

İNSÜLİN DİRENCİ VEYA BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI OLAN OBEZ ÇOCUKLARDA SİNİR İLETİM ÇALIŞMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. HÜLYA İNCE
Dr. Haydar Ali TAŞDEMİR
Dr. Hacer ERDEM TILKI
Dr. Murat AYDIN

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK
NÖROLOJİSİ- NÖROLOJİ- ENDOKRİNOLOJİ

GİRİŞ VE AMAÇ

- Obezite tüm dünya toplumlarını etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmekte ve obeziteye eşlik eden metabolik sendrom; bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, dislipidemi ve bunu izleyen genç yaşta Tip II Diabetes Mellitus prevalansı çocuklarda giderek artmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransında aksonal etkilenmenin ön planda olduğu ince lif nöropatisinin varlığını bildiren erişkin verileri mevcuttur.

- Bu çalışmanın amacı, obez çocuklarda bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci durumunda sinir iletim çalışmalarının değerlendirilmesi ve anormal bulguların saptanmasıdır.

HASTALAR VE YÖNTEM

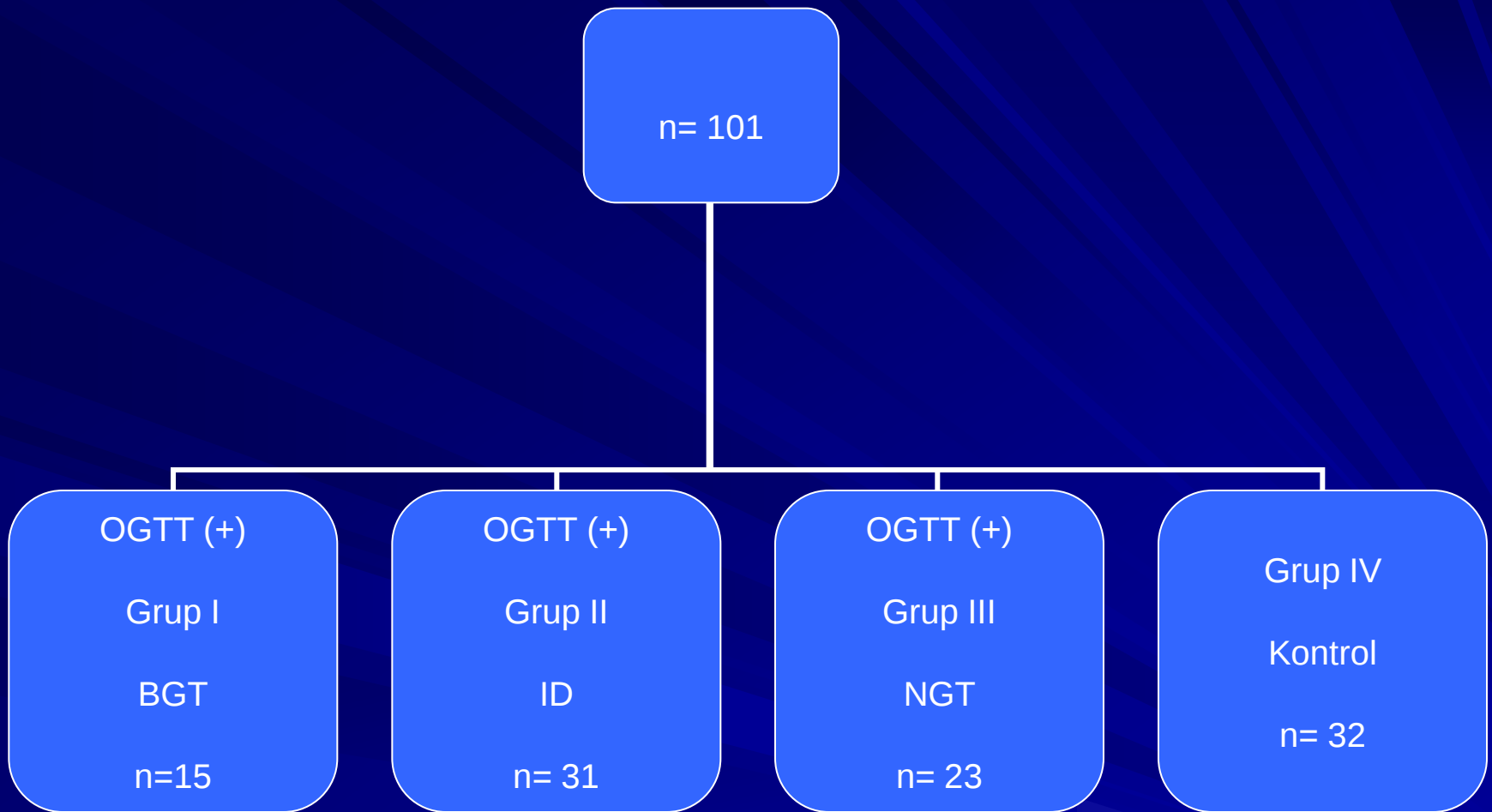
- Nisan 2009 - Aralık 2010
- Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne başvuran ve obezite nedeniyle OGTT uygulanan hastalar
- Elektrofizyolojik incelemeler, hastaların yaklaşık olarak üçte ikisine OGTT yapıldığı gün; diğerlerine ise OGTT'den farklı bir günde (en az 1 hafta, en çok 2 yıl içinde) yapıldı.
- EMG yapıldığı gün OGTT tekrarlandı ve hasta grupları son OGTT'ye göre oluşturuldu

- ADA ve DSÖ;
glukoz toleransında anormallik (prediyabet)
- Bozulmuş açlık glukozu (BAG) AKŞ 100-125 mg/dl arasında
Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) OGTT'de 120. dakika kan şekeri 140-199 mg/dl.
Çalışmamızda, AKŞ 126 mg/dl'nin altında iken OGTT'de 120. dakika kan şekeri 140-199 mg/dl saptanan hastalar BGT grubuna alındı.
- ADA OGTT'de 1. saat insülin düzeyi 80 mU/ml'nin üzerinde veya test süresince ölçülen toplam insülin miktarı 300 mU/ml'nin üzerinde olması insülin direncini (ID) olarak kabul edilmektedir.
Çalışmamızda test süresince ölçülen toplam insülin > 300 mU/ml saptanan hastalar ID grubuna alındı.
- OGTT yapılan hastalarda hem BGT hem de ID saptanmadığı durumlar normal glukoz toleransı (NGT) olarak kabul edildi.

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): 5– 20.

Viswanathan V, Sena R, Nair MB, et al. Nerve conduction abnormalities in different stages of glucose intolerance. Neurology India. December 2004; 52 (4): 466- 9.

