

## Ankstyvas periferinių nervų pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu

---

**A. Klimašauskienė**  
**I. Maciulevičienė**  
**V. Budrys**

Vilniaus universiteto  
Medicinos fakulteto  
Neurologijos ir  
neurochirurgijos klinikos  
Neurologijos centras

**Santrauka.** Gausėjant sergančiųjų cukriniu diabetu (CD), daugėja ir diabeto komplikacijų, kurių viena yra diabetinė neuropatija. Dažniausias diabetinės neuropatijos sindromas – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija (DSDN). Dėl ribotų gydymo galimybių svarbi jos ankstyva diagnostika.

**Darbo tikslai.** Nustatyti ankstyvą klinikinį ir elektroneurografijos metu aptinkamą periferinių nervų pažeidimą sergant neilgos trukmės CD, palyginti elektrofiziologinius rodiklius CD sergančių pacientų su klinicine DSDN, subklinicine DSDN ir be jos.

**Pacientai ir metodai.** Ištyrėme 36 abiejų lyčių pacientus, sergančius 1 ir 2 tipo CD ne ilgiau kaip 5 m., tiriamieji nesirgo kita liga, galinčia būti neuropatijos priežastis, buvo nuo 18 iki 60 m. amžiaus. Pacientai buvo tiriami kliniškai ieškant neuropatijos simptomų ir požymių; atlikta elektroneurografija (ENG) stimuliuojant *n. tibialis* ir *n. suralis* abipus. ENG duomenis lyginome su 28 sveikų kontrolinių asmenų, nesiskyrusių nuo tiriamųjų grupės amžiumi ir ūgiu. Statistiniam rezultatų apdorojimui naudota kompiuterinė programa Statistica 5.0. Skirtumų statistinis reikšmingumas vertintas naudojant Student'o t-testą.

**Rezultatai.** Ligoniai buvo nuo 18 iki 58 metų amžiaus (vidurkis  $\pm$ SN, 40,5 $\pm$ 13,3 metų). CD trukmė – nuo 1 mėnesio iki 5 metų (vidurkis  $\pm$ SN, 2,3 $\pm$ 1,8 metų). Klinikinė DSDN diagnozuota 14-kai (38,9%) tiriamųjų: 8 ligoniams (42%), sergantiems 2 tipo CD, ir 6 (35,3%) ligoniams, sergantiems 1 tipo CD.

Subklinikinė DSDN diagnozuota 5-iems (13,9%) tiriamiesiems: 2 (10,5%) pacientams, sergantiems 2 tipo CD, ir 3 (17,6%) pacientams, sergantiems 1 tipo CD.

17-kai ligonių (47,2%) nebuvo klinikinį ir subklinikinį periferinių nervų pažeidimo požymių.

Lyginant tiriamųjų, sergančių klinicine DSDN, ir kontrolinių asmenų ENG duomenis, pacientų, sergančių kliniškai išreikšta DSDN, jutiminio nervo veikimo potencialo (JNVP) ir suminio raumens veikimo potencialo (SRVP) amplitudės buvo statistiškai patikimai žemesnės, lyginant su sveikų kontrolinių asmenų ( $p < 0,0001$  ir  $p = 0,0005$  atitinkamai), NLG tiek sensorinėmis, tiek motorinėmis skaidulomis buvo statistiškai patikimai lėtesnis, lyginant su sveikų kontrolinių asmenų ( $p < 0,00001$  abiemis), tačiau nesiskyrė latentiniai periodai.

Lyginant pacientų be DSDN ir kontrolinių asmenų ENG duomenis, JNVP distalinis latentinis periodas nustatytas statistiškai patikimai ilgesnis sergančiųjų diabetu grupėje ( $p = 0,0004$ ). Tiek motorinių, tiek sensorinių nervų NLG nustatytas statistiškai patikimai lėtesnis sergančiųjų diabetu grupėje ( $p = 0,037$  ir  $p = 0,005$  atitinkamai).

Lyginant tiriamųjų su klinicine DSDN ir su subklinicine DSDN ENG duomenis, sergančiųjų klinicine DSDN grupėje JNVP ir SRVP amplitudės nustatytos statistiškai patikimai žemesnės, lyginant su subklinikinės DSDN grupės duomenimis ( $p = 0,02$  ir  $p < 0,001$  atitinkamai). Nervų laidumo greičiai ir distaliniai latentiniai periodai nesiskyrė.

**Išvados.** Per pirmuosius penkerius metus susirgus CD, periferinių nervų pažeidimas (klinikinė ir subklinikinė DSDN) nustatytas 52,6% sergančiųjų 2 tipo CD ir 52,9% 1 tipo CD, klinikinė DSDN – 42% ir 35,3% atitinkamai. Pacientams, sergantiems CD dar nekomplikuotu DSDN, nustatomi lėtesni nervinio laidumo greičiai negu sveikiems kontroliniams asmenims. Jei įmanoma, tikslinga atlikti ENG CD sergantiems pacientams su minimaliais neuropatijos simptomais, ir jei randami normalūs, bet žemi nervinio laidumo greičiai, šie ligoniai yra didesnės DSDN išsivystymo rizikos grupėje. Jiems siūlytume kasmet kartoti ENG ir klinikinį tyrimą.

