

Фактори ризику розвитку діабетичної полінейропатії за даними нейрометричного дослідження

Г.В. Гарницька,
Б.М. Маньковський*

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Впровадження в клінічну практику методу нейрометрії дозволяє більш об'єктивно кількісно охарактеризувати стан нервових волокон та виявити діабетичну полінейропатію на ранніх, доклінічних, стадіях. Наше дослідження довело, що у хворих на цукровий діабет має місце зниження чутливості всіх обстежених нервових волокон, яке прямо пропорційно пов'язано з тривалістю захворювання, залежить від віку, статі пацієнта та виду цукрознижувальної терапії. Можна стверджувати, що ураження різних чутливих нервових волокон при цукровому діабеті має певний взаємозв'язок з усіма факторами, які нами були вивчені.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична полінейропатія, нейрометрія, поріг сприйняття струму.

Соціально-економічне значення проблеми діабетичної полінейропатії (ДПНП), одного з розповсюджених ускладнень цукрового діабету (ЦД), обумовлює актуальність розробки нових ефективних підходів до її діагностики та лікування.

ДПНП є найчастішим ускладненням ЦД. Залежно від методів діагностики частота її виявлення у хворих на ЦД коливається від 24 до 90% [1], але чітко корелює з тривалістю захворювання і неухильно зростає з його прогресуванням [2]. Реєструються як клінічно виражені, так і субклінічні варіанти ДПНП. У кожного 4-го хворого має місце симптоматична ДПНП [3-5].

До факторів ризику розвитку ДПНП відносять тривалість власне захворювання, рівень та значні коливання глікозильованого гемоглобіну, дисліпідемію, високий індекс маси тіла (ІМТ), альбумінурію, артеріальну гіпертензію та паління [6-8]. Проте дані щодо впливу різних факторів на розвиток і прогресування ДПНП залишаються контроверсійними.

Впровадження в клінічну практику методу нейрометрії дозволяє більш об'єктивно кількісно охарактеризувати стан нервових волокон та виявити ДПНП на ранніх, доклінічних, стадіях.

Мета нашого дослідження полягала у вивченні факторів ризику розвитку ДПНП, яка діагностується за допомогою методу нейрометрії.

Матеріали та методи

В обстеженні взяли участь 1000 хворих на ЦД, із них 150 (15%) пацієнтів, хворих на ЦД 1 типу (ЦД1), і 850 (85%) – із ЦД 2 типу

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

(ЦД2), та 130 здорових осіб. Від усіх пацієнтів була отримана письмова інформована згода на участь у дослідженні. Серед хворих на ЦД було 270 (27%) чоловіків та 730 (73%) жінок. Середній вік хворих на ЦД1 становив $36,1 \pm 9,1$ років, а пацієнтів із ЦД2 – $63,5 \pm 7,9$ роки. ІМТ дорівнював $27,9 \pm 3,3$ кг/м. Тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу становила в середньому $11,7 \pm 3,5$ років. Середні показники HbA_{1c} – $7,95 \pm 1,58\%$.

Усі пацієнти були розподілені за віком (молодші за 29 років, 30-44 роки, 45-59 років, 60-74 та старші за 75 років), статтю (чоловіки та жінки), типом діабету (1 та 2 тип), його тривалістю (до 5, 5-10 та більше 10 років) та видом терапії, що застосовується для лікування хворих на ЦД2. Хворі з ЦД2 в якості цукрознижувальних препаратів отримували: пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП) – 64%, інсулін – 19,5%, інсулін і ПЦЗП – 2,5%, 14% хворих не отримували терапії і знаходились на дієті. Розподіл пацієнтів за цією ознакою при ЦД1 не мав сенсу, зважаючи на те, що на сьогодні відсутня альтернатива інсулінотерапії для лікування ЦД1.