- 18 yaş altında olmak,
 - OGTT yapılmış olmak,
 - çalışmayı kabul eden obez hasta olmak (+)
-
- vitamin B12 eksikliği,
 - tiroid hormon disfonksiyonu,
 - son 3 ay içinde vitamin, multivitamin preperatı kullananlar,
 - nörotoksik ilaç veya toksinlere maruz kalanlar
 - böbrek yetersizliği tanısı olanlar (-)
-
- Bozulmuş glukoz toleransı ya da insülin direncinin obeziteden farklı bir mekanizmayla polinöropati üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla OGTT yapılan ve sonuçları normal olarak değerlendirilen NGT olarak sınıflandırılan üçüncü bir grup ile de çalışıldı.



Grup I, II ve III' de; sağ üst ekstremitede median ve ulnar (duyu ve motor), alt ekstremitede peronal ve tibial (motor) ile sol sural sinir ve sağ medial plantar sinir (duyu) çalışmaları elde edilmiştir.

Sempatik deri yanıtı dört ekstremiteden kaydedilmiştir.

Kontrol grubunda, sural ve medial plantar sinir (duyu) ve sempatik deri yanıtları dört ekstremiteden elde edildi.

Elektrofizyolojik İnceleme

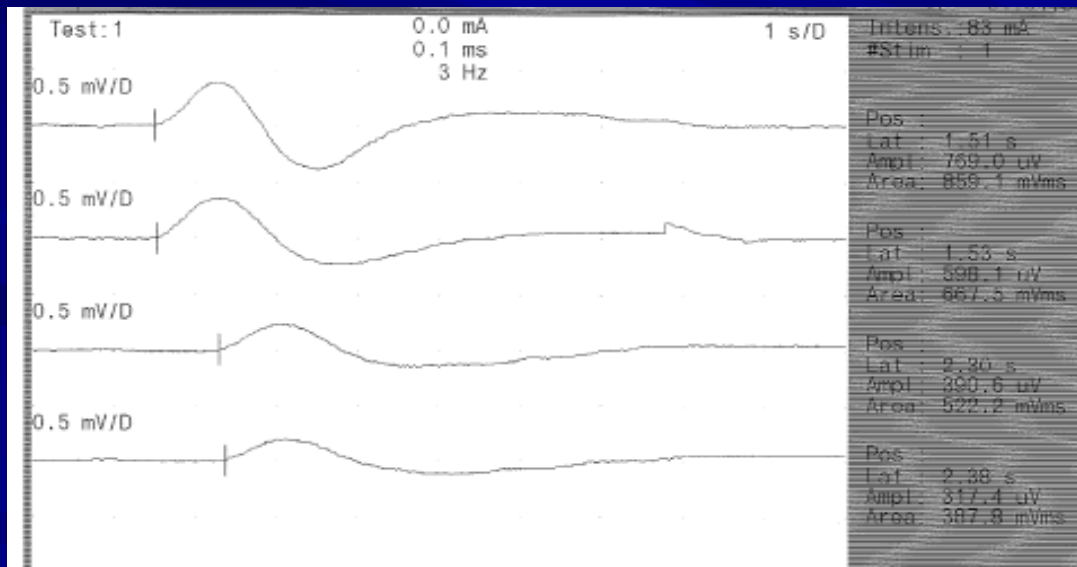
- Supin pozisyonda sedyeye uzanmış halde, hafif loş ve sessiz bir odada,
- Oda sıcaklığı 25°C 'de tutuldu, deri ısının ortalama $31-32^{\circ}\text{C}$ arasında olması sağlandı.
- Polinöropati tanısı için rutin sinir iletim çalışmaları ve SDY kayıtları Keypoint EMG cihazı (Medtronic, Skovlunde, Denmark) ile aynı araştırmacı tarafından yüzeysel elektrodlar kullanılarak yapıldı.
- Duyusal iletim çalışmaları ortodromik, motor iletim çalışmaları antidromik olarak kaydedildi.

- Sinir iletim çalışmalarının sonuçlarını yorumlarken, motor (median, unlar, peroneal ve posterior tibial) sinirler ve duysal (median ve unlar) sinirler için laboratuvarımızda kullanılan referans değerler;
- Sural ve medial plantar duysal sinirler ve SDY için sağlıklı Türk çocuklarının normal değerleri ile hastaların değerleri arasındaki fark esas alınmıştır.
- Referans değerleri ile karşılaştırılırken Z skoru ile ifade edilmiştir;
- **Z skoru** elde edilen değer ile beklenen değer (referans materyaline dayalı) arasındaki farkın standart sapmaya bölünmesi ile elde edilmiştir.

- Sinir iletim çalışmalarının sonuçları laboratuvarımızda kullanılan referans değerlerine uygun olarak yaş ve boy açısından düzeltilmiştir.
- Sinir iletim çalışması sonuçları ifade edilirken iletim hızı, BKAP ve DSAP amplitüdleri için Z skoru < -2 SD olduğunda, BKAP ve DSAP latansı için Z skoru $> +2$ SD olduğunda anormal olarak kabul edilmiştir.

Sempatik Deri Yanıtı Kayıtları

- Aktif elektrodlar avuç içine ve ayak tabanına, referans elektrodlar ise el ve ayak sırtına yerleştirilmiş, **dört ekstremiteden** kayıt alınmıştır.
- Hastalardan sakin ve hareketsiz şekilde, gözleri kapalı biçimde yatmaları istenmiştir. Elektriksel uyarı, sternum üzerinden 30-60 sn düzensiz aralarla ve 5 kez verilmiş, SDY elde edilemeyenlerde uyarı sayısı 10'a tamamlanmıştır.
- Beş ayrı SDY kaydı yapılmış ve bu her bir yanıtın latans, amplitüd ve alan değerleri ölçülmüştür. Her dört ekstremitte için beş SDY'nin latans, amplitüd ve alan değerlerinin ortalamaları alınmıştır.
- **Dört ekstremitenin birinde yanıt yoksa veya sağ sol arasında %50 genlik farkı varsa sonuç anormal kabul edilmiştir.**



İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- Çalışma ve kontrol grubunda elde edilen verilerin analizi 'SPSS for Windows 15.0' istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.
- Verilerin normallik kontrolü yapıldı. Normal dağılış gösteren verilerde ANNOVA varyans analizini takiben Tukey çoklu karşılaştırma testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde ise non-parametrik Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı.
- Önemli saptanan özellikler için ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi (Bonferroni düzeltmeli) kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi uygulandı. İkili değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri için Spearman's ilişki analizi kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilirken sürekli veriler ortalama $\pm$ SD yanında median, minimum ve maksimum değerler birlikte verildi.