---

**Adresas:**

A. Klimašauskienė  
VULSK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-2021 Vilnius  
Tel. (8-5) 236 52 20, el. paštas: neuro@lux.lt

**Raktažodžiai:** cukrinis diabetas, klinikinė diabetinė simetrinė distalinė neuropatija, subklinikinė diabetinė simetrinė distalinė neuropatija, elektroneurografija, nervinio impulso laidumo greitis

Neurologijos seminarai 2003; 2(18): 32–38

## ĮVADAS

Cukrinis diabetas (CD) ir jo komplikacijos – didelė medicinos problema. Sergančiųjų cukralige gausėja ir prognozuojama, kad 2010 metais jų bus 221 milijonas [1], todėl gausės ir komplikacijų, susijusių su CD. Svarbiausios lėtinės CD komplikacijos yra retinopatija, neuropatija ir nefropatija. Diabetinė neuropatija (DN), kaip atskiras nozologinis vienetas, aprašyta prieš 200 metų ir dabar yra pati dažniausia neuropatijų priežastis industrinėse šalyse [2].

Diabetinė neuropatija – tai periferinio nervo pažeidimo simptomai ir/ar subklinikiniai pakenkimo požymiai, kurie randami sergant CD, kai nėra kitos periferinės neuropatijos priežasties. Neuropatijos požymiai aptinkami somatinėje ir/ar autonominėje periferinės nervų sistemos dalyse. Klinikinė DN diagnozuojama, jei tiriant kliniškai randami periferinio nervo pažeidimo požymiai. Subklinikinė DN diagnozuojama, jei klinikinių nervo pažeidimo požymių nėra, bet atliekant tyrimus aptinkami pokyčiai, susiję su nervo pažeidimu [3].

Dažniausias DN sindromas yra distalinė sensorinė (sensomotorinė) simetrinė polineuropatija su ar be autonominės nervų sistemos pažeidimo simptomų [2, 4, 5]. Dėl dažnumo ir skirtingai nuo kitų DN tipų būdingos palaipsniui progresuojančios eigos ji pasirinkta tyrimui. Diabetinės simetrinės distalinės neuropatijos (DSDN) dažnis, įvairių studijų duomenimis, svyruoja nuo 13% iki 50% visų sergančiųjų CD. Studijos skiriasi metodologiniu atlikimu, daugumoje vertinti tik simptomai ir/ar vienos rūšies jutimas. Manoma, kad DSDN dažnis turėtų būti apie 30% tarp stacionaro pacientų, 20% tarp pirminės sveikatos priežiūros pacientų ir 10% tarp visų sergančiųjų cukriniu diabetu (diagnozuotų ir nediagnozuotų) [2, 4].

Diabetinė simetrinė distalinė neuropatija ne visuomet diagnozuojama laiku, nes pirmieji simptomai gali būti nespecifiniai, būdingi daugeliui ligų. Prasidėjusi DSDN progresuoja. Manoma, kad intensyviausiai nervų funkcija pažeidžiama vos susirgus 1 tipo CD ir pirmaisiais 2–3 ligos metais, paskui proceso progresavimas bei funkcijų sutrikimo vystymasis sulėtėja. Sergant 2 tipo CD, lėtėjantis nervinio impulso plitimo greitis gali būti vienu pirmųjų neuropatijos požymių ir dažnai nustatomas jau diagnozuojant CD [6].

Jau esant klinikiškai simptomams abejotina, kad DSDN regresuos, nes tai aksoninio tipo polineuropatija, kurios metu esamos gydymo priemonės gali sulėtinti ligos blogėjimą, o ne aktyviai skatinti nervo regeneraciją [5], todėl vis svarbesnė tampa ankstyva jos diagnostika, naudojant ne tik klinikinius, bet ir elektrodiagnostikos metodus, siekiant esamomis priemonėmis kuo anksčiau sustabdyti ligos raidą.

## DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas yra nustatyti ankstyvą klinikinį ir elektro-neurografijos metu aptinkamą periferinių nervų pažeidi-

mą, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu, bei palyginti CD sergančių pacientų su klinicine, subklinicine DSDN ir be jos elektrofiziologinius rodiklius.

## PACIENTAI IR TYRIMO METODAI

Tiriamųjų grupę sudarė abiejų lyčių ligoniai, sergantys 1 ir 2 tipo CD ne ilgiau kaip 5 metus, ir sveiki kontroliniai asmenys. Tiriamieji atrinkti iš Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų stacionaro ir Konsultacijų poliklinikos pacientų. CD diagnozę ir tipą nustatė endokrinologai, remdamiesi patvirtintais šios ligos klinikiniais ir paraklinikiniais diagnostiniais kriterijais. Sergančius CD asmenis ištyrė neurologiškai, surinkome anamnezę, išsiaiškindami kitus susirgimus, atlikome elektroneurografiją (ENG). Siekdami didesnio tyrimo tikslumo, įtraukėme tik pacientus nuo 18 iki 60 metų amžiaus, nes vyresniame amžiuje dažnesnės neaiškios kilmės polineuropatijos, o atlikus ENG randami pokyčiai, susiję su pačiu senėjimo procesu. Į tiriamųjų grupę sergantieji CD taip pat nebuvo įtraukiami, esant tokiems atmetimo kriterijams:

1. Kitos ligos, kurios gali komplikuotis polineuropatija: disproteinemijos, vitamino B<sub>12</sub> stokos anemija, uremija, sunkios kepenų ligos, kolagenozės, mitybos nepakankamumas, hipotireozė, vėžiniai susirgimai, alkoholizmas, ilgalaikis medikamentų, galinčių būti neuropatijos priežastis, vartojimas.

2. Kitos neurologinės ligos: lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija, nugaros smegenų ligos, arklio uodegos sindromas, kiti periferinių nervų pažeidimai.

3. Ligoniams diagnozuoti kiti neuropatiniai sindromai, susiję su CD: ūminė židininė neuropatija, pažeidžianti šakneles, nervinius rezginius, periferinius ir galvinius nervus, ūminė skausminga diabetinė neuropatija.

