektedir. **C.** Bozulmuş glukoz toleransı olan bir hastada epidermis içerisinde liflerin azaldığı görülmektedir. Bu kesitte sadece bir lif epidermise uzanmaktadır (Büyütme: x40).

çalışmalara rağmen hastalığı durdurmaya veya yavaşlatmaya yönelik standart bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Diyabetik nöropatinin prevalansı hasta yaşı, hastalığın süresi ve kötü diyabetik kontrol ile artmaktadır. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalar, DM'de glukoz intoleransı evresinde bile polinöropatinin gelişebileceğini ve polinöro-

patinin diyabetin başlangıç bulgusu olarak karşımıza çıkabileceğini göstermektedir (4-7). Diyabete bağlı nöropati erken bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilmekte olup, erken dönemden itibaren dikkatli bir diyabetik kontrolün sağlanmasını gerektirmektedir.

Diyabetik nöropatiler klinik bulgularına göre, büyük çaplı lif veya küçük çaplı lif tutulumu tipinde olabilir. Farklı klinik bulgulara ek olarak laboratuvar tetkiklerinde de farklılıklar bulunmaktadır. Sinir iletim çalışmalarıyla büyük çaplı lif tutulumunun görüldüğü nöropatiler incelenebilirken, küçük çaplı liflerin tutulduğu duyuşal nöropatilerde deri innervasyonu parametre olarak kullanılabilir (10). Diyabetin süresiyle doğru orantılı olarak deri denervasyonu artış göstermektedir (12). Diyabetik nöropati, kavramsal olarak hem büyük çaplı, hem de küçük çaplı liflerin tutulduğu mikst tip nöropatidir. Bunun yanında hastalığın evresine göre tutulan lifler değişiklik göstermektedir. 2004 yılında Shun ve arkadaşları tarafından 38 tip 2 diyabet hastası üzerinde yapılan çalışmada olduğu gibi, yapılan ayrıntılı çalışmalar sonucunda, başlangıç semptomlarının ağırlıklı olarak ince lif tutulumuna bağlı olduğu belirtilmektedir (12).

Birçok çalışmayla DM hastalarında olduğu gibi, IGT hastalarında da periferik sinir sisteminde değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Küçük çaplı gruplarda yapılan araştırmalarda bile %80'e yaklaşan oranlarda nöropatiye rastlanmıştır (5). IGT ve erken dönem diyabet hastalarında görülen nöropati duyuşal ağırlıklı ve ağırlıdır; küçük lif hasarının ön planda olması ile karakterizedir (9,10,13,14). Cappellari ve arkadaşlarının bir çalışmasında, polinöropati açısından asemptomatik 12 IGT ve 12 DM hastasında sural sinir iletim çalışmaları yapılmış, IGT hastalarında distal sinir iletim hızlarında ve DM hastalarında sural sinir aksiyon potansiyel amplitüplerinde asemptomatik dönemde düşme tespit edilmiştir (15). Yine bu bulguyu destekler şekilde Sumner ve arkadaşları etyolojisi bilinmeyen polinöropatisi olan hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada, 73 hastaya OGTT uygulamış ve bu hastaların %56 (41 hasta)'sında IGT tespit etmişlerdir. OGTT testi bozuk olan bu 41 hastanın 26'sına IGT, 15'ine ise DM tanısı konulmuştur (10).

Diyabet hastalarında İESL yoğunluğu ile diyabet süresi, nörolojik tutulum skoru, duyuşal değerlendirme puanları arasında negatif korelasyon olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2-10,16). Özellikle ince lif tutulumunun ağırlıklı olduğu diyabetik ve IGT'ye bağlı nöropatilerde standart testlerin duyarlılığı %60-88 arasında değişmektedir. Deri biyopsisinin standart testlerin gelişmekte olan bir nöropatiyi yakalamakta başarısız kaldığı durumlarda çok belirgin olmayan nöropatolojik değişikliklere oldukça hassas olduğu gösterilmiştir (5,7). Deri biyopsisinin yor-

dayıcı gücünü diğer tetkiklerle karşılaştıran çalışmalardan biri olan Hirai ve arkadaşlarının yayınladığı bir yazıda diyabetik nöropatili hastalarda sural sinir iletim çalışmasıyla epidermal sinir liflerinin uzunluğu korelasyon göstermektedir (8). Yine yapılan çalışmalarda İESL yoğunluğunun ısı ve ağrı algısı eşiği ile güçlü bir şekilde ters orantılı olduğu gösterilmiştir (7). İESL yoğunluğundaki azalmanın kantitatif sudomotor akson refleksi testi ile ortaya konulan otonomik anormallikle anlamlı bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (7). Literatürde bulunan bunun gibi birçok çalışma deri biyopsisinin nöropati incelemelerindeki değerini ortaya koymaktadır.