- Sinir iletim çalışmasında elde edilemeyen yanıtlarda, iletim hızı ve latans kayıp değer olarak, amplitüd sıfır olarak ifade edilmiştir.
- Sempatik deri yanıtı çalışmasında elde edilemeyen yanıtlarda, benzer şekilde latans kayıp değer, amplitüd ve alan sıfır olarak ifade edilmiştir.
- Çalışmamızda $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak alındı.
- Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu'nun 2010/38 No'lu onayı alındı ve hastalara uygulanan testler için gönüllü onam formu dolduruldu.

BULGULAR

■ Yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümler

Grupların cinsiyet dağılımları

	BGT (n=15)		ID (n=31)		NGT (n=23)		Kontrol (n=32)		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kız	8	53,3	17	54,8	14	60,9	14	43,8	p= 0,641
Erkek	7	46,7	14	45,2	9	39,1	18	56,3	p= 0,641

Olguların demografik özellikleri

	BGT (n=15)		ID (n=31)		NGT (n=23)		Kontrol (n=32)		p
	Ort± Ss	Med (min;maks)	Ort± Ss	Med(min;m aks)	Ort± Ss	Med (min;m aks)	Ort± Ss	Med (min;maks)	
Yaş (yıl)	14,57± 3,28	15,75 (7,75-19)	14,0 ± 2,36	13,75 (9,75-19,33)	13,94± 2,24	13,75 (10,25-17,66)	14,72 ± 2,78	15,29 (9-19,5)	p= 0,500
Boy (cm)	157,26± 13,49	159 (124-176)	159,32± 9,58	159 (138-181)	159,60± 8,54	159 (144-178)	157,09 ± 13,40	155 (130-178)	p= 0,845
Kilo (kg)	78,68± 22,99	78,1 (31-129)	77,53± 15,29	75,5 (55-120)	74,88± 20,20	64,5 (51-130)	55,59 ± 15,65	54,5 (30-88)	<u>p=0,000</u>
VKİ (kg/m ²)	31,02± 5,61	32 (20,16-41,30)	30,46 ± 4,10	31 (22,23-40)	28,90± 5,09	28,1 (20,10-41,03)	22,10 ± 3,53	21,71 (16,70-28,50)	<u>p=0,000</u>

Motor sinir iletim çalışması sonuçları

Sinir	BGT (n= 15)	ID (n=31)	NGT (n= 23)	p
<u>MEDIAN</u>				
DML (ms)	3,52 ± 0,44	3,31 ± 0,36	3,46 ± 0,39	p=0,277
BKAP (mV) amplitüd	7,53 ± 3,06	8,50 ± 2,72	8,48 ± 3,25	p=0,674
SİH (m/s)	127,80 ± 255,21	60,30 ± 5,78	63,03 ± 7,65	p=0,456
F latansı (ms)	20,64 ± 2,36	20,41 ± 1,89	20,56 ± 1,92	p=0,845
<u>ULNAR</u>				
DML (ms)	2,54 ± 0,26	2,56 ± 0,31	2,59 ± 0,43	p=0,666
BKAP (mV) amplitüd	9,56 ± 2,19	9,03 ± 1,77	8,86 ± 2,05	p=0,493
SİH (m/s)	63,03 ± 4,43	64,92 ± 10,88	68,90 ± 7,08	p=0,228
F latansı (ms)	21,10 ± 2,07	21,15 ± 1,79	21,33 ± 2,06	p=0,247
<u>TİBİAL</u>				
DML (ms)	3,58 ± 0,90	3,59 ± 0,78	3,46 ± 0,72	p=0,385
BKAP (mV) amplitüd	12,16 ± 4,86	9,99 ± 4,15	12,52 ± 4,53	p=0,135
SİH (m/s)	50,24 ± 3,61	50,67 ± 23,44	53,20 ± 6,81	p=0,077
F latansı (ms)	36,38 ± 6,77	40,16 ± 4,58	39,37 ± 4,95	p=0,243
<u>PERONEAL</u>				
DML (ms)	3,69 ± 0,74	3,59 ± 0,53	3,50 ± 0,52	p=0,595
BKAP (mV) amplitüd	6,46 ± 2,07	5,68 ± 1,85	8,07 ± 11,37	p=0,085
SİH (m/s)	52,42 ± 4,97	57,69 ± 14,92	57,03 ± 17,56	p=0,563
F latansı (ms)	34,46 ± 6,70	34,52 ± 7,45	35,04 ± 8,84	p=0,518

Duyusal sinir iletim çalışması ham değer sonuçları

Sinir	BGT ort ± Ss	ID ort ± Ss	NGT ort ± Ss	Kontrol ort ± Ss	p
MEDİAN					
DDL (ms)	-0,26 ± 1,46	-0,82 ± 0,87	-0,35 ± 1,06		p=0,461
DSAP (µV) amplitüd	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00		p=1,000
SİH (m/s)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00		p=1,000
ULNAR					
DDL (ms)	-0,82 ± 0,91	-0,63 ± 1,10	-0,63± 1,10		p=0,821
DSAP (µV) amplitüd	0,00 ± 0,00	-0,12 ± 0,57	0,00 ± 0,00		p=0,288
SİH (m/s)	0,00 ± 0,00	0,30 ± 1,45	0,00 ± 0,00		p=0,288
MEDİAL PLANTAR					
DDL (ms)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	p=0,279
DSAP (µV) amplitüd	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	<u>p=0,004</u>
SİH (m/s)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,01	p=0,073
SURAL					
DDL (ms)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	p=0,724
DSAP (µV) amplitüd	-0,86 ± 1,45	-1,33 ± 1,13	-1,21 ± 0,92	-1,20 ± 1,31	p=0,198
SİH (m/s)	-0,03 ± 1,03	-0,15 ± 1,11	0,02 ± 0,70	0,01 ± 1,12	p=0,335