4. Ligonio šeimoje buvo sergančiųjų paveldima polineuropatija.

Įtraukimo kriterijai pasirinkti, remiantis tarptautinėmis diabetinės neuropatijos tyrimo rekomendacijomis [7].

## Klinikinis tyrimas

Visus pacientus ištyrė neurologiškai, naudodami standartinį protokolą, kuriame įvertinome neuropatijos simptomus ir klinikinius požymius.

Išsiaiškindami DSDN simptomus, pacientams pateikėme tuos pačius klausimus. Jei atsakymai į 2 iš pateiktų 4 klausimų buvo teigiami, vertinome, kad pacientui yra neuropatijos simptomai. Skausmai, atsirandantys vaikstant ir praeinantys ramybėje, plintantys iš juosmens į kojas, sąnarių aplinkos skausmai nesieti su DSDN.

Neuropatijos požymius nustatėme, atlikę objektyvų jutimų, motorikos ir refleksų tyrimą. Vertinome skausmo, švelnaus prisilietimo, vibracijos ir padėties jutimus. Skausmo jutimą tyrėme adatėle, lietim – vatos kamuoliuku, vibracijos – 128 H kamertonu, o padėties – judinant kojos nykščio distalinį sąnarį. Jei tyrimo metu pacientas abe-

jojo, požymis nevertintas. Raumenų jėgą įvertinome, pacientui vaikstant ant kulnų ir pirštų. Tiriant refleksus, Achilo sausgyslės refleksas lygintas su kelio refleksu ir vertintas kaip išgaunamas; išgaunamas ir susilpnėjęs; neišgaunamas. Tik tuomet, jei pokyčiai buvo nustatyti abipus ir simetriškai, manėme, kad pacientui yra neuropatijos požymiai. Klinikinis tyrimas atliktas vieno tyrėjo (AK).

### Elektroneurografija

Visiems pacientams atlikome ENG tyrimą, stimuliuojant *n. suralis* ir *n. tibialis*. ENG atlikimui naudojome Nihon Kohden aparatą Neuropack 2, tyrimus atlikome pagal Tarptautinės klinikinės neurofiziologijos federacijos (*International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN*) rekomendacijas [8] VUL „Santariškių klinikų“ Neurologijos centre.

*N. suralis* tirtas antidrominiu būdu plokšteliniais elektrodais, registruojantis elektrodas tvirtintas tarp *malleolus lateralis* ir Achilo sausgyslės, referentinis – 3 cm distaliau. Stimuluota 14 cm atstumu nuo registruojančio elektrodo 2 cm lateraliau vidurinės blauzdos linijos supramaksimalia srove (t. y. srove, didesne negu sukeliančia didžiausią nervo atsakymą) pavieniais 1 Hz dažnio ir 0,2 ms trukmės impulsais. Pasirinkome 3 kHz aukšto dažnio filtrą, 20 Hz – žemo. Naudojome vidurkinimą, jei po 10-ties impulsų nebuvo stabilus atsakymo, jis vertintas kaip neišgaunamas, o amplitudė prilyginta 0 mV. Užregistravus jutiminio nervo veikimo potencialą (JNVP), vertinta:

1. Amplitudė (V) – matuota nuo pradinio pozityvaus piko iki negatyvaus piko arba nuo izolinijos iki negatyvaus piko, jei pradinio pozityvaus piko nebuvo.

2. Distalinis latentinis periodas (DL(s)) – laikas nuo stimulo artefakto iki potencialo nuokrypio nuo izolinijos (ms).

3. Nervinio impulso laidumo greitis sensoriniu nervu (NLG(s)) – apskaičiavome pagal formulę, atstumą tarp stimuliacijos ir registracijos taškų padaliję iš latentinio periodo (m/s).

*N. tibialis* tirtas naudojant plokštelinius registruojančius elektrodus, registruojantis elektrodas tvirtintas ant odos virš *m. abductor halucis*. Stimuluota distaliniame taške už *malleolus medialis* 7 cm atstumu nuo registruojančio elektrodo ir proksimaliniame taške pakinklio duobėje pavieniais impulsais supramaksimalaus stiprumo srove (t. y. 20% stipresne, negu reikalinga sukelti pilną raumens susitraukimą). Naudoti 20 Hz ir 3 kHz filtrai, stimuliacijos dažnis – 0,9 Hz, impulsų trukmė – 0,2 ms. Gavę suminį raumens veikimo potencialą (SRVP), vertinome:

1. Amplitudė – SRVP aukštį (mV) nuo izolinijos iki negatyvaus piko.

2. Distalinį latentinį periodą (DL) – laiką nuo stimulo artefakto iki potencialo nuokrypio nuo izolinijos (ms).

3. Nervinio impulso laidumo motoriniu nervu greitį (NLG (m)) – apskaičiavome pagal formulę, atstumą tarp stimuliacijos taškų padaliję iš latentinių periodų distaliniame ir proksimaliniame stimuliacijos taškuose skirtumo (m/s).

### Neuropatijos diagnozė

*Klinikinė diabetinė simetrinė distalinė neuropatija* diagnozuota, jei (1) buvo neuropatijos simptomai ir nustatėme simetriškus pokyčius kliniškai bent viename tyrime, (2) simptomų nebuvo, tačiau nustatėme pokyčius dviejuose ir daugiau tyrimų; (3) simptomų nebuvo, bet nustatėme pokyčius bent viename klinikiniam tyrime ir nuokrypius ENG, leidžiančius diagnozuoti neuropatiją.

