



TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİ SIKLIĞI, İLİŞKİLİ FAKTÖRLER VE FARKINDALIK DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY; FREQUENCY, ASSOCIATED FACTORS AND AWARENESS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Esen Ertur¹, Miraç Vural Keskinler², İrem Bozkurt Çakır³, Ayşe Naciye Erbakan^{4*}, Aytekin Oğuz⁵

¹Sakarya Kocaeli İlçe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya, Türkiye, ²SB İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye, ³Evangelical Hospital of Oldenburg, İç Hastalıkları Kliniği, Oldenburg, Almanya, ⁴İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye, ⁵İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID iD: Esen Ertur: 0000-0001-5373-1526; Miraç Vural Keskinler: 0000-0003-4863-9666; İrem Bozkurt Çakır: 0000-0003-2190-516X; Ayşe Naciye Erbakan: 0000-0002-9047-6808; Aytekin Oğuz: 0000-0002-2595-5167

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Ayşe Naciye Erbakan, **e-posta / e-mail:** erbakan553@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.01.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 16.09.2020

Yayın Tarihi / Published: 02.10.2020

Öz

Amaç: Diyabetik nöropati sıklıkla hastanın şikayeti olursa veya önlenebilecek komplikasyonlar gelişmişse tanı almaktadır. Tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda diyabetik periferik nöropati (DPN) varlığının bildirildiğinden daha sık olduğu hipotezinden yola çıkarak bu hasta grubunda DPN sıklığını ve ilişkili olduğu durumları araştırmayı planladık.

Yöntem: Diyabet polikliniklerimize başvuran 336 tip 2 diyabetli hasta çalışmaya alındı. Anamnezleri, demografik ve antropometrik bilgileri, kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar verileri kaydedildi. Diyabetik nöropatiyi saptamak amacıyla MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) skorlaması ve Semmes-Weinstein monofilaman testi uygulandı.

Bulgular: Bu 336 hastanın (yaş ortalaması 57,9±10 yıl, %63,7'si kadın) ortalama diyabet süresi 9,5±7,8 yıldır. HbA1c, açlık kan şekeri ve vücut kütle indeksi ortalaması sırasıyla %8,7±2, 182±89 mg/dl ve 32±5,8 kg/m² bulundu. DPN sıklığı %38,7 (n=130) saptandı. Daha önce nöropati tedavisi başlanmış olan 32 hasta (%9,5) ilaç kullanımları nedeniyle diğer analizlere katılmadı. Diyabetik nöropatisi olan grupla (n=107) olmayan grup (n=197) arasında kadın cinsiyet (%71 vs %59,9, p=0,054), yaş (60,6 yıl vs 55,9 yıl, p<0,001), diyabet süresi (15,2 yıl vs 5,7 yıl, p<0,001), açlık kan şekeri (207 mg/dl vs 167 mg/dl, p<0,001), HbA1c (%9,6 vs %8,1, p<0,001), hipertansiyon öyküsü, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü, diyabetik retinopati ve insülin kullanımı istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda tip 2 diyabetli olan hastalarda yaklaşık %40 oranında diyabetik periferik nöropati saptandı. Bu bulgular, T2DM hastalarının periferik nöropatinin tarama testleri ile rutin değerlendirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, nöropati, diyabetik periferik nöropati, MNSI

Abstract

Objective: Diabetic neuropathy is often diagnosed only if the patient complains or after the development of complications. We hypothesized that diabetic peripheral neuropathy (DPN) is more common than reported and aimed to investigate the incidence and related conditions of DPN in type 2 diabetic (T2DM) patients.

Methods: Three hundred and thirty six patients with type 2 diabetes who presented to our diabetes outpatient clinics were recruited. Patients' history, demographic and anthropometric characteristics, medications and laboratory data were recorded. MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) and Semmes-Weinstein monofilament test were applied to detect diabetic neuropathy.

Results: In the 336 patients (mean age, 57.9±10 years; 63.7% female), the mean duration of diabetes was 9.5±7.8 years. The mean HbA1c and fasting blood glucose (FBG) concentrations, and body mass index (BMI) were 8.7±2%, 182±89 mg/dL and 32±5.8 kg/m², respectively. The incidence of DPN was 38.7% (n=130). Female gender (71% vs 59.9%, p=0.054), age (60.6 years vs 55.9 years, p<0.001), diabetes duration (15.2 years vs 5.7 years, p<0.001), FBG (207 mg/dl vs 167 mg/dl, p<0.001), HbA1c levels (9.6% vs 8.1%, p<0.001) were statistically significant between patients with and without neuropathy, as were presence of hypertension, atherosclerotic cardiovascular disease, and diabetic retinopathy, and insulin usage.

Conclusion: Diabetic peripheral neuropathy was detected in approximately 40% of the patients with type 2 diabetes. Our findings emphasizes the need for routine evaluation of peripheral neuropathy by screening tests in all diabetic patients.