Функцію периферійних чутливих нервів в усіх пацієнтів досліджували методом нейрометрії (визначення середнього значення порогу сприйняття струму – ПСС), що дозволяє вивчити функцію периферійних чутливих нервів: волокон А β , А δ та С, на які припадає понад 90% усіх периферичних нервових волокон. Дослідження проводили на апараті «Нейротрон Інк.» (Neurotron), Балтімор, США. Метод нейрометрії нещодавно був запропонований для кількісного аналізу розладів периферійного нерва за допомогою вимірювання порогів чутливості при стимулюванні постійним струмом. Стимуляція електричним струмом відповідної частоти викликає відповідь певної субпопуляції сенсорних (чутливих) нервів: висока частота подразнюючого сигналу викликає стимуляцію великих мієлінізованих (А β), а більш низькі частоти стимулюють малі мієлінізовані (А δ) та малі немієлінізовані волокна (С). Нейрометрія є ефективним діагностичним методом для оцінки нейропатії, і за її допомогою можна розпізнавати різноманітні розлади нервового волокна в одному пучку [9]. Прилад генерує імпульси електричного струму різної інтенсивності (від 0,01 до 9,99 мА) та за допомогою пари позолочених електродів, розмі-

щених на великому пальці ноги, передає ці імпульси до волокон периферійного чутливого нерва. Пацієнта просять вказати час, коли він відчує електричний імпульс, що й визначає поріг сприйняття електричного струму пацієнтом. Постійний вихідний струм гарантує високо відтворювані показники, на які не впливає товщина шкіри, її температура або набряк [10].

Статистичну обробку проводили після створення бази даних в системі Microsoft Excel. Порівняння показників ПСС кожного чутливого волокна в різних групах пацієнтів, що обстежувались, проводили за допомогою парного двохвибіркового t-тесту. Розбіжності вважалися вірогідними за значення $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Визначення середнього значення ПСС при обстеженні різних чутливих волокон у групах хворих на ЦД1 і ЦД2 та в групі здорових осіб показало, що висока подразнююча частота сигналу 2000 та 250 Гц викликає стимуляцію мієлінізованих волокон А β та А δ , а сигнал частотою 5 Гц стимулює немієлінізоване волокно С. Результати обстеження наведені в **табл.**

Вищі значення ПСС при обстеженні на всіх частотах спостерігалися в групах хворих на ЦД обох типів, ніж в осіб контрольної групи.

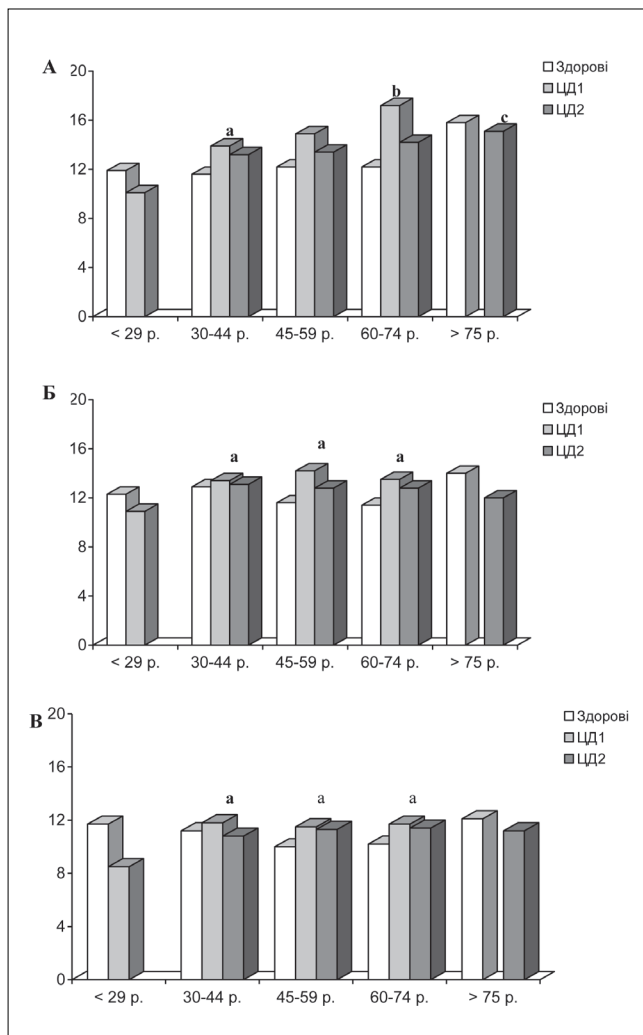
Результати порівняння середнього значення ПСС при дослідженні різних чутливих волокон у пацієнтів із ЦД і здорових осіб у різних вікових групах наведені на рис. **1А,Б,В**. З віком чутливість всіх нервових волокон знижується. Така тенденція спостерігається навіть у контрольній групі здорових осіб. Відповідно, зі збільшенням віку пацієнтів спостерігається підвищення середнього значення ПСС у хворих на ЦД1 ($p < 0,05$) та у хворих на ЦД2 ($p < 0,05$ при порівнянні групи хворих віком від 45 до 59 років із групою осіб старших 75 років). Виключенням є чутливість тонкого мієлінізованого волокна А δ у групі хворих на