*Subklinikinę diabetinę simetrinę distalinę neuropatiją* diagnozavome, nesant neuropatijos simptomų ir požymių, bet nustatėme ENG pokyčius bent dviejuose iš keturių tirtų nervų. Pagal literatūros duomenis, nervinio impulso laidumo pakitimai bent dviejuose nervuose yra 81% jautrumo ir 91,2% specifiskumo radinys diagnozuojant DSDN [9]. *N. tibialis* pažeidimo požymiu laikyta amplitudė, mažesnė negu 5 mV, distalinis latentinis periodas, ilgesnis negu 5,46 ms, t. y. vidurkis +2 standartiniai nuokrypiai (SN), NLG (m) mažesnis negu 40,9 m/s (vidurkis – 2 SN). *N. suralis* pažeidimo požymiu laikyta amplitudė mažesnė negu 6 V, latentinis periodas ilgesnis negu 3,51 ms (vidurkis + 2 SN), NLG (s) mažesnis negu 39,1 m/s (vidurkis – 2 SN). Nervinio impulso laidumo rodiklių (DL ir NLG) patologiniai nuokrypiai pasirinkti pagal mūsų kontrolinės grupės asmenų duomenis. Nervinio impulso laidumo rodiklių pokyčiai, didesni ar mažesni negu vidurkis  $\pm 2$  SN, vertinami kaip patologiniai studijose, kur atlikta ENG lyginta su kontrolinių asmenų rodikliais [10]. Sveikų asmenų *n. suralis* ir *n. tibialis* amplitudės gali būti labai įvairios, todėl naudotasi žynynu, kuriame sukaupti duomenys, atlikus ENG ta pačia kaip mūsų naudojama metodika [11], ir CD studijų, tiriant DSDN, duomenimis [12].

### Statistinis rezultatų apdorojimas

Gautiems duomenims palyginti tiriamieji buvo suskirstyti į 3 grupes: (1) CD ir klinicine DSDN sergantys asmenys, (2) CD ir subklinikine DSDN sergantys asmenys, (3) CD sergantys asmenys be neuropatijos požymių. Visų grupių duomenys lyginti tarpusavyje ir su kontrolinių asmenų.

Statistiniam rezultatų apdorojimui naudota kompiuterinė statistikos programa STATISTICA 5.0. Apskaičiuotos vidutinės parametrų reikšmės su standartiniais nuokrypiais; skirtumų statistinis reikšmingumas vertintas naudojant Student'o t-testą; statistiškai patikimu skirtumu laikytas reikšmingumas  $p < 0,05$ .

### REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Į tyrimą įtraukėme 36 sergančius CD (25 moteris ir 11 vyrų) ir 28 sveikus kontrolinius (19 moterų ir 9 vyrus) asmenis. Kontrolinės grupės tiriamieji nesiskyrė nuo sergančiųjų CD amžiumi ir ūgiu. 17-ka ligonių sirgo 1 tipo CD, 19-ka – 2 tipo CD. Pacientų amžius buvo nuo 18 iki 58 metų (vidurkis  $\pm$ SD, 40,5 $\pm$ 13,3 metų). Cukrinio diabeto

trukmė nuo galutinio diagnozės patvirtinimo – nuo 1 mėnesio iki 5 metų (vidurkis  $\pm$ SD,  $2,3 \pm 1,8$  metų). Maždaug pusė mūsų tirtų ligonių sirgo cukralige ne ilgiau kaip 2 metus (1 lentelė).

### Diabetinė neuropatija: diagnozė

Klinikinė DSDN diagnozuota 14-kai (38,9%) visų tiriamųjų CD pacientų: 8 ligoniams (42%), sergantiems 2 tipo CD, ir 6 (35,3%) ligoniams, sergantiems 1 tipo CD.

Subklinikinė DSDN diagnozuota 5-iems (13,9%) tiriamiesiems: 2 (10,5%) pacientams, sergantiems 2 tipo CD, ir 3 (17,6%) pacientams, sergantiems 1 tipo CD.

Skirstant tiriamuosius pagal CD tipus, klinikinė ir subklinikinė DSDN kartu diagnozuota 9-iems (52,9%) pacientams, sergantiems 1 tipo CD, ir 10-čiai (52,6%) pacientų, sergančių 2 tipo CD.

17-kai ligonių (47,2%) klinikinių ir subklinikinių periferinių nervų pažeidimo požymių nebuvo.

Visiems ligoniams nustatyta jutiminė DSDN. Klinikinių motorinių nervų pažeidimo simptomų tirtiems pacientams nebuvo. Mūsų radiniai atitinka duomenis kitų autorių, kurie pastebėjo, kad ankstyvas simetriškas motorinis deficitas nėra būdingas diabetinei simetrinei distalinei neuropatijai, todėl, jei pacientas serga CD neilgai ir nustatomi motorinės simetrinės neuropatijos požymiai, reikia atlikti daugiau tyrimų, aiškinantis neuropatijos kilmę, nes vien cukralige negalima paaiškinti motorinių nervų pažeidimo ligoniui su neilgos trukmės CD [13].

Diagnozuotos klinikinės DSDN skaičius mūsų tyrime yra didesnis negu daugumoje publikuotų studijų [2], tačiau jose nebuvo naudota ENG kaip vienas iš kriterijų diagnozuojant DSDN. Rochester'io studijoje, kurioje naudota ENG kaip neurologinio tyrimo dalis, 54% sergančiųjų 1 tipo CD ir 45% sergančiųjų 2 tipo CD diagnozuota diabetinė neuropatija [14]. Mūsų tiriamųjų, sergančių DSDN, buvo mažiau tarp 1 tipo CD pacientų. Šiuos skirtumus galima paaiškinti neilga mūsų ligonių sirgimo CD trukme (iki 5 metų), nes DSDN vystymasis 1 tipo CD metu priklauso nuo CD trukmės, tuo tarpu kai 2 tipo CD metu jau gali būti diagnozuojama tik nustačius cukraligę [4, 5, 6].