Keywords: Type 2 diabetes, neuropathy, diabetic neuropathy, MNSI

Giriş

Tip 2 diyabet (T2DM), insülinin kendisinin veya etkisinin yetersizliği sonucu gelişen kronik metabolik bir hastalıktır.¹ Toplumda en sık rastlanan, en fazla maluliyet ve ekonomik maliyete neden olan bu hastalığın ülkemizdeki prevalansı Türk Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması'nda (TURDEP) %16,5 bulunmuş ve diyabet hastalarının %45,5'inin hastalığın farkında olmadığı gözlenmiştir.^{2,3} T2DM ile ilişkili makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar prediyabet dönemden itibaren görülmeye başlamasından dolayı tanı konulduğu anda mutlaka taranması gerekmektedir.

Mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan diyabetik nöropati, semptom ve bulgularına göre, en sık distal simetrik polinöropati olmak üzere, farklı klinik tablolarla karşımıza çıkar. Hipergliseminin süresi ve ağırlığı diyabetik nöropati gelişiminin en önemli risk faktörüdür. Duysal aksonların kaybına paralel olarak progresif artan distal duyu kaybını daha ileri vakalarda motor güçsüzlük ve motor akson kaybı takip eder. Semptomlar distal uçta, ayak ve ayak parmaklarında başlar. Diyabetik polinöropatinin (DPN) varlığı, tekrarlayan alt ekstremitte infeksiyonları, ülserasyonlar ve takip eden amputasyonlar başta olmak üzere ciddi morbiditelere yol açar ve erken tanınması önem taşımaktadır.

DPN'nin saptanmasında altın bir standart yoktur ve tanı için semptomların ve fizik muayene bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekir. DPN'si olan hastaların yaklaşık yarısında semptom olmayabilir, ama bu hastaların fizik muayenesinde hafiften orta şiddete kadar değişen duysal his kaybı görülür.⁴ İdiyopatik polinöropatili hastalarda ise %40-50'lere varan prediyabet sıklığı bildirilmiştir.⁵ Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2017 kılavuzuna göre; tip 2 diyabet tanısı alan hastalarda tanı sırasında, prediyabeti olan hastalarda polinöropati bulguları varlığında DPN varlığının taranması önerilmektedir.⁶ T2DM'li hastalarda başlangıçta nöropati saptanmasa bile senelik değerlendirilmeleri uygun olacaktır. Basit tarama testleri olarak üç test önerilmektedir: Michigan Nöropati Tarama Testi [Michigan Neuropathy Screening Instrument] (MNSI), Utah Erken Nöropati Skalası ve Birleşik Krallık Tarama testi.⁷⁻⁹ Bu tarama testlerinde elektrodyagnostik incelemeleri kullanılmamaktadır. DPN teşhisinde elektrodyagnostik çalışmaların rutin uygulanması gerekli olmayıp, genellikle bu çalışmalar atipik bulgular varlığında, farklı etiyolojiler düşünüldüğünde daha çok yardımcı olmaktadır.

Diyabet hastalarında ekstremitte kayıpları ile artmış morbidite ve maluliyetin en sık nedenlerinden biri olduğu bilinen DPN, maalesef diyabetli hastaların rutin değerlendirmesinde genellikle gözardı edilmektedir. Genelde hastaların kendilerinin şikayetlerini ifade etmesi ile tedavi başlanmakta veya nörolojiye ileri değerlendirme amaçlı yönlendirilmektedir. Bu durum hastaların 'diyabetik ayak' gibi daha ileri ve komplike kliniklerle başvurmasına yol açmaktadır.

Bahsedilen tarama yöntemlerinden Michigan Nöropati Tarama Testi (MNSI) iki parçadan oluşmaktadır; ilk kısımda anamnez ve semptomlar değerlendirilirken ikinci kısımda ise gözlemsel ve muayene bulguları yer almaktadır. MNSI, özellikle muayene değerlendirme skoru 2,5 ve üzeri alındığında %95 özgüllük ve %61 duyarlılığa sahip non-invasiv bir testtir.¹⁰ Monofilaman testi ise duysal modaliteler içerisinde basınç duyusunu değerlendirmek için geliştirilmiş, uygulaması kolay, hasta ve klinisyenin zamanını almayacak bir testtir. ADA kılavuzuyla paralellik

sağlanması için ek olarak ince lif fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, Michigan Nöropati Tarama Testi (MNSI) ve monofilaman testi kullanılarak, T2DM tanısı olan hastalarımızda diyabetik periferik polinöropati sıklığını belirlemek amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya 2016 yılı Haziran ve Ağustos ayları arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Kliniklerine başvuran, çalışma kriterlerine uyan 336 T2DM'li hasta ardışık olarak alındı. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu'ndan onay (Tarih:14.06.2016 tarihli 2016/0131 numaralı karar) ve katılımcıların bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