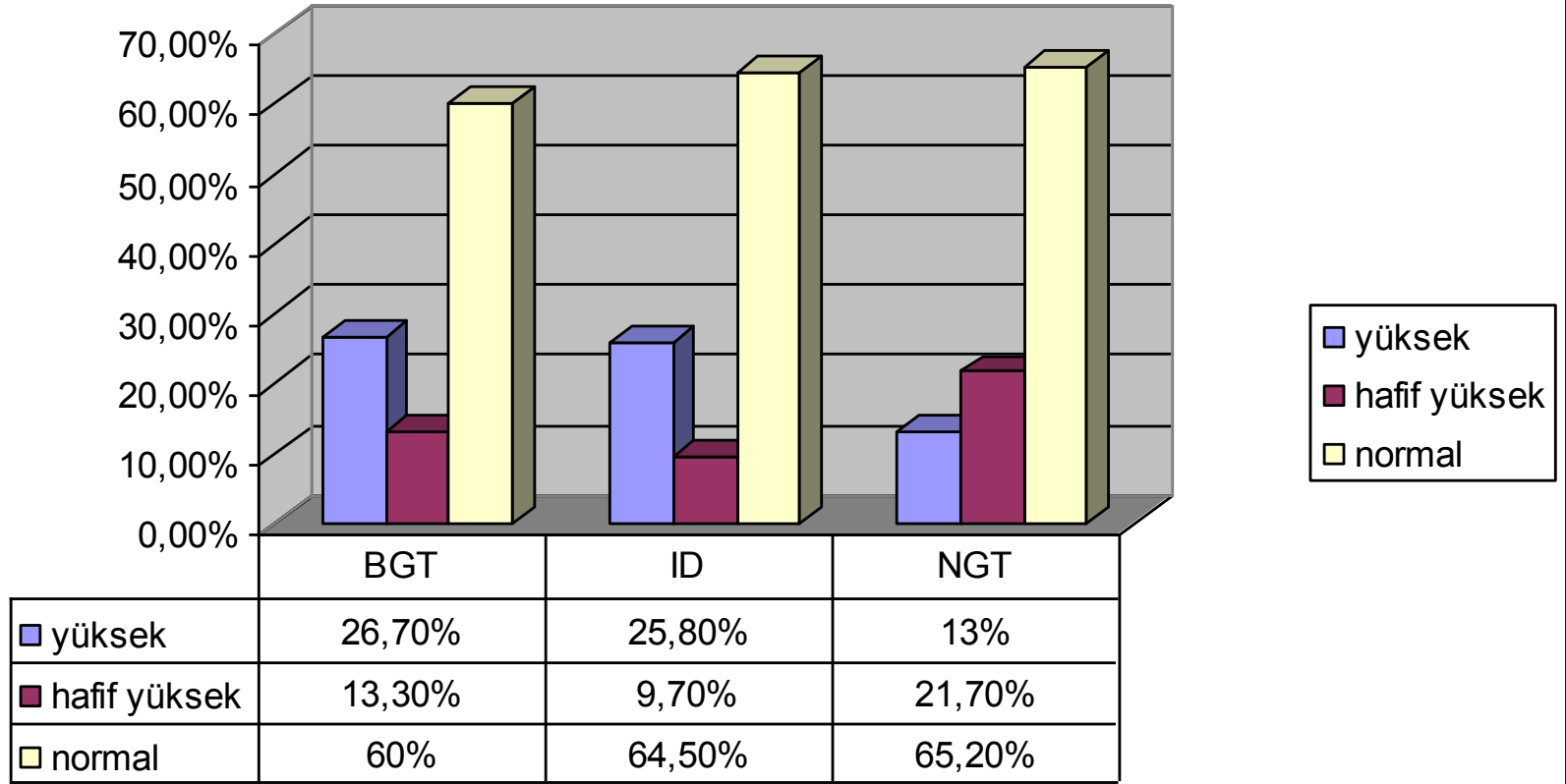
Çalışmada elde edilen SDY değerleri

		Sağ kol	Sol kol	Sağ bacak	Sol bacak
BGT	Latans (s)	$1,38 \pm 0,18$	$1,36 \pm 0,16$	$1,83 \pm 0,62$	$1,88 \pm 0,64$
	Amplitüd (mV)	$1,34 \pm 0,79$	$1,46 \pm 0,89$	$0,72 \pm 0,43$	$0,67 \pm 0,47$
	Area (mVms)	$1,63 \pm 1,06$	$1,63 \pm 1,06$	$0,95 \pm 0,53$	$0,93 \pm 0,70$
ID	Latans (s)	$1,46 \pm 0,19$	$1,41 \pm 0,19$	$1,98 \pm 0,26$	$1,97 \pm 0,34$
	Amplitüd (mV)	$1,90 \pm 1,28$	$1,75 \pm 1,04$	$0,99 \pm 0,63$	$1,01 \pm 0,67$
	Area (mVms)	$2,37 \pm 1,67$	$2,37 \pm 1,67$	$1,30 \pm 0,84$	$1,32 \pm 0,91$
NGT	Latans (s)	$1,39 \pm 0,18$	$1,39 \pm 0,18$	$1,97 \pm 0,38$	$1,99 \pm 0,31$
	Amplitüd (mV)	$1,83 \pm 0,84$	$1,90 \pm 0,91$	$0,85 \pm 0,42$	$0,79 \pm 0,41$
	Area (mVms)	$2,24 \pm 1,12$	$2,40 \pm 1,12$	$1,17 \pm 0,70$	$1,10 \pm 0,63$
Kontrol	Latans (s)	$1,05 \pm 0,22$	$1,05 \pm 0,23$	$1,53 \pm 0,29$	$1,54 \pm 0,33$
	Amplitüd (mV)	$2,70 \pm 1,38$	$2,94 \pm 1,68$	$0,95 \pm 0,66$	$0,97 \pm 0,50$
	Area (mVms)	$3,29 \pm 1,69$	$3,29 \pm 1,69$	$1,39 \pm 0,87$	$1,40 \pm 0,69$