Таблиця. Середнє значення ПСС різних чутливих волокон ($M \pm m$) у групах обстежених

Тип волокна	Здорові особи	Хворі на ЦД1	Хворі на ЦД2
волокно А β	$12,3 \pm 3,1$	$13,8 \pm 3,8^*$	$14,1 \pm 4,5^*$
волокно А δ	$12,0 \pm 2,2$	$13,0 \pm 3,4^*$	$12,7 \pm 3,5^*$
волокно С	$10,6 \pm 2,4$	$10,8 \pm 3,7$	$11,3 \pm 2,9^*$

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,05$).

Рисунок 1. Середні значення ПСС чутливих волокон Аβ (А), Аδ (Б) і С (В) у хворих на ЦД різних вікових груп

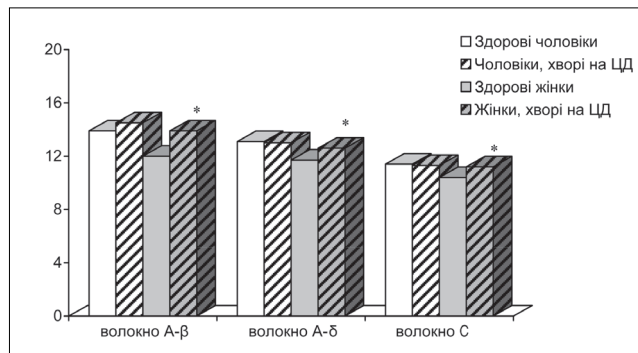


a – різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих на ЦД1 віком до 29 років;
b – різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих на ЦД1 віком від 30 до 44 років;
c – різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих на ЦД2 віком від 45 до 59 років.

ЦД2, при дослідженні якого спостерігається зворотна тенденція – із віком його чутливість покращується.

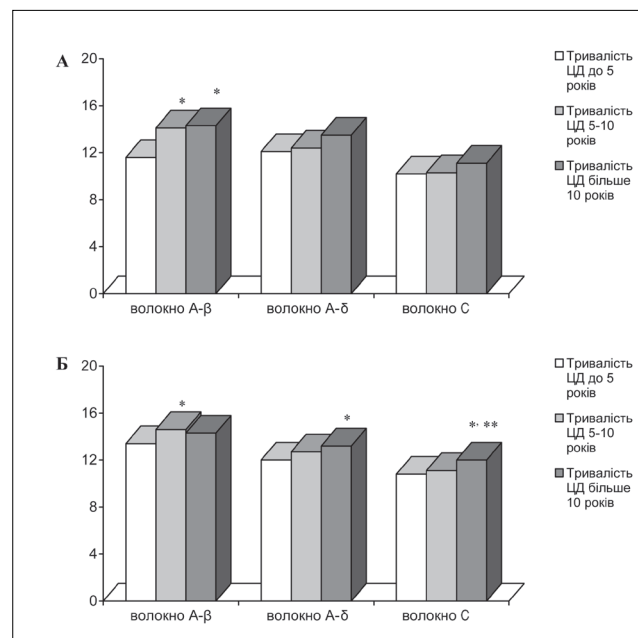
Для визначення взаємозв'язку між підвищенням ПСС та статтю пацієнтів ми розподілили хворих на ЦД та здорових осіб на групи за статевою ознакою. Основні значення ПСС різних чутливих волокон для пацієнтів різних статей наведені на **рис. 2**. Виявлено, що зниження чутливості, а відповідно і підвищення середнього значення ПСС всіх чутливих волокон, частіше спостерігається в чоловіків (навіть у контрольній групі), ніж у жінок. У жінок, хворих на ЦД, спостерігається вірогідне