Ağır demans ya da soruları cevaplayamayacak bilişsel duruma sahip olan, B12 vitamini eksikliği, hipotiroidi, serebrovasküler hastalık, herediter duysal nöropati öyküsü, karaciğer veya böbrek yetmezliği, yoğun ve uzun süreli alkol kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve diyabet süreleri kaydedildi. Sigara kullanımı, kullandığı ilaçlar ve nöropati olarak raporlanmış EMG tetkikleri olup olmadığı sorgulandı. Ayrıntılı fizik muayenenin yanı sıra antropometrik değerlendirmeler için bel çevresi, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Vücut kütle indeksi (VKİ) hastanın kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m²) hesaplandı. Tüm olgulardan 12 saatlik açlığı takiben hastane laboratuvarında glukoz, HbA1c, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), ürik asit, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri için venöz kan örnekleri, spot idrar protein/kreatinin ölçümü için idrar örnekleri alındı. GFR'si 60 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda spot idrarda protein-kreatinin oranı alınarak değerlendirildi. Hastalarda spot idrarda protein-kreatinin oranı 150-500 mg/g'ın aralığında olması mikroalbuminüri, 500 mg/g'ın üzerinde olması makroalbuminüri olarak kabul edildi.

Tüm hastalara diyabetik nöropatiyi saptamak amacıyla semptom ve fizik muayene ile değerlendirme olmak üzere iki basamaktan oluşan MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) skorlaması ve monofilaman testi uygulandı.

Nöropatinin Değerlendirilmesi

Hastalara uygulanan MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) testinin semptom sorgulama bölümünde 15 soru yer almaktadır. 4. soru dolaşım bozukluğunu ve 10. soru genel asteniye sorguladığı için skorlamada yer almamıştır; 7. ve 13. sorulara "hayır" yanıtı 1 puan, diğer sorulara ise "evet" yanıtı 1 puan olarak belirlenmiştir. Yedi ya da üzerinde pozitif yanıt nöropati için anlamlı kabul edilmiştir.

Michigan Nöropati Tarama Testi fiziksel değerlendirme bölümünde ise; ayak fiziksel görünümünde kuru deri, kallus formasyonu, fissürler, açık ülserasyon veya deformiteler, düztaban, çekiç parmak, hallux valgus, eklem sublüksasyonu, belirgin metatarsal başlar, medial konveksite (Charcot ayağı) ve amputasyonlar dikkate alınmıştır. Aşıl refleksi hasta rahat ve yatar vaziyette iken ayak pasif olarak hafif dorsifleksiyona getirildikten sonra refleks çekici ile vurularak değerlendirilmiş, refleks alınmadığında hastaya

Jendrassic manevrası (ellerin birbirine kenetlenip çekilmesi) uygulanarak tekrar bakılıp alınmadığında refleks yokluğu olarak kabul edilmiştir. Normal refleks 0 puan, reflekte azalma 0,5 puan, refleksin alınmaması 1 puan olarak değerlendirilmiştir.

Vibrasyon duyusunun saptanmasında her iki ayak başparmağı distal interfalangiyal eklem çıkıntısına konulan 128 Hz'lik diyapozon kullanılmıştır. İnceleme sırasında sözü edilen bölgelere hasta gözleri kapalı iken diyapozon konulmuş, hastadan vibrasyon süresinin bittiği anı bildirmesi istenmiştir. Eğer hekim, hastanın hissetmediği andan itibaren titreşimi 10 saniyeden fazla hissediyorsa vibrasyon 'azalmış' (0,5 puan), 10 saniyeden az hissediyorsa vibrasyon 'normal' (0 puan) ve eğer hasta titreşimi hiç hissetmiyorsa 'yok' (1 puan) olarak değerlendirilmiştir. Fizik muayene toplam skorlamasında 2 puan üzeri nöropati olarak değerlendirilmiştir.

Michigan Nöropati Tarama Testine ek olarak duyuusal incelemede Semmes-Weinstein monofilaman testi (10 g – 5.07 mm monofilaman) kullanılmıştır. Hastaya gözleri kapalı iken filamanı hissedip hissetmediği sorulmuş, 10 uygulamadan 8'ine doğru yanıt normal (0 puan), 1–7 doğru yanıt azalmış duyu (0,5 puan) ve hiç doğru yanıt yoksa duyu yokluğu (1 puan) olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli ve kategorik değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma (SD), minimum (min), medyan, maksimum (max), yüzde). Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile değerlendirilmiştir.

