



# Yeni tanı konmuş diyabeti olan çocuklar ve ergenlerde görsel uyarılmış potansiyeller

Visual-evoked potentials in children and adolescents with newly diagnosed diabetes

Sang-Soo Lee<sup>1</sup>, Heon-Seok Han<sup>2</sup>, Heon Kim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chungbuk National University College of Medicine, Neurology, Cheongju-si, Kuzey Kore

<sup>2</sup>Chungbuk National University College of Medicine, Pediatrics, Cheongju-si, Kuzey Kore

<sup>3</sup>Chungbuk National University College of Medicine, Preventive Medicine, Cheongju-si, Kuzey Kore

**Cite this article as:** Lee SS, Han HS, Kim H. Visual-evoked potentials in children and adolescents with newly diagnosed diabetes. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 133-7.

## Öz

**Amaç:** Diyabeti olan hastalarda hastalığın erken safhalarında bile merkezi sinir sistemi bozukluğu sık görülür. Çalışmanın amacı yeni tanı konmuş diyabetes mellitusu olan çocuklarda ve ergenlerde, "pattern-reversal" görsel uyarı potansiyelleri kullanarak merkezi sinir ileti değişikliklerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** "Pattern-reversal" görsel uyarı potansiyeller, tip 1 diyabeti olan 48 hastada (yaş 11,9±2,9) ve tip 2 diyabeti olan 18 hastada (yaş 14,8±1,3) tanıdan bir aydan daha kısa bir süre sonra ve 33 kontrol olguda (yaş 12,9±3,9) değerlendirildi.

**Bulgular:** P100 latanslar, tip 1 ve tip 2 diyabeti olan hastalarda kontrol olgularla karşılaştırıldığında anlamlı derecede geç saptandı ( $p<0,001$ ). Tanı esnasında P100 latanslar ile yaş arasında korelasyon saptanmadı. Tip 1 diyabeti olan hastalarda, P100 latanslar ile HbA1c değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Ancak, tip 2 diyabeti olan hastalarda, P100 latanslar HbA1c değerleri ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu ( $p<0,01$ ). Hem diyabetik olan hastalarda, hem de kontrollerde, N75-P100 amplitüdlerinde bireyler arasında belirgin değişkenlik saptandı. Diyabetli hastalarda, N75-P100 amplitüdüleri HbA1c düzeyleri ile ilişkili bulunmadı. Tip 1 diyabeti olan hastalarda, N75-P100 amplitüdüleri ile yaş arasında negatif ilişki saptandı ( $p<0,05$ ).

**Çıkarımlar:** Yeni tanı konmuş diyabetes mellitusu olan çocuklar ve ergenlerde görsel uyarılmış potansiyel latanslarında bozukluk optik yolun erken tutulumunu düşündürmektedir. Hastalığın bu klinik öncesi evresinde, görsel uyarılmış potansiyeller, merkezi sinir iletim değişikliklerinin erken evrede saptanması açısından yararlı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Görsel uyarılmış potansiyel, tip 1 diyabetes mellitus, tip 2 diyabetes mellitus

## Abstract

**Aim:** Central nervous system impairment is common in patients with diabetes, even in the early stages of the disease. The aim of the study was to evaluate central nerve conduction changes in children and adolescents with newly diagnosed diabetes mellitus using pattern-reversal visual-evoked potentials.

**Material and Methods:** Pattern-reversal visual-evoked potentials were assessed in 48 patients with type 1 (age 11.9±2.9 years) and 18 patients with type 2 (age 14.8±1.3 years) diabetes less than a month after diagnosis and in 33 control subjects (age 12.9±3.9 years).