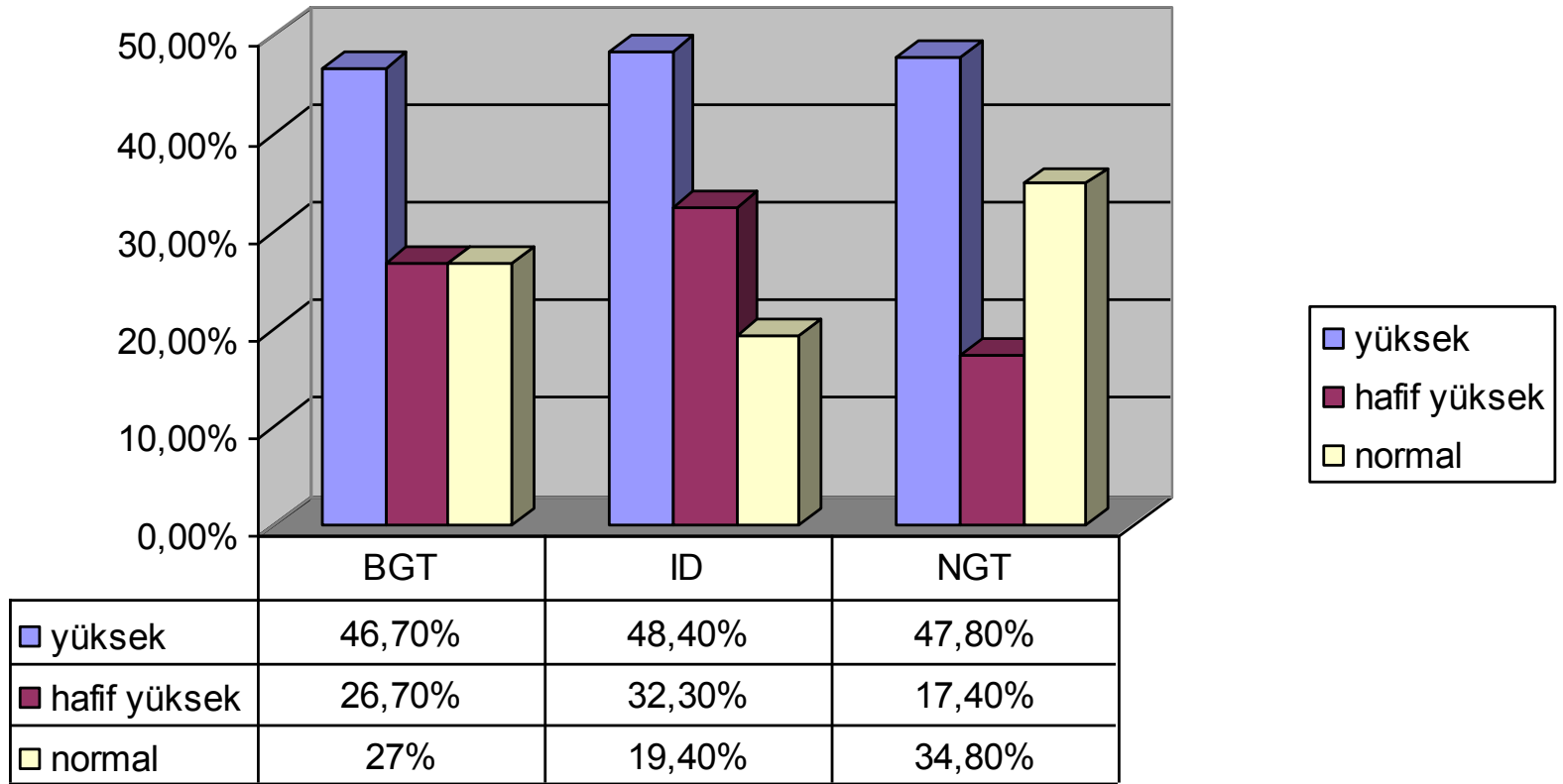
SDY'nın gruplara göre karşılaştırılması

p değeri		Sağ kol	Sol kol	Sağ bacak	Sol bacak
	Latans (s)	0,008	0,172	0,032	0,085
	Amplitüd (mV)	0,001	0,009	0,008	0,001
	Area (mVms)	0,001	0,001	0,001	0,000

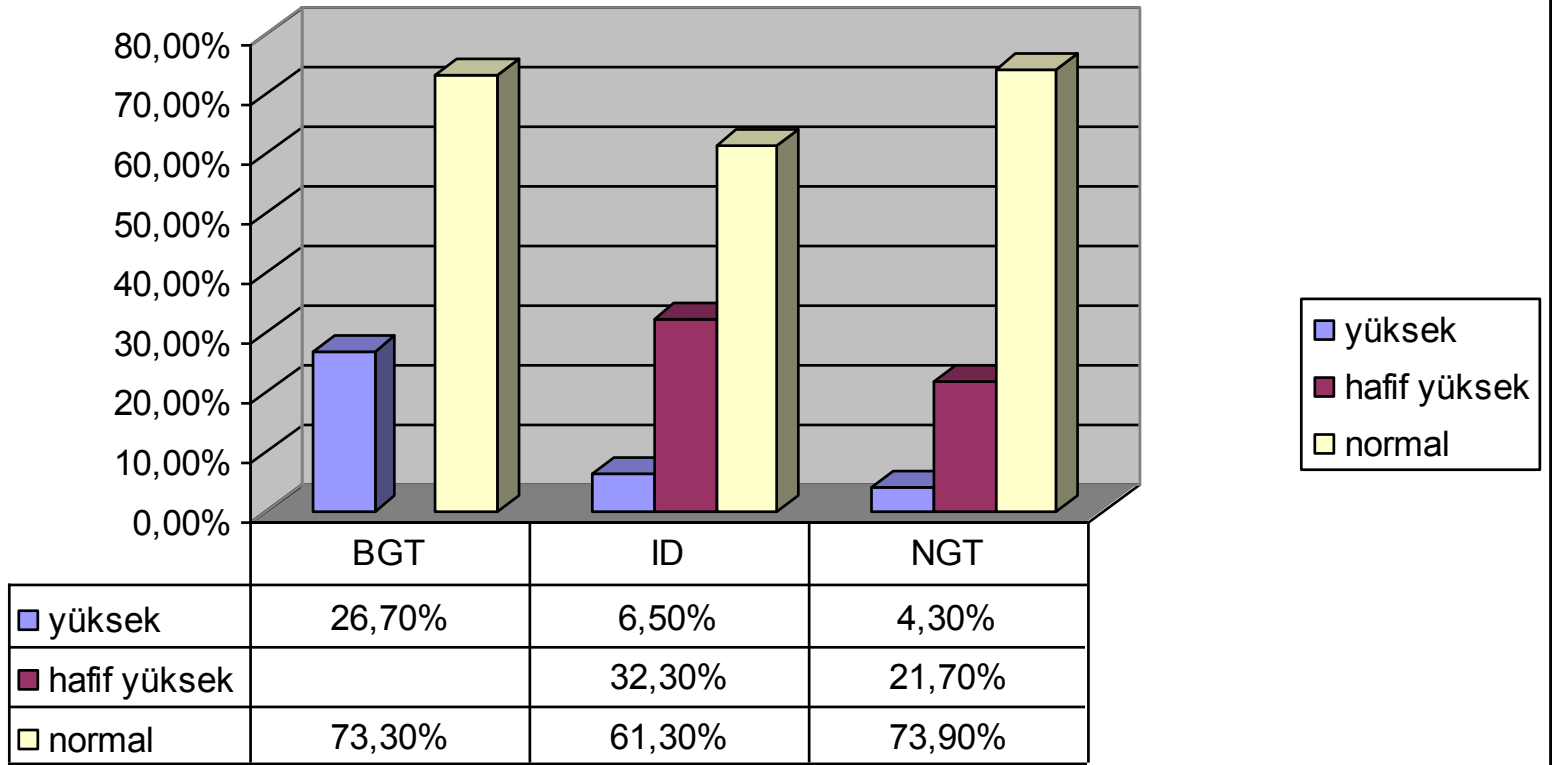
- Diyabet seyrinde somatik nöropatinin şiddetiyle ilişkili görülen otonomik etkilenme, kardiyovasküler reflekslerde ve sudomotor fonksiyonda subklinik bozukluklardan; şiddetli kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner otonomik disfonksiyona kadar uzanan geniş bir spektrum oluşturmaktadır.