Рисунок 2. Залежність ПСС досліджуваних чутливих волокон у хворих на ЦД від статі



* - відмінність від групи здорових жінок вірогідна ($p < 0,05$).

Рисунок 3. Залежність ПСС досліджуваних нервових волокон у хворих на ЦД 1 (А) і 2 (Б) типу від тривалості захворювання



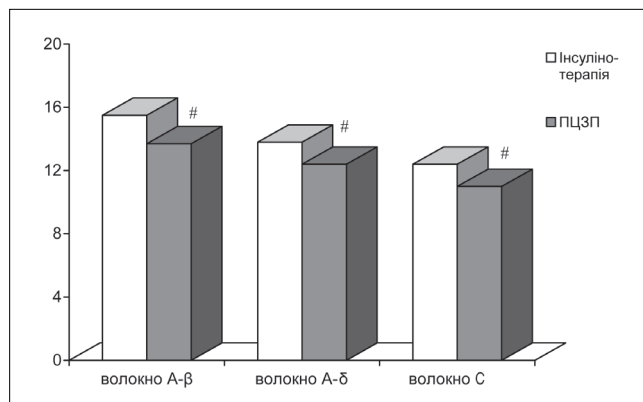
* - відмінність від хворих на ЦД тривалістю до 5 років вірогідна; ** - відмінність від хворих на ЦД тривалістю 5-10 років вірогідна.

($p < 0,05$) зниження чутливості порівняно з показниками контрольної групи.

Результати порівняння середнього значення ПСС у хворих на ЦД1 і ЦД2 з різною тривалістю захворювання наведені на **рис. 3А** і **3Б**, відповідно. Показано, що зниження чутливості всіх досліджуваних нервових волокон у хворих як на ЦД1, так і на ЦД2, прямо пропорційно залежить від тривалості ЦД. В обох групах, що проходили обстеження, у кожному нервовому волокні (Аβ, Аδ та С) спостерігалось підвищення показників нейрометрії, а отже і зни-

Оригінальні дослідження

Рисунок 4. ПСС досліджуваних чутливих волокон у хворих на ЦД2, які отримували інсулінотерапію або ПЦЗП



- відмінність від групи хворих на інсулінотерапії вірогідна ($p < 0,05$).

ження чутливості, зі збільшенням тривалості ЦД. Достовірність різниці показника ПСС ($p < 0,05$) досліджуваного нервового волокна Аβ спостерігалась в групі хворих за тривалості ЦД1 5-10 років по відношенню до груп хворих із тривалістю ЦД1 до 5 років, а також у групі хворих із ЦД1 тривалістю більше 10 років порівняно з групою хворих із ЦД1 тривалістю до 5 років. У групі хворих на ЦД2 ПСС нервового волокна Аβ вірогідно відрізнявся в підгрупі з тривалістю захворювання 5-10 років порівняно з підгрупою, тривалість ЦД в якій становила до 5 років. При порівнянні результатів дослідження волокон Аδ та С було виявлено достовірну ($p < 0,05$) різницю ПСС у хворих на ЦД2 тривалістю більше 10 років порівняно з групою з тривалістю ЦД2 до 5 років. Різниця ПСС у групі хворих на ЦД2 тривалістю більше 10 років була вірогідною ($p < 0,05$) порівняно з групою з тривалістю ЦД2 5-10 років лише для волокна С.

Окрім описаних вище досліджень, ми провели також вивчення взаємозв'язку між середнім значенням ПСС різних чутливих волокон у пацієнтів із ЦД 2 типу та видом цукрознижувальної терапії, результати якого показані на **рис. 4**.