**Results:** P100 latencies were significantly delayed in patients with type 1 and 2 diabetes compared with control subjects ( $p<0.001$ ). There was no correlation between P100 latencies and age at diagnosis. No correlations were found between P100 latencies and HbA1c values in patients with type 1 diabetes. However, P100 latencies were significantly associated with levels of HbA1c in patients with type 2 diabetes ( $p<0.01$ ). There was a marked inter-individual variability in amplitudes of N75 to P100 in both patients with diabetes and controls. The amplitudes of N75 to P100 were not associated with levels of HbA1c in patients with diabetes. Negative correlations between amplitudes of N75 to P100 and age at diagnosis were noted in patients with type 1 diabetes ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** The impaired visual-evoked potential latencies in children and adolescents with newly diagnosed diabetes mellitus suggest an early involvement of the optic pathway. Visual-evoked potential could be helpful for the early detection of central nerve conduction changes at this subclinical stage of the disease.

**Keywords:** Type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, visual-evoked potential

## Giriş

Diyabetes mellitusun uzun süreli klinik seyri göz önüne alındığında, merkezi sinir sisteminde (MSS) hasarın erken safhada saptanması, çocukların ve ergenlerin izleminde önemli bir görevdir (1). Ayrıca, diyabeti olan hastalarda, klinik bulgular gelişmeden önce MSS’de bozukluk sık görülür. Nörofizyolojik testlerin, klinik öncesi olsa bile MSS bozukluğunu saptamak açısından yansız ve duyarlı bir araç olduğu kanıtlanmıştır. Görsel uyarılmış potansiyel [Visual evoked potential (VEP)] kayıtları, kortikal ve muhtemelen subkortikal görsel alanların toplu yanıtını temsil eder ve görsel yolun işlevsel bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılır (2). Yeni tanı konmuş genç diyabetli hastalarda VEP bulguları ile ilgili tıbbi yazın çok kısıtlıdır (3-5).

Bu çalışmanın amacı, yeni tanı konmuş diyabetes mellitusu olan çocuklarda ve ergenlerde “pattern-reversal” VEP (PRVEP) kullanarak merkezi sinir iletim değişikliklerini değerlendirmek ve bazı klinik risk etmenlerinin VEP değişkenleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntemler

Diyabet tanısı konduktan sonra bir ay içinde 66 hasta (30 erkek, 36 kız; ortalama yaş 12,7±2,9, aralık 5-18 yaş) incelendi. Hastalardan 48’inde tip 1 diyabetes mellitus tanısı ve 18’inde tip 2 diyabetes mellitus tanısı vardı. Bütün hastalarda göz muayenesi ve nörolojik muayene yapıldı. Görsel uyarılmış potansiyel bulgularını değiştirebilecek retinopati, kırma kusurları, migren, tiroid işlev bozukluğu ve VEP bulgularını değiştirebilecek diğer durumları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma sırasında, hiçbir hastada diyabetik ketoasidoz ya/ya da hipogliseminin klinik ya da laboratuvar bulguları yoktu. Diyabet yanında nörolojik ve metabolik hastalık öyküsü olan hastalar ya da optik sinir işlevini etkilediği bilinen herhangi bir ilaç almış olan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Glikolize hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) düzeyi, klinik laboratuvarında Hemoglobin A<sub>1c</sub> otoanalizör (VARIANT™ II Turbo HbA<sub>1c</sub> analizör, Bio-Rad, CA, USA) kullanılarak ölçüldü.

“Pattern-reversal” VEP’ler, referans elektrot Cz’de olacak şekilde oksipital bölge üzerine yerleştirilen etkin bir elektrottan kaydedildi (O1, O2, Oz). Bu çalışmanın uyarımı, 90 cm’lik bir görüş mesafesinde boyutu 76’ ark olan ve eşit sayıda siyah ve beyaz taşı olan tek gözlü bir dama tahtası idi. Temporal frekans 2 Hz’di. İncele-

me süresi 250 milisaniye idi. Her iki göz için iki ölçüm yapıldı, 100’den fazla uyarımın ortalaması alındı ve artefaktlar dışlandı. Geçici yanıt, sağlıklı kontrollerde 75, 100 ve 145 milisaniye sonra ortaya çıkan üç piki olan birkaç dalga ile belirgin idi. Bu piklerde sırası ile negatif (N75), pozitif (P100) ve negatif (N145) polarite vardı. Görsel işlev, uyarılmış yanıtın (P100) ilk major pozitif kısmının latansı ve N75-P100 pik-pik amplitüd aracılığı ile değerlendirildi.