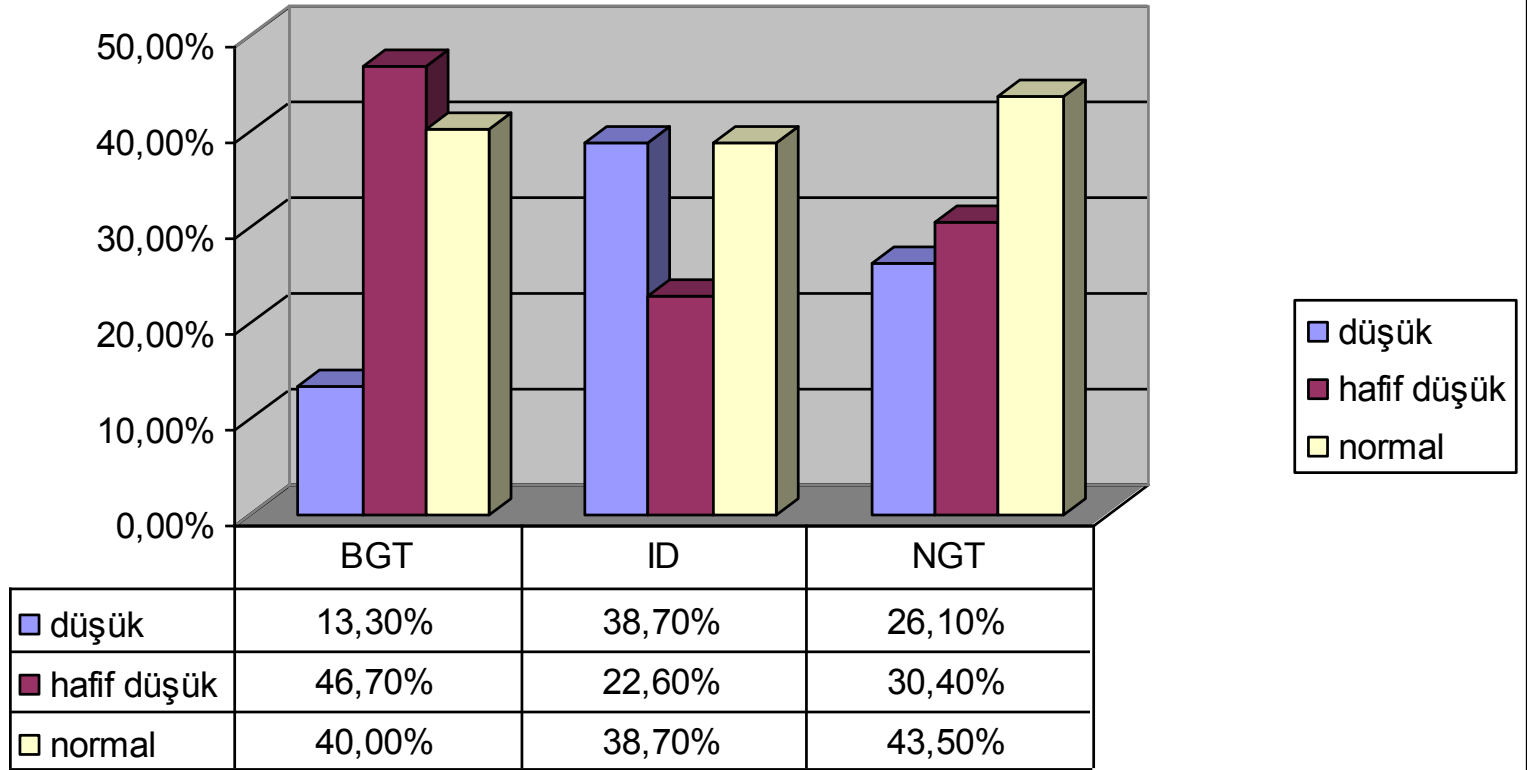
BGT, ID ve NGT gruplarının yaşa göre düzeltilmiş total kolesterol oranları



BGT, ID ve NGT gruplarının yaşa göre düzeltilmiş trigliserit oranları



BGT, ID ve NGT gruplarının yaşa göre düzeltilmiş LDL kolesterol oranları



BGT, ID ve NGT gruplarının yaşa göre düzeltilmiş HDL kolesterol oranları

Medial plantar duysal yanıt amplitüdünün diğ er değışkenlerle ilişkisi

	Medial plantar duysal yanıt amplitüdü	
	r	p
Cins	-0,332	0,005**
Boy	-0,302	0,012*
Kilo	-0,352	0,003**
VKİ	-0,256	0,034*
Bel/kalça oranı	-0,253	0,036*
Sistolik kan basıncı	-0,293	0,015*