ENG pokyčiai, pagal kuriuos jau galima diagnozuoti neuropatiją, nustatyti devyniems, sergantiems 1 tipo CD

### 1 lentelė. Sergančiųjų cukriniu diabetu pasiskirstymas pagal ligos trukmę

Cukrinio diabeto trukmė (metais)	Pacientų skaičius
Mažiau kaip 1 metai	15
Daugiau kaip 1 m., bet mažiau kaip 2	4
Daugiau kaip 2 m., bet mažiau kaip 3	8
Daugiau kaip 3 m., bet mažiau kaip 4	2
Daugiau kaip 4 m., bet mažiau kaip 5	7

(52,9%) – visiems, kuriems nustatyta klinikinė DSDN, ir dar trims pacientams be DSDN simptomų ir požymių (subklinikinė DSDN). Tarp sergančiųjų 2 tipo CD ENG pokyčiai rasti 42% tiriamųjų – 6 pacientams su klinicine DSDN, 2 – su subklinikine DSDN; 2 pacientams su pakankamais klinikiniais DSDN kriterijais nervinio impulso laidumo ir potencialų amplitudžių pokyčių nebuvo. Iš visų tiriamųjų CD sergančių pacientų ENG pokyčiai nustatyti 47,2%, o tarp sergančių klinikine DSDN – 85%. Panašūs yra ir Intervencinio ankstyvo diabeto tyrimo (*Early Diabetes Intervention Trial*) gauti pacientų su DSDN duomenys [12]. Baba ir kt., atlikę tyrimą su asimptomiais CD pacientais (be skundimosi), neurologinio tyrimo metu 43% nustatė neuropatijos požymius, o 63% visų tirtųjų – pokyčius ENG. 88% šios studijos pacientų su DSDN požymiais nustatyta pakitusi ENG, o tarp tiriamųjų be DSDN požymių nervinio laidumo pokyčiai – 44% [15].

### Sergančiųjų CD su klinicine DSDN ir kontrolinių asmenų ENG duomenų palyginimas

ENG duomenys palyginimui pateikiami 2 lentelėje. Pacientų, sergančių kliniškai išreikšta DSDN, JNVP ir SRVP amplitudės buvo statistiškai patikimai žemesnės, lyginant su sveikų kontrolinių asmenų ( $p < 0,00001$  ir  $p = 0,0005$  atitinkamai), NLG tiek sensorinėmis, tiek motorinėmis skaidulomis buvo statistiškai patikimai lėtesnis, lyginant su sveikų kontrolinių asmenų ( $p < 0,00001$  abiem atvejais), tačiau nesiskyrė latentiniai periodai. Mūsų duomenys atitiko panašių studijų duomenis [10, 12], išskyrus latentinių periodų, kurių duomenys arba nepateikiami [10], arba nustatyti pakitę [12], bet šios studijos tiriamieji sirgo CD ilgiau

### 2 lentelė. Sergančiųjų cukriniu diabetu su klinicine neuropatija ir sveikų kontrolinių asmenų elektroneurografinių duomenų palyginimas

		CD pacientai (visi) (n=14) (vidurkis $\pm$ SN)	Kontroliniai asmenys (n=28) (vidurkis $\pm$ SN)	P reikšmė
1.	JNVP	7,7 $\pm$ 4,9 V	19,9 $\pm$ 7,9 V	<b>0,00001</b>
2.	DL(s)	3,1 $\pm$ 1,2 ms	2,9 $\pm$ 0,3 ms	0,27
3.	NLG(s)	35,9 $\pm$ 13,3 m/s	47,9 $\pm$ 4,4 m/s	<b>0,00001</b>
4.	SRVP	7,8 $\pm$ 3,9 mV	11,8 $\pm$ 5,1 mV	<b>0,0005</b>
5.	DL(m)	4,3 $\pm$ 1,1 ms	3,9 $\pm$ 0,8 ms	0,076
6.	NLG(m)	41,4 $\pm$ 3,4 m/s	48,1 $\pm$ 3,6 m/s	<b>0,00001</b>

n – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis

3 lentelė. Sergančiųjų cukriniu diabetu be klinikinės ir subklinikinės neuropatijos ir sveikų kontrolinių asmenų elektroneurografinių duomenų palyginimas

		Sergantieji CD be klinik. ir subklinik. DSDN (vidurkis±SN) (n=17)	Kontroliniai asmenys (vidurkis±SN) (n=28)	P reikšmė
1.	JNVP	18,1±7,8 V	19,9±7,9 V	0,29
2.	DL(s)	3,2±0,3 ms	2,9±0,3 ms	<b>0,0004</b>
3.	NLG(s)	45,9±4,3 m/s	47,9±4,4 m/s	<b>0,037</b>
4.	SRVP	11,4±4,4 mV	11,8±5,1 mV	0,7
5.	DL(m)	3,9±0,7 ms	3,9±0,8 ms	0,9
6.	NLG(m)	45,8±3,8 m/s	48,1±3,6 m/s	<b>0,005</b>

n – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis

4 lentelė. Sergančiųjų cukriniu diabetu su klinicine neuropatija ir sergančiųjų cukriniu diabetu su subklinicine neuropatija elektroneurografinių duomenų palyginimas