Sınıflandırılabilir veriler ki-kare testi kullanılarak, bağımsız ve normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırması Student t testi ile, bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

Nöropati varlığını predikte eden bağımsız faktörler lojistik regresyon analizi sonuçları, anlamlılık düzeylerinin yanı sıra, tahmini rölatif risk (Odds Ratio-OR) ve %95 Güven Aralığı (Confidence Interval-CI) değerleri verilerek gösterilmiştir. Diyabet süresi ile diyabetik nöropatinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri %95 güven aralığı ve $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS for Windows V.21.0 programı ile yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya toplam 336 hasta (%63,7'si kadın) alındı. Hastaların ortalama yaşları $57,9 \pm 10$ yıl, ortalama diyabet süresi $9,5 \pm 7,8$ yıl idi.

Antropometrik ve Biyokimyasal Özellikler

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Çizelge 1'de gösterilmiştir. Olguların vücut kütle indeksi (VKİ): $32 \pm 5,8$ kg/m^2 , ortalama bel çevresi erkeklerde $102,2 \pm 11$ cm, kadınlarda ise biraz daha fazla olarak 104 ± 12 cm bulundu. Açlık kan şekeri ve HbA1c ortalamaları sırasıyla 182 ± 89 mg/dl ve %8,7 idi. HbA1c değeri sınıflandırıldığında hastaların %29,3'ünde HbA1c %7 ve altında iken, %19,7'sinde %7-8 aralığında, %51'inde ise %8 üzerinde saptandı.

İlaç Kullanım Özellikleri

Diyabet tedavisi olarak hastaların %86'sı metformin, %52,6'sı metformin harici diğer oral antidiyabetik ajanlar,

%38'i insülin kullanıyordu. Antihipertansif ajan olarak ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), asetilsalisilat ve antihiperlipidemik ajan kullanma sıklığı sırasıyla %52,3, %22 ve %31 idi. Mikro- ya da makro-albüminürisi olan hastaların (n=79) ACE inhibitörü ya da ARB kullanma oranları %68 bulundu.

Çizelge 1. Çalışma Hastalarının Genel Özellikleri

Toplam vaka sayısı	336
Yaş, yıl	57,9 (± 10)
Cinsiyet, kadın, sayı, (%)	214 (63,7)
Diyabet süresi, yıl	9,5 ($\pm 7,8$)
Diyabet süresi	
<5 yıl, sayı, (%)	127 (37,8)
5-10 yıl, sayı, (%)	108 (32,1)
>10 yıl, sayı, (%)	101 (30,1)
Sigara kullanımı, sayı, (%)	83 (24,7)
Hipertansiyon, sayı, (%)	198 (58,9)
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, sayı, (%)	40 (11,9)
İnsülin kullanımı, sayı, (%)	128 (38,1)
Açlık kan şekeri, ortalama, mg/dl	182 \pm 89
HbA1c, ortalama, %	8,7 \pm 2
\leq 7 HbA1c, sayı, %	98 (29,3)
%7-8 HbA1c, sayı, %	66 (19,7)
>%8 HbA1c, sayı, %	171 (51)
Kreatinin, ortalama, min-max	0,83 (0,2-1,86)
VKI, kg/m^2	32 \pm 5,8
Bel çevresi, cm	
Kadın	104 \pm 12
Erkek	102,2 \pm 11
MNSI skorlamasına göre diyabetik periferik nöropati sıklığı, sayı, (%)*	107 (35,2)
EMG işlemi uygulanan hasta oranı, sayı, (%)	25 (7,4)
Nöropati tedavisi açısından ilaç kullanımı, sayı, (%)	32 (9,5)
Anormal monofilaman testi, sayı, (%)*	64 (21,1)

VKI: Vücut Kütle İndeksi, MSNI: Michigan Neuropathy Screening Instrument, EMG: Elektromyografi

*Nöropati için ilaç kullanan 32 hasta dışlandıktan sonra

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar değerlendirildiğinde ise retinopati %26,5, mikroalbuminüri %24,5, makroalbuminüri %7,8 görülürken MNSI skorlamasına göre DPN sıklığı %38,7 (n:130) idi.

Diyabetik Periferik Polinöropati

MNSI semptom sorgulama anketi üzerinden değerlendirildiğinde 336 hastanın 130'unda nöropati saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 39'u, daha önce doktorları tarafından DPN'lerinin olduğunu söylediğini ifade ettiler. Bu hastaların 25'i nöropatiye yönelik farmakolojik tedavi kullanıyorlardı. Bu 39 hastanın 30'unda anket sonuçlarına göre nöropati saptanırken, 5'i ilaç kullanmayan grupta olmak üzere toplam 9'unda DPN saptanmadı. DPN anamnezi vermeyen grupta ise 7 hastanın nöropatiye yönelik ilaç kullandıkları gözlemlendi. İlaç kullanımı semptom ve bulguları değiştirebileceği için bundan sonraki değerlendirmelerde ilaç kullanan 32 hasta analizlere katılmadı.