Otuz üç sağlıklı çocuk ve genç erişkin (18 erkek ve 15 kız) kontrol olgular olarak alındı. Bu olguların ortalama yaşı 12,9±3,9 yıl idi (aralık: 5-20 yaş). Çalışma protokolu, Helsinki deklarasyonu ile uyumlu şekilde uygulandı ve Chungbuk Ulusal Üniversite Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (01.12.2017/201611001). Ebeveynlerden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

## İstatistiksel Çözümleme

Demografik değişkenlerin ve PRVEP değişkenlerinin ortalamaları, diyabeti olan bütün hastalar ve sağlıklı kontroller arasında Student t-test kullanılarak ve tip 1 diyabeti olan hastalar, tip 2 diyabeti olan hastalar ve kontrol grubu arasında ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post-hoc testler Tukey yöntemi kullanılarak uygulandı. Hemoglobin A<sub>1c</sub> düzeyleri, tanı sırasında yaş ve cinsiyet gibi karıştırıcı etmenleri kontrol ettikten sonra, genel çizgisel bir model kullanarak üç grup arasında PRVEP’in latansı ve amplitüdünü istatistiksel olarak test ettik. İstatistiksel çözümlenmeler, SPSS version 21.0 (IBM SPSS Statistics; Armonk, NY, ABD) kullanılarak uygulandı. P değerinin 0,05’ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

## Bulgular

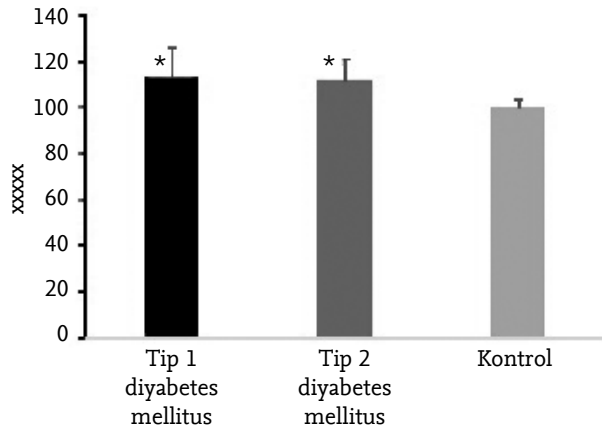
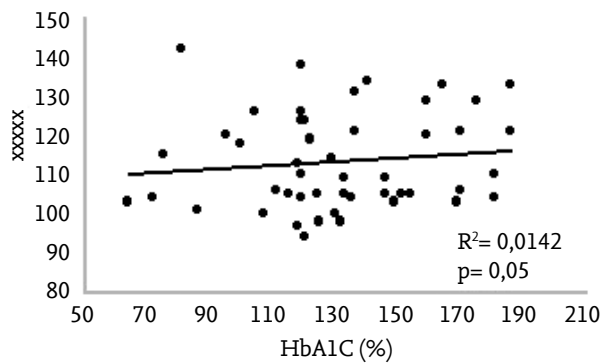
Hastaların ve kontrol olguların klinik ve demografik özellikleri ve ortalama latans ve amplitüdü Tablo 1’de gösterilmiştir.

Kontrol olgularında ve diyabetli hastalarda, cinsiyetler arasında ya da sağ ve sol gözler arasında P100 latansları ve N75-P100 amplitüdü açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki gözde P100 latanslarının ortalama değeri, tip 1 diyabet hastalarında ve tip 2 diyabet hastalarında kontrol olgularına göre anlamlı derecede daha uzundu (Şekil 1, p<0,001). Diyabeti olan hastalarda, P100 latansları ve tanı sırasındaki yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tip 1 diyabeti olan hastalarda, P100 latansları ve HbA<sub>1c</sub> değerleri arasında ilişki saptanmadı (Şekil 2). P100 latansları, tip 2 diyabeti olan hastalarda HbA<sub>1c</sub> düzeyleri ile ilişkili bulundu (Şekil 3, p<0,01).