		Sergantieji CD su klinik. DSDN (vidurkis±SN) (n=14)	Sergantieji CD su subkl. DSDN (vidurkis±SN) (n=5)	P reikšmė
1.	JNVP	7,7±4,9 V	12,5±6,2 V	<b>0,02</b>
2.	DL(s)	3,1±1,2 ms	3,7±0,3 ms	0,15
3.	NLG(s)	35,9±13,3 m/s	38,2±2,7 m/s	0,6
4.	SRVP	7,8±3,9 mV	12,8±3,5 mV	<b>0,001</b>
5.	DL(m)	4,3±1,1 ms	4,5±0,4 ms	0,56
6.	NLG(m)	41,4±3,4 m/s	41,8±2,9 m/s	0,5

n – tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis

(neribota sirgimo trukmė – 5 metai). DSDN pagal patomorfologinį vaizdą yra distalinė aksonopatija, todėl ryškiausi nervinio impulso laidumo pokyčiai turėtų būti nustatomi distaliniuose segmentuose, atspindimuose distalinio latentinio periodo. Tačiau patys anksčiausi pokyčiai, susirgus DSDN, yra ne aksonų žūtis, o mielino medžiagų apykaitos sutrikimas, segmentinė demielinizacija ir nervo mikroaplankos pokyčiai [1, 4, 16, 17]. Mūsų tyrimo metu latentinių periodų nesiskyrimą nuo kontrolinių asmenų grupės rodiklių galima paaiškinti būtent neilga pacientų sirgimo CD trukme, kai trumpuose distaliniuose nervo segmentuose atsirandantys pokyčiai dar nedideli, neaptinkami ENG tyrimo metu. Tiriant ilgus nervo segmentus jie sumuojasi, gali būti nustatyti anksčiau. Šie pokyčiai mūsų tiriamiesiems atsispindėjo nervinio impulso laidumo greičio sumažėjimu.

#### Sergančiųjų CD be klinikinės ir subklinikinės DSDN ir sveikų kontrolinių asmenų ENG duomenų palyginimas

ENG duomenys palyginimui pateikiami 3 lentelėje. JNVP distalinis latentinis periodas nustatytas statistiškai patikimai ilgesnis sergančiųjų diabetu grupėje ( $p=0,0004$ ). Tiek motorinių, tiek sensorinių nervų NLG nustatytas statistiškai patikimai lėtesnis sergančiųjų diabetu grupėje ( $p=0,037$  ir  $p=0,005$  atitinkamai). JNVP ir SRVP amplitudės nesiskyrė, lyginant su kontrolinių asmenų, SRVP distalinis latentinis periodas taip pat nesiskyrė nuo kontrolinių asmenų.

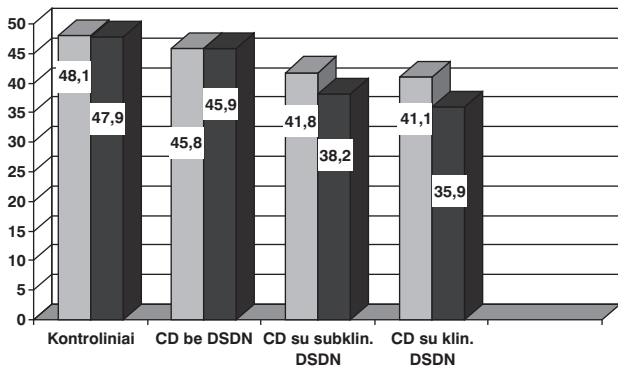
Sergančiųjų CD ankstyvas nervinio impulso laidumo greičio sumažėjimas aiškinamas funkciniais medžiagų apykaitos pokyčiais nerve ir jo dangaluose [5].

#### Sergančiųjų CD su klinicine DSDN ir sergančiųjų CD su subklinicine DSDN ENG duomenų palyginimas

ENG duomenys palyginimui pateikti 4 lentelėje. CD sergančiųjų su klinicine DSDN grupėje JNVP ir SRVP amplitudės nustatytos statistiškai patikimai žemesnės, lyginant su subklinikinės DSDN grupės duomenimis ( $p=0,02$  ir  $p=0,001$  atitinkamai). Motorinių ir sensorinių nervų laidumo greičiai ir distaliniai latentiniai periodai nesiskyrė. Mūsų duomenys patvirtintų hipotezę, kad nervinio impulso laidumo pokyčiai bent jau pradžioje yra grįžtami ir gali neturėti klinikinio atitiktens [1, 4, 5], o neuropatinių simptomų atsiradimas susijęs su aksonų žūtimi, kurią elektrofiziologiškai atspindi potencialų amplitudės sumažėjimas [5].

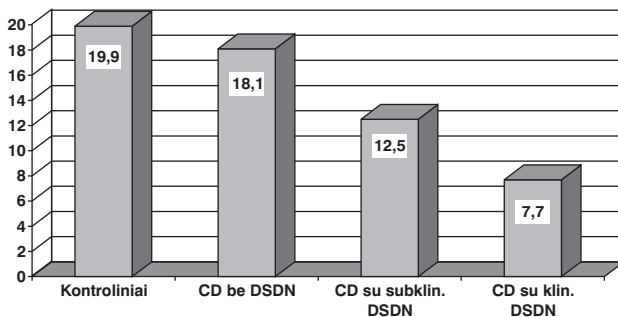
#### Visų tiriamųjų grupių ENG duomenų palyginimas