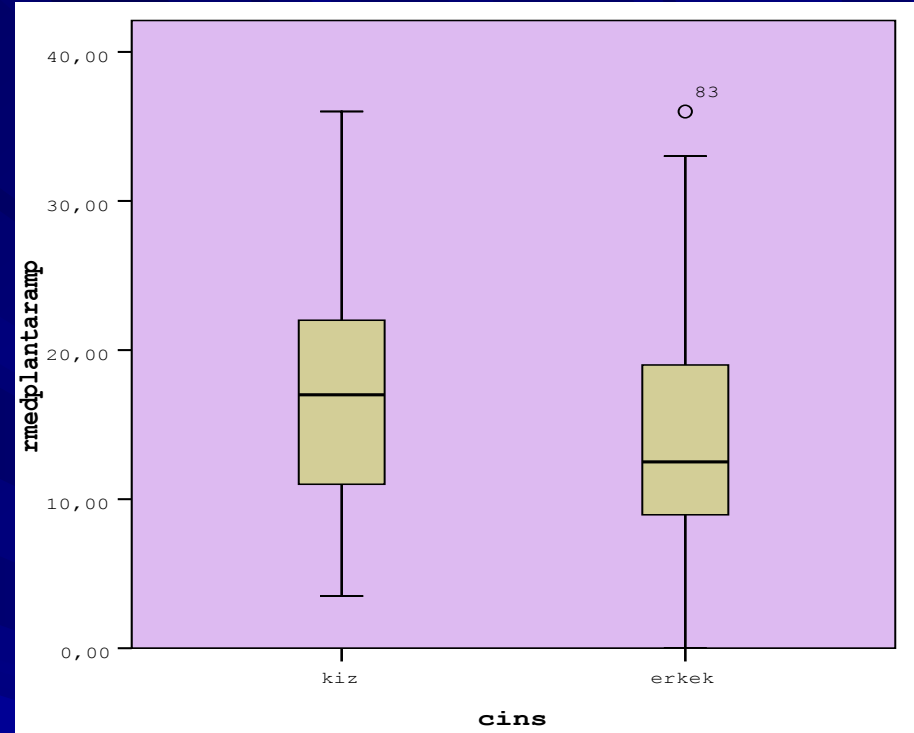
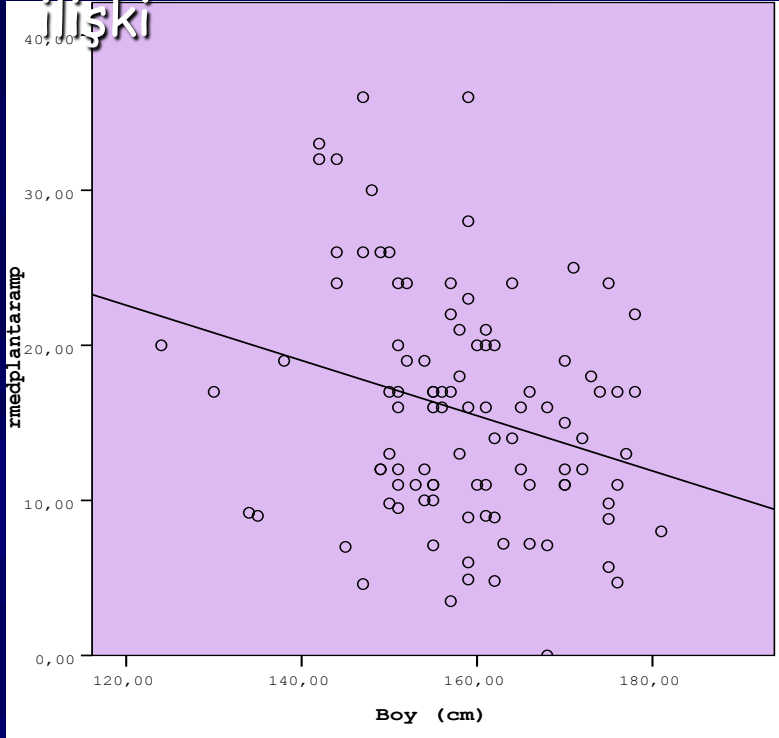
r: ilişki katsayısı

*p<0,05

p = Spearman's ilişki analizi

**p<0,01

Medial plantar duyusal yanıt amplitüdü ile boy ve cins arasındaki ilişki



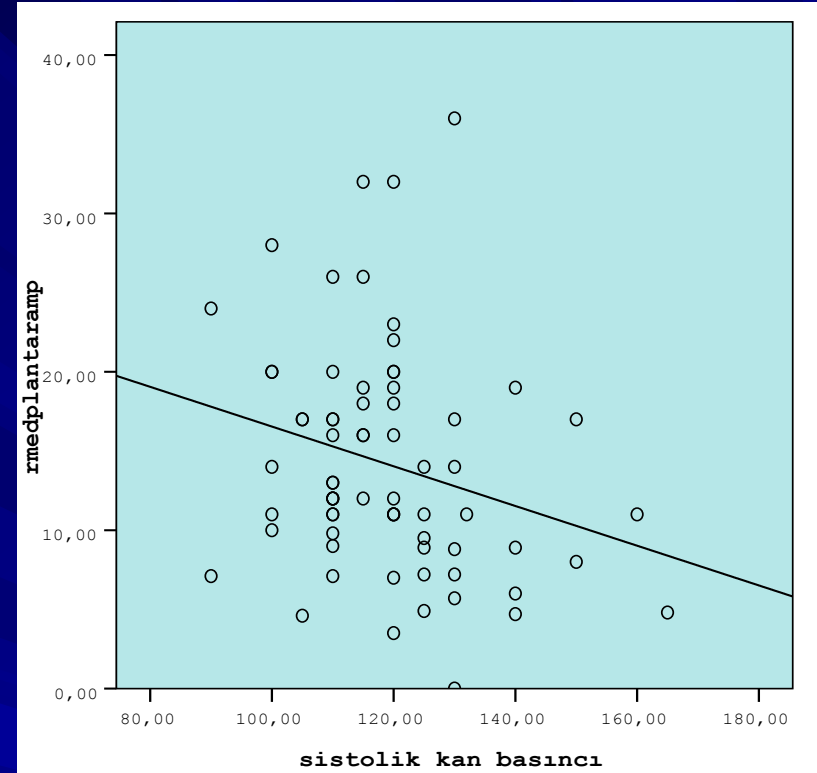
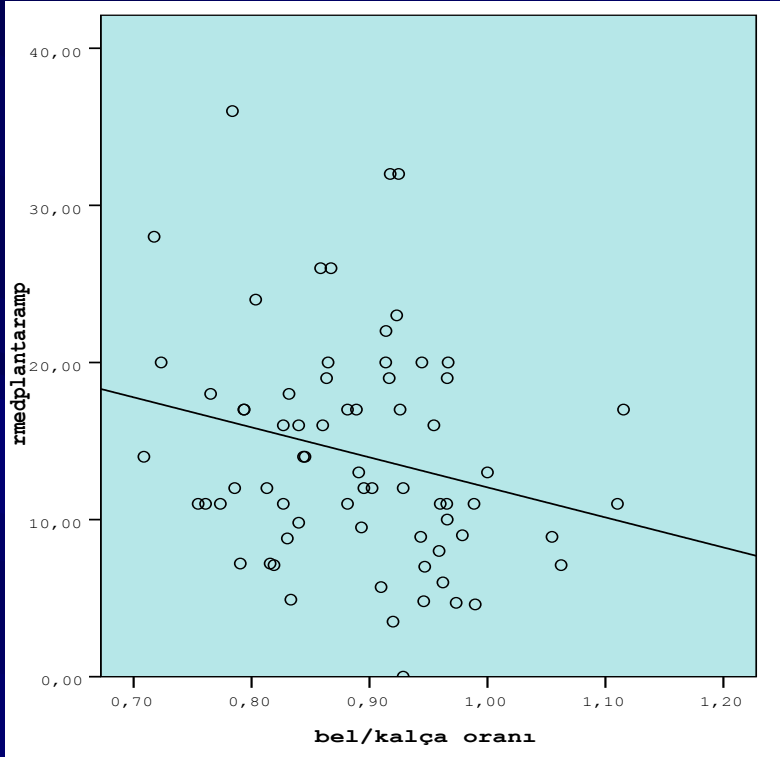
Nodera ve ark. tüm yaşlarda boyun 97 persantil $\uparrow \rightarrow$ anormallik için cut- off değeri olarak belirlemişlerdir.

Diğer bir çalışmada hem boy, hem de yaşı regresyon analizlerinde medial plantar amplitüd düşüklüğü için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Nodera H, Logigian EL, Herrmann DN. Class of nerve fiber involvement in sensory neuropathies: clinical characterization and utility of the plantar nerve action potential. *Muscle Nerve* 2002; 26: 212-7.