DNP tanısı alan ve nöropati tedavisi kullanmayan hastalardaki en sık karşılaşılan semptomlar ve özelliklerine bakıldığında güçsüzlük hissi (%74,8), bacak veya ayaklarda kas krampları (%73,8), ayaklarda yanıcı ağrılar (%59,8), uyuşukluk (%54,2), semptomların gece şiddetlenmesi (%51,4), ayaklarda batma hissi (%47,7) ön planda olup ampütasyon öyküsü (%0) hiçbir hastada rastlanmamıştır. (Çizelge 2)

Çizelge 2. Diyabetik nöropati saptanan hastaların MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) anket bölümünde verdikleri yanıtların dağılımı (n=107)

MNSI semptom sorgusu	EVET sayı, (%)	HAYIR sayı, (%)
1. Bacaklar ve/veya ayaklarınız uyuşuk mu?	58 (54,2)	49 (45,8)
2. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda hiç yanıcı ağrı oldu mu?	64 (59,8)	43 (40,2)
3. Ayaklarınız dokunmaya çok hassas mı?	23 (21,5)	84 (78,5)
4. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda kas krampları olur mu?	79 (73,8)	28 (26,2)
5. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda batma tarzında hisler var mı?	51 (47,7)	56 (52,3)
6. Çarşaf veya örtü derinize dokunduğunda acı verir mi?	9 (8,4)	98 (91,6)
7. Banyoya girdiğinizde sıcak suyu soğuk sudan ayırt edebiliyor musunuz?	2 (1,9)	105 (98,1)
8. Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?	10 (9,3)	97 (90,7)
9. Doktorunuz diyabetik nöropatiniz olduğundan hiç bahsetti mi?	9 (8,4)	98 (91,6)
10. Çoğu zaman güçsüz mü hissediyorsunuz?	80 (74,8)	27 (25,2)
11. Semptomlarınız geceleri daha mı kötü?	55 (51,4)	52 (48,6)
12. Yürdüğünüzde bacaklarınız acıyor mu?	48 (44,9)	59 (55,1)
13. Yürdüğünüzde ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?	4 (3,7)	103 (96,3)
14. Ayağınızın derisi çatlayacak kadar kuru mu?	48 (44,9)	59 (55,1)
15. Hiç amputasyon (uzvun kesilmesi) geçirdiniz mi?	0 (0)	107 (100)

MNSI fiziksel değerlendirme kısmında ise nöropatisi olan hasta grubunda en sık olarak anormal ayak görünümü %95,3 (sırasıyla fissür %50, deformite %45, kuru deri-kallus %18, enfeksiyon %1,9) gözlenmiştir. (Çizelge 3)

Çizelge 3. Diyabetik nöropatisi olan hastaların MNSI fiziksel değerlendirme bölümünde ve monofilaman testte saptanan bulgularının dağılımı (n=107)

MNSI fiziksel değerlendirme ve monofilaman test	Sağ Ayak Sayı, (%)	Sol Ayak Sayı, (%)
Ayakların Görünümü		
Normal	5 (4,7)	5 (4,7)
Normal Değil	102 (95,3)	102 (95,3)
Fissür	54 (50,5)	54 (50,2)
Deformite	48 (44,9)	48 (44,9)
Kuru Deri-Kallus	19 (17,8)	20 (18,7)
Enfeksiyon	2 (1,9)	2 (1,9)
Aşıl Refleksi		
Var	38 (35,5)	41 (38,3)
Azalmış	60 (56,1)	57 (53,3)
Yok	9 (8,4)	9 (8,4)
Başparmakta Vibrasyon Algılanması		
Var	63 (58,9)	71 (66,4)
Azalmış	36 (33,6)	31 (29)
Yok	8 (7,5)	5 (4,7)
Ülserasyon		
Var	2 (1,9)	1 (0,9)
Yok	105 (98,1)	106 (99,1)
Monofilaman Testi		
Var	71 (66,4)	73 (68,2)
Azalmış	33 (30,8)	32 (29,9)
Yok	3 (2,8)	2 (1,9)

DPN' li grupta, yaş, diyabet süresi, açlık kan şekeri, HbA1c seviyesi, hipertansiyon, diyabetik retinopati sıklığı, insülin kullanımı ve anormal monofilaman test sonucu sıklığı nöropatisi olmayan grupla karşılaştırıldığında yüksek ve anlamlı ($p<0,001$), aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar açısından da daha düşük oranda ama yine anlamlı ($p<0,05$) saptandı. VKİ, boy, bel çevresi ve sigara içimi açısından karşılaştırıldığında ise iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Çizelge 4).