Mūsų tirtų CD sergančiųjų pacientų ir kontrolinių asmenų grupių ENG rodiklių palyginimas pateiktas 1–3 grafikuose. Sensorinio ir motorinio NLG palyginimas yra 1 grafike. Statistiškai patikimas NLG sulėtėjimas nustatytas visų sergančiųjų CD grupėse, lyginant su kontroliniais asmenimis, taip pat sergančiųjų CD su klinicine ir subklinicine DSDN, lyginant su sergančiųjų CD be DSDN grupe. Nesiskiria



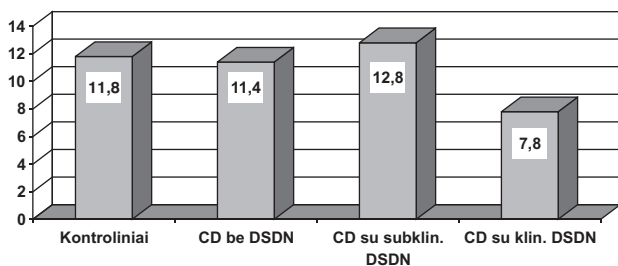
1 grafikas. Nervinio laidumo greičių vidutinių reikšmių palyginimas visų tiriamųjų grupėse

1 stulpelis – NLG(s) m/s; 2 stulpelis – NLG(m) m/s. Lyginamos tiriamųjų grupės: kontroliniai asmenys, sergantieji CD be DSDN, sergantieji CD su subklinicine DSDN, sergantieji CD su klinicine DSDN.



2 grafikas. *N. suralis* veikimo potencialo amplitudžių vidutinių reikšmių palyginimas visų tiriamųjų grupėse

Stulpeliais pažymėta *n. suralis* JNVP amplitudės. Statistiškai patikimai skiriasi CD su subklin. DSDN ir CD su klin. DSDN grupės tarpusavyje ir nuo kontrolinių asmenų bei CD be DSDN pacientų grupės.



3 grafikas. *N. tibialis* suminių raumens veikimo potencialų amplitudžių vidutinių reikšmių palyginimas visų tiriamųjų grupėse

Stulpeliais pažymėta SRVP amplitudės (mV) tiriant *n. tibialis*. Statistiškai patikimai skyrėsi CD su DSDN grupės pacientų SRVP amplitudės nuo kitų tiriamųjų grupių. Kitų grupių SRVP amplitudės tarpusavyje nesiskyrė.

tiriamųjų su klinicine DSDN ir subklinicine DSDN sensorinis ir motorinis NLG.

*N. suralis* veikimo potencialų amplitudžių palyginimas pateikiamas 2 grafike. JNVP amplitudė mažėjo sergančiųjų CD grupėse, didėjant periferinių nervų pažeistumui (nesant DSDN nesiskyrė nuo kontrolinių asmenų, sumažėjo

statistiškai patikimai subklinikinės neuropatijos grupėje, lyginant tiek su kontroliniais asmenimis, tiek su CD pacientais be DSDN; ir ženkliai sumažėjo klinikinės DSDN tiriamųjų grupėje). Sumažėjusios JNVP amplitudės, tiriant *n. suralis*, pripažįstamos svarbiu ir jautriu rodikliu, ieškant subklinikinio ir klinikinio periferinių nervų pažeidimo sergant CD [5, 7].

*N. tibialis* SRVP amplitudžių palyginimas pateiktas 3 grafike. Statistiškai patikimai skyrėsi tik CD su DSDN grupės pacientų SRVP amplitudės nuo kitų tiriamųjų grupių (kontrolinių asmenų, CD pacientų be DSDN, CD pacientų be DSDN). Kitų grupių SRVP amplitudės nesiskyrė tarpusavyje. SRVP amplitudės sumažėjimas laikomas sunkesnės polineuropatijos kriterijumi [7].

Lyginant tirtų pacientų grupių elektrofiziologinius rodiklius, matoma, kad nors nervinio impulso laidumo sulėtėjimas yra ankstyviausias periferinio nervo pažeidimo rodiklis, bet klinikinėse pacientų grupėse pagal DSDN išreikštumą skiriasi amplitudės. Mūsų duomenys neprieštarauja teiginiui, kad laipsniškas JNVP ir SRVP amplitudžių mažėjimas atspindi progresuojančią aksonų žūtį sergant DSDN [5], tačiau mes šiuos skirtumus nustatėme neseniems pacientams su labai neilga sirgimo CD trukme. Literatūros duomenimis, DSDN elektrofiziologinis sunkumas priklauso nuo glikeminės kontrolės [18]. Mūsų tyrimo metu nevertinome glikemijos įtakos DSDN išsivystymui. Mūsų duomenys neatitinka nuomonės, kad DSDN yra vėlesnė ir retesnė CD komplikacija, lyginant su kitomis CD lėtinėmis komplikacijomis (retinopatija ir nefropatija), ir galėtų būti diagnozuojama tik tada, kai jos jau nustatytos [14].

## IŠVADOS

1. Per pirmus penkerius metus susirgus CD periferinių nervų pažeidimas (klinikinė ir subklinikinė neuropatija) nustatytas 52,6% sergančiųjų 2 tipo CD ir 52,9% 1 tipo CD, klinikinė DSDN – 42% ir 35,3% atitinkamai.
2. Pacientams, sergantiems CD, dar nekomplikuotu DSDN, nustatomi lėtesni nervinio laidumo greičiai negu sveikiems kontroliniams asmenims.
3. Klinikiniai DSDN simptomai diagnozuoti pacientams, kurių ENG tyrimo nustatytos sumažintos sensorinio ir motorinio atsakų amplitudės, lyginant su subklinicine DSDN sergančiais pacientais.
4. Jei įmanoma, tikslinga atlikti ENG diabetu sergantiems pacientams su minimaliais neuropatijos simptomais, ir jei randami normalūs, bet maži nervinio laidumo greičiai, šie ligoniai yra didesnės DSDN išsivystymo rizikos grupėje. Jiems siūlytume kasmet kartoti ENG, nes nervų amplitudžių sumažėjimas jau susijęs su kliniškai reikšmingos polineuropatijos išsivystymu, kada gydymo galimybės yra minimalios.