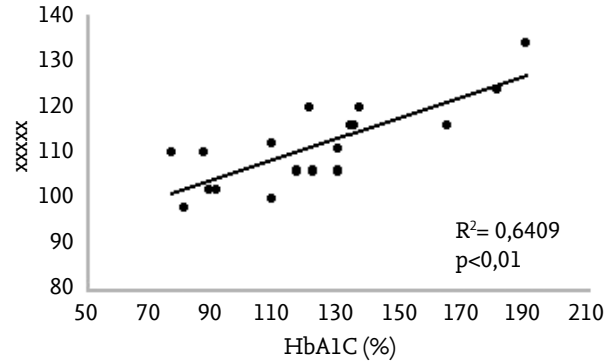
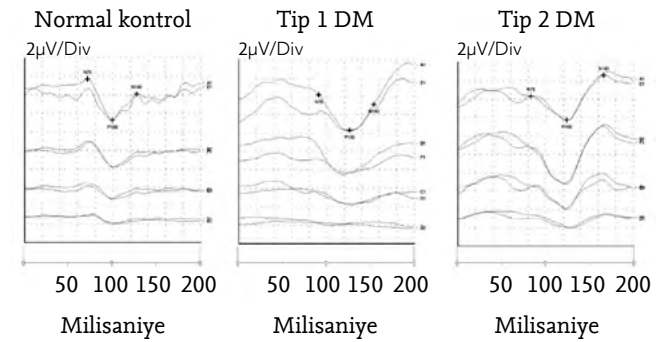
**Tablo 1. Hastalarda ve kontrol olgularda klinik ve elektrofizyolojik veriler**

	Kontrol (n=33)	Tip 1 DM (n=48)	Tip 2 DM (n=18)
Cinsiyet	18E, 5K	17E, 31K	13E, 5K
Yaş (yıl)	12,9±3,9	11,9±2,9	14,8±1,3
HbA1c (%)		13,1±3,0	10,4±2,4
Lat (Rt, ms)	99,7±3,7	113,4±12,4 <sup>b</sup>	111,6±9,3 <sup>b</sup>
Lat (Lt, ms)	101±3,7	113,6±12,1 <sup>b</sup>	114±8,6 <sup>b</sup>
Amp (Rt, µV)	9,2±4,8	7,9±3,8	6,2±2,2 <sup>a</sup>
Amp (Lt, µV)	9,5±5,1	8,0±3,1	6,8±2,4 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>p<0,05, ANOVA testi ile, <sup>b</sup>p<0,01, ANOVA testi ile. Amp: amplitüd; DM: diabetes mellitus; Lat: latans; Lt: sol; Rt: sağ

**Şekil 1. VEP P100 latansları ortalama değerlerinin histogramı**  
\*p<0,0001**Şekil 2. Tip 1 diyabetli olan hastalarda HbA1c ile VEP latansı arasındaki ilişki**

Hem diyabetli hastalarda, hem de kontrol olgularda, N75-P100 amplitüplerinde bireyler arasında belirgin değişkenlik vardı. Tek değişkenli analizde, tip 2 diyabetli olan hastalarda, N75-P100'un hem sağ, hem de sol amplitüpleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Çok değişkenli analizde, diyabetli olan bütün hastalarda, yaş N75-P100 amplitüpleri

**Şekil 3. Tip 2 diyabetli olan hastalarda HbA1c ile VEP latansı arasındaki ilişki****Şekil 4. Normal kontrol olgu, tip 1 diyabetli hasta ve tip 2 diyabetli hastada VEP kayıt örnekleri. Kontrol olgu ile karşılaştırıldığında, gecikmiş P100 latansları ve birbirine benzer amplitüdlere dikkat edin**

ile negatif ilişkili bulundu ( $p<0,05$ ). Tip 1 diyabetli olan hastalarda, N75-P100 amplitüpleri ve tanı başlangıcında yaş arasında anlamlı negative ilişkiler saptandı ( $p=0,0179$ ). Tip 1 ve tip 2 diyabetli olan hastalarda, amplitüpler HbA1c düzeyleri ile ilişkili bulunmadı.