Diyabetik nöropatilerde, deri biyopsilerinde anlamlı derecede lif kaybının DM tanısı konulmasından sonra 5 yıl geçmesiyle ortaya çıktığı öne sürülmektedir (5,7). Bu yazılarda ortalama dendritik uzunluğun, yani epidermis içerisinde bulunan liflerin anatomik uzunluğunun sürecin başından itibaren iyi bir gösterge olduğu üzerinde durulmaktadır (5). Bu çalışmalar sonucunda lif yoğunluğu ve lif uzunluğunu etkileyen süreçlerin birbirinden farklı zamanları gösterdiği ve uzunluğun daha iyi bir gösterge olduğu vurgulanmaktadır (5,7). Bu bulgularla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hem IGT hem de DM grubunda bazı liflerin epidermise ulaşamadıkları ve bazal laminanın hemen altında sonlandıkları dikkati çekmiştir, yani lif yoğunluğu yanında uzunlukta da değişiklik olduğu görülmüştür.

Literatürde IGT'li hastalarda nöropatiyi göstermeye yönelik birçok çalışma olsa da bunların çok azında deri biyopsisi ile nöropati araştırılmıştır. Sumner ve arkadaşlarının çalışmasında 26 IGT ve 15 DM hastasında sural sinir amplitüdü, sural sinir iletim hızları ve İESL yoğunluğu karşılaştırılmış ve IGT ile ilişkili nöropatinin DM ile ilişkili olan nöropatiden daha hafif olduğu, ağırlıklı olarak ince liflerin etkilendiği ve bu patolojik değişikliklerin glukoz metabolizma bozukluklarında meydana gelen nöropatinin tespit edilebilen en erken bulguları olduğu vurgulanmıştır (10). Yine polinöropatisi olan IGT ve DM hasta gruplarının karşılaştırdığı benzer bir çalışmada Smith ve arkadaşları, IGT hastalarında görülen nöropatinin DM'nin erken evrelerinde görülen ince lif tutulumlu nöropatiyle benzer olduğunu ve tüm nöropati hastalarında deri biyopsisinin anormal olduğunu göstermiştir (9).

Bu çalışmada IGT'si olan asemptomatik hastalarda ince lif tutulumunun erken değişikliklerini göstermek amacıyla deri biyopsilerinde İESL analizini kullandık. Bu prospektif incelemede İESL yoğunluğunda hem DM, hem de IGT hastalarında kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma izlenmiştir (her iki grup için de  $p=0.001$ ). IGT hastalarından oluşan grup ile aşikar DM hastalarından oluş-

an grup arasında İESL yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.5$ ). Bu sonuç, çalışmaya alınan diyabet hastalarının erken dönem diyabet hastaları olmasıyla açıklanabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar diyabete bağlı nöropatik hasarın erken dönemden itibaren gelişmeye başladığını göstermektedir.

DM ve IGT'nin toplumdaki yaygınlığı ve komplikasyonları olarak ortaya çıkan periferik polinöropatinin hastalar ve sağlık sistemi üzerindeki yükü göz önüne alındığında erken tanı ve korumaya yönelik önlemlerin alınması önemli hale gelmektedir. İESL analizi nöropatiye ait patolojik değişikliklerin erken dönemde farkına varılmasının yanında, nöropatik tutulumun derecelendirilmesinde ve rejenerasyon ile dejenerasyonun izlenmesinde, paylaşılabilir olan objektif ve kantitatif sonuçlar sağlamaktadır. Bu özellikle klinik araştırmalar sırasında önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak, diyabete bağlı nöropati komplikasyonu erken dönemde ortaya çıkan bir komplikasyondur ve erken dönemden itibaren sıkı diyabet kontrolünü gerektirir. Diyabete bağlı nöropatik değişiklikler aşikar diyabet hastalığı ortaya çıkmadan glukoz intoleransı aşamasında bile tespit edilebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO), 2006. [www.who.int](http://www.who.int)
2. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *JAMA* 2003;290:1371-6.
3. Arezzo JC. New developments in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Am J Med* 1999;107:9-16.
4. Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med* 2004;164:1021-5.
5. Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, McNulty P, Basta B, Vinik AI. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27:1974-9.
6. Smith AG, Howard JR, Kroll R, Ramachandran P, Hauer P, Singleton JR, et al. The reliability of skin biopsy with measurement of intraepidermal nerve fiber density. *J Neurol Sci* 2005;28:65-9.
7. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:747-58.
8. Hirai A, Yasuda H, Joko M, Maeda T, Kikkawa R. Evaluation of diabetic neuropathy through the quantitation of cutaneous nerves. *J Neurol Sci* 2000;172:55-62.
9. Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001;57:1701-4.

10. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-11.
11. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):55-60.
12. Shun CT, Chang YC, Wu HP, Hsieh SC, Lin WM, Lin YH, et al. Skin denervation in type 2 diabetes: Correlations with diabetic duration and functional impairments. *Brain* 2004;127(Pt 7):1593-605.
13. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294-9.
14. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia* 2005;48:578-85.
15. Cappellari A, Airaghi L, Capra R, Ciammola A, Branchi A, Levi Minzi G, et al. Early peripheral nerve abnormalities in impaired glucose tolerance. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005;45:241-4.
16. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: A field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. *Neurology* 1995;45:1832-6.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Oğuzhan Kurşun

SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1. Nöroloji Kliniği C Blok

Sıhhiye, Ankara/Türkiye

**E-posta:** ozikursun@hotmail.com