Gauta  
2003 09 12

Priimta spaudai  
2003 10 24

## Literatūra

1. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 620–32.
2. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, eds. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003: 64–79.
3. Consensus statement of the American Diabetes Association and the American Academy of Neurology. Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000–4.
4. *Neuropathies*. Kempler P, ed. Budapest: Springer Hungarica Ltd., 1997.
5. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.
6. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetinė neuropatija. *Diabeto panorama* 2002; 10: 2–15.
7. Consensus Statement: Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Neurology* 1992; 42: 1823–5.
8. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the international federation of clinical neurophysiology. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1999; Suppl. 52: 189–94.
9. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997; 49: 229–39.
10. Partenen J, Niskanen L, Lethinen J, Mervaala E, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89–94.
11. Stohr M. *Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie*. Stuttgart Berlin Köln: Kohlhammer, 1998.
12. Albers JW, Brown MB, Sima AF, Greene DA. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the Early Diabetes Intervention Trial: The effects of age, sex, type of diabetes, disease duration and anthropometric factors. *Neurology* 1996; 46: 85–91.
13. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, et al. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol* 2002; 249: 569–75.
14. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–24.
15. Baba M, Ozaki I. Electrophysiological changes in diabetic neuropathy: from subclinical alterations to disabling abnormalities. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2001; 109: 234–40.
16. Thomas PK, Beamish NG, Small JR, et al. Paranodal structure in diabetic sensory polyneuropathy. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 614–20.
17. Kalichman MV, Powell HC, Mizisin AP. Reactive, degenerative and proliferative Schwann cell responses in experimental galactose and human diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol* 1998; 95: 47–56.
18. Tkac I, Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiological severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes care* 1998; 21(10): 1749–52.

## A. Klimašauskienė, I. Maciulevičienė, V. Budrys

### EARLY INVOLVEMENT OF PERIPHERAL NERVES IN DIABETIC PATIENTS WITH SHORT DURATION OF DIABETES

#### Summary

The incidence of diabetes mellitus (DM) is increasing, the prevalence of diabetic complications increases too. Diabetic neuropathy is one of the most frequent chronic complications of DM. The most common syndrome of diabetic neuropathy is diabetic symmetric distal neuropathy (DSDN). Because of lack of good treatment, early diagnosis of this disease is important.

**The aim of the study.** To determine early clinically and electrophysiologically detectable damage of peripheral nervous system in short duration DM; to compare the electrophysiological data in diabetic patients without DSDN and with clinical and subclinical DSDN.

**Patients and methods.** 36 diabetic patients, males and females, with duration of both types of DM less than 5 years, age between 18 and 60 years, without other causes of neuropathy were included in the study. Patients were examined clinically (symptoms and signs of neuropathy) and nerve conduction studies (NCS) were performed on tibial and sural nerves bilaterally. Data were compared with data of 28 age and height matched healthy controls. Statistical analysis was performed with Statistica 5.0. Student's t-test was used for evaluation of statistical significance.

**Results.** Age of patients was from 18 to 58 years (mean±SD, 40,5±13,3 years). Duration of diabetes varied from 1 month to 5 years, (mean±SD, 2,3±1,8 years). Clinical DSDN was diagnosed for 14 (38,9%) of patients: 8 (42%) patients were with 2 type of DM and 6 (35,3%) were with 1 type of DM. Subclinical DSDN was diagnosed for 5 (13,9%) patients: 2 (10,5%) were with 2 type of DM and 3 (17,6%) – with 1 type of DM. 17 (47,2%) patients did not have clinical and subclinical involvement of peripheral nerves.

Data of NCS of diabetic patients with clinical DSDN in comparison with healthy controls: in patients with clinical DSDN amplitudes of sensory nerve action potentials (SNAPs) and compound muscle action potentials (CMAPs) were significantly lower ( $p<0,00001$  and  $p=0,0005$ ) and sensory and motor NCV were significantly slower ( $p<0,00001$  in both), but distal latencies did not differ.

Data of NCS of diabetic patients without neuropathy in comparison with healthy controls: the sural nerve distal latencies were significantly longer in diabetics ( $p=0,0004$ ); the sural nerve and tibial nerve conduction velocities were significantly slower in diabetics ( $p=0,037$  and  $p=0,005$ ).

Data of NCS of diabetic patients with clinical DSDN in comparison with diabetic patients with subclinical DSDN: in patients with clinical DSDN amplitudes of SNAPs and CMAPs were significantly lower ( $p=0,02$  and  $p<0,001$ ), but nerve conduction velocities did not differ.

**Conclusions.** During first five years of DM detectable damage of peripheral nerves (clinical and subclinical DSDN) had developed in 52,6% type 2 DM and 52,9% type 1 DM patients, clinical DSDN – in 42% type 2 DM and in 35,3% type 1 DM patients. Patients without DSDN had slower nerve conduction velocities than normal controls. If it is possible, in diabetic patients with only with minor signs or symptoms NCS should be performed. If normal, but low conduction velocities are found, we recommend to treat with these patients as a risk group for development of clinical DSDN and repeat clinical evaluation as well as NCS once a year.

**Keywords:** diabetes mellitus, clinical diabetic symmetric distal neuropathy, subclinical diabetic symmetric distal neuropathy, nerve conduction studies, nerve conduction velocity