Çizelge 4. Diyabetik nöropatisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Diyabetik periferik nöropatisi olanlar (n=107)	Diyabetik periferik nöropatisi olmayanlar (n=197)	P değeri
Yaş, yıl	60,6 (±9)	55,9 (±10)	<0,001
Cinsiyet, kadın, sayı, (%)	76 (71,0)	118 (59,9)	0,054
Diyabet süresi, yıl	15,2 (±8)	5,7 (±4)	<0,001
<5 yıl, sayı, (%)	8 (7,5)	113 (57,4)	
5-10 yıl, sayı, (%)	29 (27,1)	69 (35,0)	<0,001
>10 yıl, sayı, (%)	70 (65,4)	15 (7,6)	
Sigara kullanımı, sayı, (%)	33 (30,8)	42 (21,3)	0,066
Hipertansiyon, sayı, (%)	75 (70,1)	98 (49,7)	0,001
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, sayı, (%)	18 (16,8)	16 (8,1)	0,022
İnsülin kullanımı, sayı, (%)	61 (57,0)	47 (23,9)	<0,001
Diyabetik retinopati, sayı, (%)	58 (54,2)	13 (6,6)	<0,001
VKİ, kg/m ² ,	32(±6,5)	31,8(±5)	0,798
Boy, cm,	159(±9)	161(±10)	0,322
Bel çevresi, cm			
Kadın	106 (±13)	103 (±11)	0,173
Erkek	102 (±12)	102 (±11)	0,498
Açlık kan şekeri, mg/dl	207(±95)	167(±79)	<0,001
HbA1c	9,6 (±2)	8,1 (±2)	<0,001
≤%7 HbA1c, sayı, (%)	14(13)	77(39)	
%7- 8 HbA1c, sayı, (%)	17(16)	44(22)	<0,001
>%8 HbA1c, sayı, (%)	76(71)	75(39)	
Anormal monofilaman testi, sayı, (%)	62 (42,1)	19 (9,7)	<0,001

Diyabetik periferik polinöropati ile ilişkili bağımsız değişkenleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandığında; yaş, diyabet süresi, diyabetik retinopati varlığı ve HbA1c ile diyabetik nöropati sıklığı arasında anlamlı bir ilişkili olduğu gözlemlendi (Çizelge 5).

Çizelge 5. Diyabetik nöropati sıklığı ile ilişkili risk faktörleri

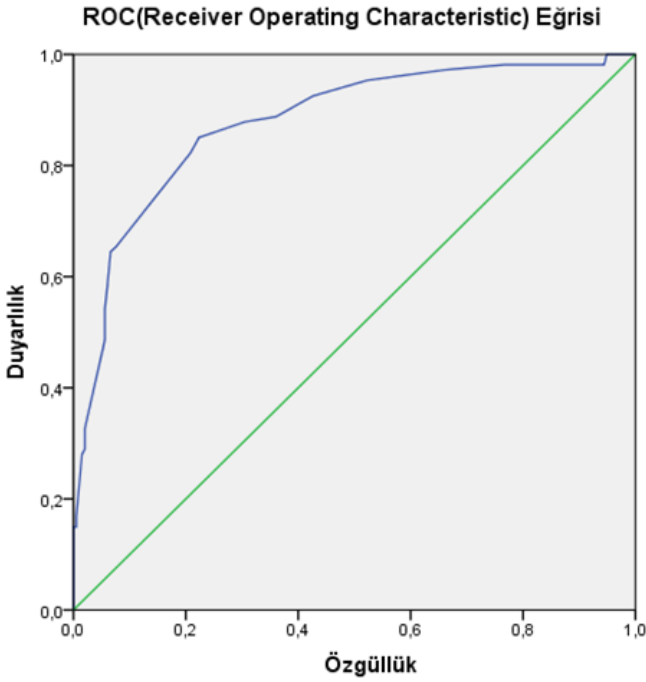
	OR	%95 CI	P değeri
Yaş	1,051	1,012-1,092	0,01
Diyabet süresi	1,021	1,014-1,028	<0,001
Diyabetik retinopati varlığı	3,640	1,545-8,576	0,003
HbA1c	1,45	1,241-1,694	<0,001

OR: odds oranı, CI: güven aralığı

Regresyon analizinde risk faktörü olarak görülen diyabet süresinin DPN için en anlamlı olabilecek kesim noktasını saptamak amaçlı ROC analizi yapıldı. Diyabet süresi için ROC eğrisi altında kalan alan $0,878 \pm 0,021$ (%95 G.A.: $0,836 - 0,920$) olarak belirlendi ($p<0,001$). Diyabet süresi eşik değer olarak 7,5 yıl alındığında diyabetik nöropati

varlığı için özgüllük ve duyarlılık sırasıyla %70 ve %88 bulundu. ROC analiz grafiği Çizim 1'de görülmektedir.

Çizim 1. ROC analizinde diyabetik nöropati için belirleyici olabilecek diyabet süresi



Monofilaman test pozitifliği, MNSI ile nöropati saptanan grupta %42,1, saptanmayan grupta %9,7 tespit edildi ($p < 0,001$). Bu testin duyarlılığı %42, özgüllüğü %90 hesaplandı.