Таким чином, оцінюючи результати, отримані завдяки новому об'єктивному методу діагностики – нейрометрії, можна зробити висновки стосовно впливу кожного фактора, що вивчався.

Доведено, що вище значення ПСС, тобто наявність гіпоестезії, спостерігається у хворих на ЦД обох типів на відміну від здорових осіб. Наявність гіпоестезії залежить від віку пацієнта, оскільки з віком чутливість всіх нерво-

вих волокон знижується. До речі, така тенденція спостерігалася навіть у контрольній групі в здорових пацієнтів.

У жінок, хворих на ЦД, спостерігається зниження чутливості порівняно з контрольною групою. У чоловіків відмічено значно виражене підвищення середнього значення ПСС всіх чутливих волокон, навіть у контрольній групі.

Зниження чутливості всіх досліджених нервових волокон у хворих на ЦД прямо пропорційно пов'язано з тривалістю ЦД, незалежно від його типу.

Спостерігається значне зниження чутливості у хворих на ЦД 2 типу, які знаходяться на інсулінотерапії, по відношенню до хворих, які знаходяться на ПЦЗП, що легко пояснюється тяжкою формою ЦД, яку вони мають.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що ураження різних чутливих нервових волокон при ЦД має певний взаємозв'язок з усіма факторами, які нами були досліджені. Враховуючи отримані результати, можливо передбачити та попередити розвиток ДПНП у хворих на ЦД обох типів, та своєчасно провести лікування ДПНП.

Список використаної літератури

1. Martin C.L. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 years after trial completion // *Diabetes Care*. 2006, 29, 340-344.
2. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 2007, 30, 71-76.
3. Herman W.H., Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2005, 28, 1480-1481.
4. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005, 28, 956-962.
5. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // *Neurology*. 2003, 60, 108-111.
6. Casellini C.M., Vinik A.I. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies // *Endocr. Pract.* 2007, 13 (5), 550-566.
7. Vinik A., Erbas T., Pfeifer M.A. et al. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D., Sherwin R.S., Baron A. [eds]. *Ellenberg & Rifkin's, Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2003, p. 789-804.
8. Tesfaye S., Chaturvedi N., Simon E.M. et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *New Engl. J. Med.* 2005, 352, 4, 341-350.

9. Masson E.A., Veves A., Fernando D., Boulton A.J.M. Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus // Diabetologia. Vol. 1989, 32, 724-728.
10. Masson E.A., Boulton A.J.M. The Neurometer: validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy // Diab. Med. 1991, 8, S63-S66.

Надійшла 6.02.2013

Факторы риска развития диабетической полинейропатии по данным нейрометрического исследования

А.В. Гарницкая, Б.Н. Маньковский

Национальная академия последиplomного образования
им. П.Л. Шупика

Резюме. Внедрение в клиническую практику метода нейрометрии позволяет наиболее объективно количественно охарактеризовать состояние нервных волокон и диагностировать диабетическую полинейропатию на ранних, доклинических, стадиях. Наше исследование доказало, что у больных с сахарным диабетом имеет место снижение чувствительности всех исследуемых нервных волокон, которое прямо пропорционально связано с длительностью заболевания, зависит от возраста, пола пациента и вида сахароснижающей терапии. Можно утверждать, что поражение различных чувствительных нервных волокон при сахарном диабете имеет определенную взаимосвязь со всеми факторами, которые нами были изучены.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейрометрия, порог восприятия тока.

Risk factors for diabetic neuropathy development identified by neurometry method

A.V. Garnytska, B.M. Mankovsky

PL. Shupik National Medical Academy for Postgraduate Education

Summary. Practical application of neurometry method allows to determine the nerve damage more precisely and diagnose diabetic polyneuropathy at early preclinic stages. The results of the study demonstrate in patients with diabetic neuropathy a decreased sensitivity in all nerve fibers under study, that is directly proportional to disease duration, patient's age and gender, type of diabetes mellitus therapy. This may suggest a relationship between the injury of different sensitive nerve fibers in diabetes mellitus and all the factors under study in this work.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, neurometry, threshold of current sensitivity.