Normal kontrollerde, tip 1 diyabetli olan hastalarda ve tip 2 diyabetli olan hastalarda PRVEP kayıtlarının örnekleri Şekil 4'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Çalışmamızın güçlü yönleri vardır. Birincisi, hasta grubumuz tip 1 ve tip 2 diyabetli olan hastaları içermiştir. İkincisi, sıkı bir ölçüt olarak bir aydan daha kısa süredir tanı almış diyabetes mellitus hastalar çalışmamıza alındı.

Bu çalışmada, yeni tanı konmuş diyabetli olan hastalarda kontrol olgulara göre anlamlı derecede daha uzun P100 latansları saptadık. Bu veriler, yeni tanı konmuş insülin bağımlı diyabetli olan genç insanlarda bildirilen

verilerle uyumludur (3-5). Onların çalışmaları, insülin bağımlı diyabetes mellitusu olan sırası ile 30 (ortalama yaş: 17,6 yıl), 14 (ortalama yaş: 24,8 yıl) ve 10 hasta (ortalama yaş: 25,2 yıl) içermekteydi. Daha önceki çalışmaların hastaları, bizim çalışmamızın hastalarına göre daha yaşlı idi. Ayrıca, daha önceki çalışmalar yeni tanı konmuş diyabetli olan hastaları içermesine rağmen, onların hastalarında diyabet süresi bizim hastalarımıza göre çok daha uzundu. Yine de, yayınlanmış araştırmalar ve bizim verilerimize dayanılarak, bazı kapsamlı genellemeler yapılabilir. Yeni tanı konmuş diyabetli olan çocuklar ve ergenlerde, VEP bozuklukları saptanabilir. Bu nedenle, bunlar her zaman sadece uzun süreli diyabetes mellitusun komplikasyonları olmayabilir.

Tıbbi dizinde, yeni tanı konmuş diyabetli olan çocuklar ve ergenlerde P100 latansları ile yaş, cinsiyet ve HbA1c düzeyleri gibi klinik etmenler arasındaki ilişkiyi inceleyen sadece bir çalışma vardır (3). Bu çalışma, latans ile yaş, diyabet süresi ve ortalama glikolize hemogloblin arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Benzer şekilde, biz de tip 1 ve tip 2 diyabetli olan hastalarda, P100 latansları ile tanı esnasında yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı. P100 latansları, tip 2 diyabetli olan hastalarımızda, HbA1c düzeyleri ile ilişkili bulundu. Ancak, tip 1 diyabetli olan hastalarımızda böyle bir ilişki saptanmadı. Olasılıkla, bu fark kısmen tip 2 diyabetin süresinden kaynaklanıyor olabilir. Hastaları diyabet tanısı konduktan sonra bir aydan fazla süre geçmeden önce çalışmaya almış olmamıza rağmen, tip 2 diyabetes mellitusun gerçek klinik başlangıcından emin olamayız.

Kontrol grubunda N75-P100 amplitüdü kayıtlarında gözlenen bireyler arasında yüksek değişkenlik, bu ölçümün yorum için güvenilir olmadığını düşünmemize yol açmıştır. Tip 2 diyabetes mellitusu olan hastaların sayısı kısıtlı olmasına rağmen, tip 2 diyabetli olan hastalarda N75-P100 amplitüdüleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular, gelecekte daha fazla sayıda çocuk ve ergende tip 2 diyabetin PRVEP amplitüdüleri üzerindeki etkisini belirlemek üzere bir çalışmanın başlatılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, karıştırıcı klinik etmenler kontrol edildikten sonra, genel çizgisel bir model kullanıldığında; yaş, diyabetli olan hastalarda PRVEP amplitüdü ile negatif ilişkili bulunmuştur. Tip 1 diyabetli olan hastalarda, N75-P100 amplitüdüleri ile tanı esnasında yaş arasında negatif ilişki saptadık. Hastalarımızın yaşları göz önüne alındığında, gelişimsel etkilere ikincil olarak, çocukluk dönemi ile ergenlik dönemi arasında PRVEP amplitüdülerinde dramatik bir azalma olduğunu düşünüyoruz (6, 7).