Tartışma

MNSI ve monofilaman testi kullanılarak tip 2 diyabeti olan 336 hasta ile gerçekleştirilen bu çalışmada, her on hastanın dördünde diyabetik periferik polinöropati saptanmıştır. MNSI ve monofilaman testleri uygulanmadan önce bu diyabetik polinöropatisi olan hastaların sadece dörtte biri diyabetik polinöropati tanısı almıştı.

DPN prevalansı, DPN tanısı için kullanılan diyagnostik testler, tanımlayıcı ölçütler ve çalışmalara alınan grupların hastane ya da toplum kaynaklı olmasına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Diyabetik polinöropati sıklığı Davies ve ark.'nın¹¹ 8531 katılımcı ile gerçekleştirdiği, semptom ve bulgu skorlamaları sonucunda DPN tanısı koyulan toplum kökenli kesitsel çalışmasına göre %26,4, Ziegler'in¹²⁻¹³ MNSI kullanarak DPN saptadığı çalışmasında hastane kökenli olgularda %30, toplum kaynaklı olgularda %25 bulunmuştur. Ülkemizde, 14 üniversite hastanesinde 1113 diyabetli hasta ile gerçekleştirilen TURNEP çalışmasında, DPN prevalansı klinik muayene ile %40,4 ve klinik DPN'lere sinir ileti çalışmaları eklendiğinde %62,2¹⁴, yine ülkemizde Börü ve ark.¹⁵ tip 2 diyabeti olan 866 hasta ile gerçekleştirdiği semptom ve muayene bulguları skorlamasına dayalı çalışmasında %60 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda görülen %38,7 diyabetik polinöropati sıklığı bu çalışmalarda elde edilen verilerle uyumludur.

Glisemi kontrolü açısından çalışmaya alınan hastalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde bu hastaların sadece üçte birinin HbA1c'lerinin önerilen hedef değer olan %7'nin altında olması dikkat çekiciydi. Çalışmamızda diyabetik polinöropatisi olan hasta grubunun HbA1c ortalaması %9,5 iken genel hasta grubunda HbA1c ortalaması %8,7 ile

anlamli olarak daha düşük bulundu. Verona Diyabetik Ayak Görüntüleme Programı çalışmasında takipli DPN saptanan 1100 hastada HbA1c ortalaması 7.54, Çin'de 60 merkezde takipli 3359 tip 2 diyabetli hasta ile gerçekleştirilen kesitsel çalışmada DPN olan grupta HbA1c ortalaması %8,75 saptanmıştır.¹⁶⁻¹⁷ TURNEP çalışmasında¹⁴ diyabetik nöropati skoru DPN ile uyumlu 450 tip 2 diyabetli hastanın HbA1c ortalaması ise % 8,4 idi. Diyabetik hastalarda glisemik kontrolsüzlüğün yaygın olduğu ülkemizde¹⁸, üçüncü basamak hastanelerde çoğunlukla glisemik hedeflerden uzak komplike diyabet hastalarının takip edildiği göz önüne alındığında bu çalışma ve üçüncü basamak hastane ve üniversitelerde yürütülen ulusal çalışmalarda saptanan prevalans ve HbA1c değerlerinin yüksekliği kısmen anlaşılabilir. Çalışmamızda, diyabetik nöropati saptanan grupta ileri yaş ortalaması ve diyabet süresi literatürle benzer şekilde anlamli saptandı.

Çoğunluğunu obez hastaların oluşturduğu çalışmamızda, nöropatisi olan ve olmayan grup arasında VKİ ve bel çevresinde anlamli fark saptanmamıştır. Nöropati gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülen^{12,13} hipertansiyon ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü ise polinöropatisi olan grupta olmayan gruba oranla anlamli şekilde yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada, MNSI skorlaması ile diyabetik nöropati saptanan hastaların %19'u daha önce bir nörolog tarafından EMG ile değerlendirilerek polinöropati tanısı almıştı. Yine DPN li hasta grubunun %24,6'sı gabapentin, pregabalin ya da alfa lipoik asit içeren nöropati tedavisi kullanmaktaydı. MNSI semptom sorgulama anketinde yer alan "Doktorunuz hiç diyabetik nöropatiniz olduğundan bahsetti mi?" sorusuna nöropati saptanan grubun %23'ü evet yanıtını vermiştir. Herman ve Busui'nin¹⁰ 1184 diyabetik hasta ile MNSI kullanarak gerçekleştirdiği çalışmada, doğrulanmış nöropatisi olan 274 hastanın %63,5'i bu soruya evet yanıtını vermiştir. Daousi'nin çalışmasında¹⁹, diyabeti ve ağrılı periferik nöropatisi olan hastaların %12,5'i semptomlarını takip eden klinisyene hiçbir zaman bildirmemiş, %39,3'ü de ağrıları için hiçbir tedavi almamıştır. Ziegler ve ark.'larının²⁰ Almanya'da gerçekleştirdiği PROTECT çalışmasında 544 tip 2 diyabetli hastanın %55,6'sında DPN saptanmıştır ve bu grubun %61,5'i ilk tanılarını bu çalışma sırasında almıştır. Diyabeti olan hastaların dörtte birine ise daha önce hiç ayak muayenesi yapılmamış olmasının saptanması çalışmanın diğer bir dikkat çekici bulgusudur. Bizim çalışmamızda, diyabetik polinöropati tanısı alan hastaların %77'sine daha önce klinisyeni tarafından nöropatisi olduğundan bahsedilmemiştir. Sık görüldüğü kılavuzlarca da belirtilen diyabetik nöropati, klinisyenin sorgulamayı belki de en fazla ihmal ettiği diyabet komplikasyonudur.