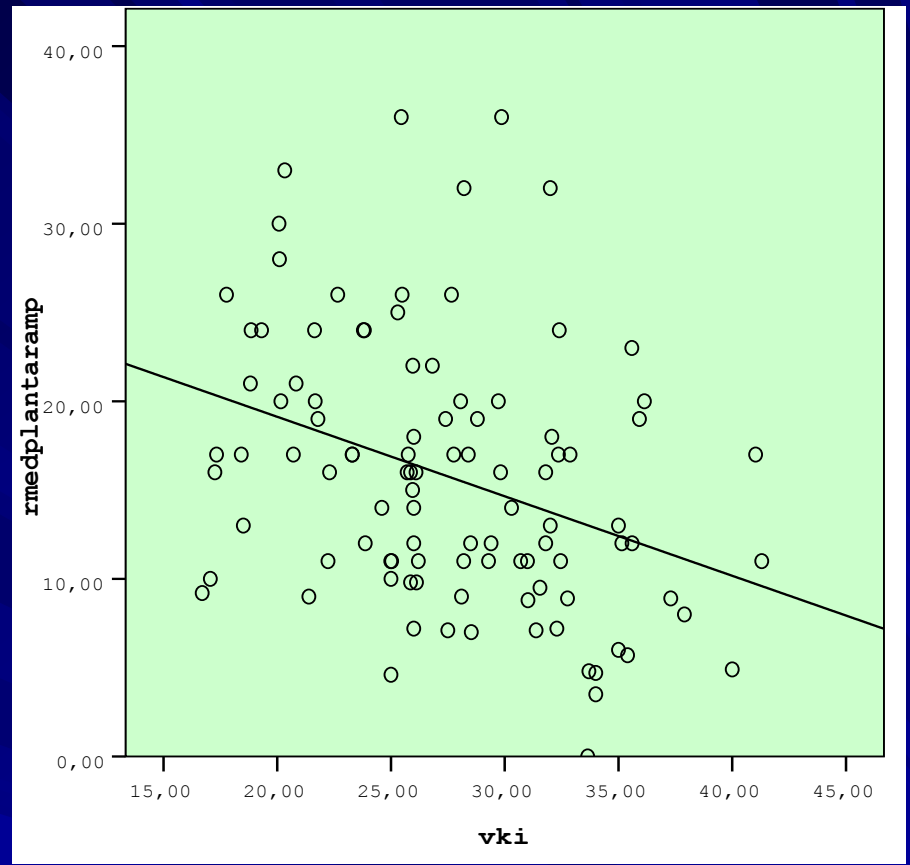
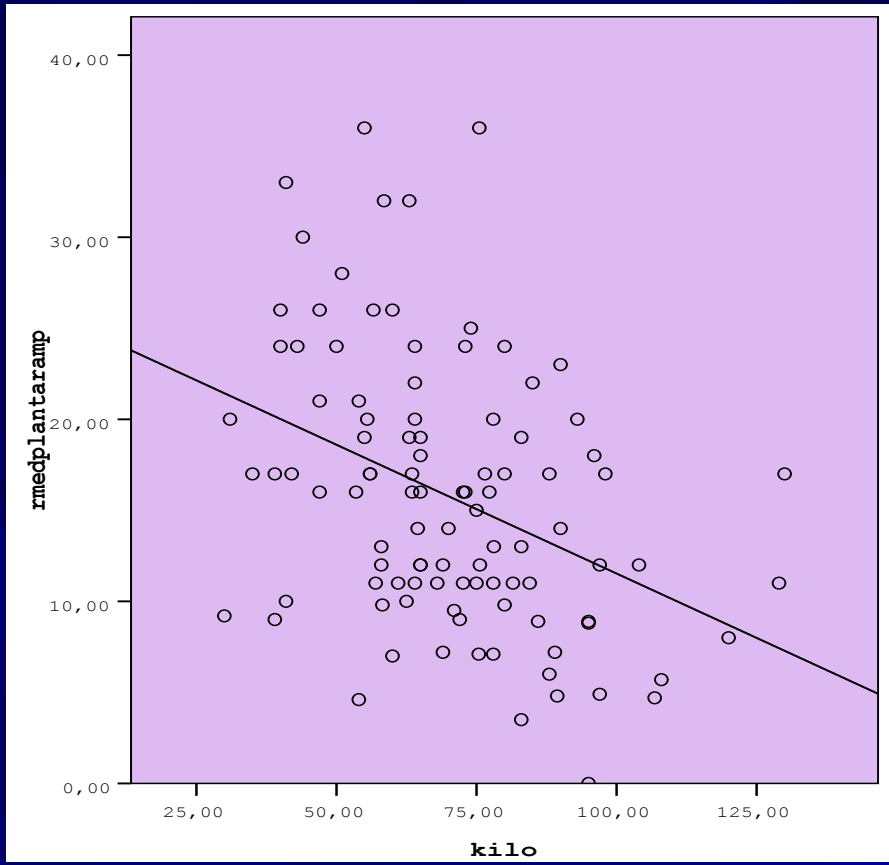
Løseth S, Nebuchennykh M, Stalberg E, et al. Medial plantar nerve conduction studies in healthy controls and diabetics. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118: 1155- 61

Medial plantar duyusal yanıt amplitüdü ve bel/kalça oranı - sistolik kan basıncı arasındaki ilişki



- EURODIAB; başlangıçta nöropati semptom ve bulguları olmayan 1200 hasta, 7 yıl klinik izlemi (+)

Bazal hipertansiyon, serum lipitleri ve VKİ'nin birbirinden bağımsız bir şekilde nöropati gelişimi için risk faktörü (+)



Diyabet ve prediyabette polinöropati prevalansının abdominal obeziteyle ilişkili olduğu ve Tip 2 DM tanılı hastalarda otonomik nöropatinin hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ziegler D, Meisinger C, Rathmann W, et al. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. Diabetes Care 2008; 31: 464- 9.

Nakano S, Kitazawa M, Ito T, et al. İnsülin resistant state in type 2 Diabetes is related to advanced autonomic neuropathy. Clin Exp Hypertens 2003; 25: 155- 167.

- Bu çalışma sonucunda çocukluk yaş grubunda, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci olan hastalarda duysal ve ince lif tutulumunun olduğu periferik nöropati saptanmıştır. Obezitenin çocuklardaki yeni saptanan komplikasyonu olan polinöropatinin; BGT veya ID tanısı olan çocuklarda, medial plantar sinir iletim çalışmaları ve sempatik deri yanıtları ile rutin elektrofizyolojik incelemelerle değerlendirilmesini önermekteyiz.

ÖNERİ VE KATKILARINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...