Yeni tanı konmuş diyabetli olan çocuklar ve ergenlerde bozuk VEP latansları, optik yolun erken dönemde tutulumunu düşündürmektedir. Görsel uyarılmış potansiyel, merkezi sinir iletim değişikliklerinin erken evrede saptanması açısından yararlı olabilir ve hastalığın klinik öncesi evresinde yararlı bir araç olabilir. Ancak, bu bozukluğun geçici işlevsel bir olay mı, yoksa optik sinir liflerinin patolojik değişikliklerinin bir sonucu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir (3-5, 8). Sıkı metabolik kontrol elektrofizyolojik ölçümleri etkileyebilir, çünkü P100 latansları tip 2 diyabetli olan hastalarımızda HbA1c düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, hipergliseminin yeni tanı konmuş diyabetli olan çocuklar ve ergenlerde P100 latansı üzerindeki uzun dönem etkilerinin ileriye dönük bir çalışma ile aydınlatılması gerekmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Chungbuk Ulusal Üniversite Hastanesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.L.; Tasarım - S.L.; Denetleme - S.L., H.H.; Kaynaklar - S.L.; Malzemeler - H.H.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - S.L., H.H.; Analiz ya/ya da Yorum - S.L., H.H., H.K.; Dizin Taraması - S.L.; Yazıyı Yazan - S.L.; Eleştirel İnceleme - S.L., H.H., H.K.

**Teşekkür:** İngilizce redaksiyon için Dr. Earl Lee'ye teşekkür ederiz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma 2015 yılında Chungbuk Ulusal Üniversitesi'nin üniversiteye ait araştırma ödeneği tarafından desteklenmiştir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Chungbuk National University Hospital Institutional Review Board.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - S.L.; Design - S.L.; Supervision - S.L., H.H.; Resources - S.L.; Materials - H.H.; Data Collection and/or Processing - S.L., H.H.; Analysis and/or Interpretation - S.L., H.H., H.K.; Literature Search - S.L.; Writing Manuscript - S.L.; Critical Review - S.L., H.H., H.K.

**Acknowledgements:** We thank Dr. Earl Lee for English proofreading.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** This work was supported by the intramural research grant of Chungbuk National University in 2015.

### Kaynaklar

1. Cirillo D, Gonfiantini E, De Grandis D, Bongiovanni L, Robert JJ, Pinelli L. Visual evoked potentials in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1984; 7: 273-5. [\[CrossRef\]](#)
2. Verrotti A, Blasetti A, Chiarelli F. Visual evoked potentials and diabetic polyneuropathy. *Neurol Sci* 2006; 27: 299-300. [\[CrossRef\]](#)
3. Verrotti A, Lobefalo L, Trotta D, et al. Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 240-4. [\[CrossRef\]](#)
4. Parisi V, Uccioli L, Parisi L, et al. Neural conduction in visual pathways in newly-diagnosed IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 490-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Uccioli L, Parisi V, Monticone G, et al. Electrophysiological assessment of visual function in newly-diagnosed IDDM patients. *Diabetologia* 1995; 38: 804-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Snyder EW, Dustman RE, Shearer DE. Pattern reversal evoked potential amplitudes: life span changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 429-34. [\[CrossRef\]](#)
7. Shaw NA, Cant BR. Age-dependent changes in the amplitude of the pattern visual evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 51: 671-3. [\[CrossRef\]](#)
8. Martinelli V, Piatti PM, Filippi M, et al. Effects of hyperglycaemia on visual evoked potentials in insulin-dependent diabetic patients. *Acta Diabetol* 1992; 29: 34-7. [\[CrossRef\]](#)