Kısıtlılıklar

Bu çalışma üçüncü basamak bir sağlık kurumu bünyesinde gerçekleştirilmiştir. Hasta sayısı olarak yeterli olduğu düşünülmele birlikte elde edilen verilerin diyabetik popülasyonun tamamına genellenmesi uygun olmayabilir. Diğer bir kısıtlılık retinopati ve EMG sonucuna göre nöropati tanısının, tıbbi kayıtlardan ziyade hastanın beyanına dayalı olması ve kısmen objektif verileri yansıtmamasıdır. Bu nedenle mikrovasküler komplikasyonların birlikteliği değerlendirilememiştir.

Sonuç

Bu çalışmamızda MSNI ve monofilaman testleri ile tip 2 diyabetli 336 kişiden oluşan hasta grubunda %38,7 oranında

diyabetik polinöropati saptanmıştır. Bu değerlendirme öncesinde bu hastaların sadece dörtte birinde DPN tanısı olduğu düşünülürse, tip 2 diyabetli hastaların nerdeyse üçte birinde DPN tanısı atlanmış olacaktır. Ülkemizde diyabetli hastaların yarısından fazlasında glisemik hedeflerin tutturulmadığı, özellikle bu grup hastaların risk altında olduğu ve diyabetik polinöropatilerin yaklaşık yarısının semptomsuz olduğu göz önüne alındığında bu hastaların mutlaka güvenilir ve hızlı yöntemlerle taranması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Etik Onay/Hasta Onamı

Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu'ndan onay ve katılımcıların bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

Etik onayı: 14.06.2016 tarihli 2016/0131 numaralı karar

Maddi Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Yazar Katkıları

MVK, ANE, AO: Çalışma fikri/Hipotez; EE, MVK, İBÇ, ANE, AO: Çalışmanın tasarımı; EE, İBÇ: Veri toplanması; EE, MVK: Biyolojik materyal taşıma/toplam; EE, MVK, İBÇ, ANE, AO: Analiz ve sonuçların yorumlanması; EE, ANE: Kaynak taraması; EE, ANE, AO: Makale yazılması; ANE, AO: eleştirel inceleme; EE, AO: kaynaklara fon sağlama; MVK, ANE: Yayınlama süreci

Kaynaklar

1. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2019: Glisemik bozukluklarda tanı, sınıflama ve Tarama. Ankara, TEMD yayımları, 2019; 15-32
2. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
4. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S135-S51. doi: 10.2337/dc20-S011.
5. Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. Polyneuropathy with impaired glucose tolerance: implications for diagnosis and therapy. *Curr Treat Options Neurology*. 2005;7(1):33-42.
6. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54. doi: 10.2337/dc16-2042.
7. Feldman EL, Stevens M, Thomas P, Brown M, Canal N, Greene D. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 1994;17(11):1281-9.
8. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory

- predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13(3):218-27.
9. Young M, Boulton A, MacLeod A, Williams D, Sonksen P. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-4.
 10. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937-44. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x.
 11. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1518-22. doi: 10.2337/dc05-2228.
 12. 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. 2008;31(3):464-9. doi: 10.2337/dc07-1796.
 13. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S52-7. doi: 10.1002/dmrr.817.
 14. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, Group TS. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(1):51-5. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182051334.
 15. Börü UT, Alp R, Sargin H, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocr J*. 2004;51(6):563-7. doi: 10.1507/endocrj.51.563.
 16. Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1066-70. Epub 2015/07/02. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.06.014.
 17. Li L, Chen J, Wang J, Cai D. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obese in Guangdong province, China. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(3):191-5. Epub 2014/08/20. doi: 10.1016/j.pcd.2014.07.006.
 18. Oguz A, Gedik O, Hatemi H, et al. Glycemic control of Turkish adult diabetic patients. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2008;12:50-4.
 19. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(9):976-82. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01271.x.
 20. Ziegler D, Strom A, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O. High prevalence of diagnosed and undiagnosed polyneuropathy in subjects with and without diabetes participating in a nationwide educational initiative (PROTECT study). *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):998-1002. Epub 2015/09/14. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.008.