

---

# Ankstyvas centrinės nervų sistemos pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu

---

## A. Klimašauskienė

Vilniaus universiteto  
Medicinos fakulteto  
Neurologijos ir  
Neurochirurgijos klinikos  
Neurologijos centras

**Santrauka.** Cukrinio diabeto (CD) metu nustatomi tiek periferinės, tiek centrinės nervų sistemų funkciniai ir struktūriniai pakitimai. Diabetinė distalinė simetrinė neuropatija yra dažna cukrinio diabeto komplikacija, bet atsiranda duomenų, kad liga gali pažeisti ne tik periferinius nervus. Centrinį aferentinių ir eferentinių laidų pokyčiai nustatomi, tiriant sukeltuosius potencialus.

**Darbo tikslai.** Nustatyti centrinės nervų sistemos pažeidimą, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu, jo sąsają su diabetine simetrine distaline neuropatija, periferinio ir centrinio nervinių laidumų skirtumus tarp sergančiųjų 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu.

**Pacientai ir tyrimo metodai.** Tiriamųjų grupę sudarė 46 pacientai, sergantys 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu ne ilgiau kaip 5 metus (vidutinė trukmė  $\pm$ SN,  $2,32 \pm 1,76$  metai) su (be) neuropatijos požymiais ir simptomais. Pacientus tyrėme kliniškai, atlikome elektroneurografiją ir somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimą, stimuliuodami abipus *n. tibialis*. Vertinome N22 ir P39 latentinius periodus ir apskaičiavome centrinį laidumo laiką. Duomenis lyginome su 39 sveikų kontrolinių asmenų duomenimis, kurie nesiskyrė nuo tiriamųjų amžiumi ir ūgiu. Palyginome 1 tipo CD (21 pacientas) ir 2 tipo CD (25 pacientai) tiriamųjų duomenis, taip pat pacientų su neuropatija ir be jos SSSP duomenis. Student'o t-testas naudotas, vertinant skirtumų statistinį reikšmingumą.

**Rezultatai.** Diabetinė simetrinė distalinė neuropatija diagnozuota 47,8% pacientų. N22 ir P39 latentiniai periodai ir centrinis laidumo laikas (CLL) buvo statistiškai patikimai prailgėję abiejų tipų CD sergantiesiems, lyginant su sveikais kontroliniais asmenimis. N22: vidurkis  $\pm$ SN buvo  $24,80 \pm 0,28$  ms diabetu sergančių asmenų, lyginant su  $23,19 \pm 1,92$  ms kontrolinių asmenų ( $p=0,00001$ ). CLL: vidurkis  $\pm$ SN buvo  $16,55 \pm 1,50$  ms, lyginant su  $15,96 \pm 1,5$  ms kontrolinės grupės asmenų ( $p=0,0006$ ). CLL nustatytas statistiškai patikimai prailgėjęs diabetu sergančių pacientų be neuropatijos simptomų ir požymių, lyginant su sveikais kontroliniais asmenimis, vidurkis  $\pm$ SN buvo  $16,55 \pm 1,50$  ms diabetu sergančių asmenų, lyginant su  $15,96 \pm 1,50$  ms kontrolinių asmenų ( $p=0,03$ ), o periferinis laidumo laikas nesiskyrė. Lyginant abiejų tipų CD sergančiųjų N22, 1 tipo CD ligonių su neuropatija jis buvo statistiškai patikimai ilgesnis negu 2 tipo CD sergančiųjų su neuropatija (vidurkis  $\pm$ SN:  $26,94 \pm 2,40$  ms 1 tipo CD sergančiųjų, lyginant su  $24,66 \pm 1,93$  ms 2 tipo CD pacientų ( $p=0,001$ )). Abiejų šių grupių pacientų CLL nesiskyrė.

**Išvados.** Sergant cukriniu diabetu, jau per pirmuosius 5 ligos metus nustatomas prailgėjęs tiek periferinis, tiek centrinis nervinio impulso laidumo laikas. Prailgėjęs centrinis laidumo laikas nustatytas pacientams be klinikinių periferinės neuropatijos simptomų ir požymių bei esant nepakitusiam periferiniam laidumo laikui, todėl galima teigti, jog centriniai neurofiziologiniai pokyčiai, sergant cukriniu diabetu, vystosi anksčiau negu periferiniai. Elektrofiziologiškai nustatomi pakitimai periferinės nervų sistemos struktūrose labiau išreikšti sergant 1 tipo CD, bet centrinės nervų sistemos pažeidimas nesiskiria abiejų tipų diabeto metu.

**Raktažodžiai:** cukrinis diabetas, diabetinė simetrinė distalinė neuropatija, sukeltieji potencialai, centrinis laidumo laikas

Neurologijos seminarai 2003; 2(18): 39–46

---

## ĮVADAS

Cukrinis diabetas (CD) yra lėtinė medžiagų apykaitos liga, kurios esmė yra gliukozės metabolizmo sutrikimas, sukeltas absoliučios ar santykinės hipoinsulinemijos. Ilgai ser-

### Adresas:

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

gant CD pažeidžiami daugelis organų ir sistemų. Polinkis įvairioms komplikacijoms būdingas visiems CD tipams. Pagrindinės priežastys, dėl kurių, sergant CD, pažeidžiami organai ir sistemos, yra ūminiai ir lėtiniai medžiagų apykaitos ir kraujagysliniai pokyčiai, tiesiogiai sąlygoti hiperglikemijos. Ūminės metabolinių ir kraujagyslinių pokyčių sukeltos neurologinės komplikacijos (galvos smegenų infarktas, hiperglikeminė, hiperosmoliarinė, hipoglikeminė encefalopatijos) greitai pastebimos ir diagnozuojamos. Funkciniai ir struktūriniai lėtai besivystantys pokyčiai

daug subtilesni ir todėl sunkiau aptinkami. Jie nebūna tiesioginė mirties priežastis, bet didina ligotumą. Dažniausia neurologinė lėtinė CD komplikacija yra periferinės nervų sistemos pažeidimas, diabetinė neuropatija, ypač jos klasikinė forma, diabetinė simetrinė distalinė neuropatija (DSDN) [1]. Kokias lėtines centrinės nervų sistemos, galvos ir nugaros smegenų komplikacijas gali sukelti CD, žinoma mažiau.

Tiriant sergančiųjų CD galvos smegenų funkcijas, pastebimas nežymus atminties susilpnėjimas, mokymosi ir įsiminimo sunkumai, lėtesnis problemų sprendimo greitis, yra ryšys tarp demencijos išsivystymo vyresniame amžiuje ir CD [2]. Ženklaus psichomotorinis sulėtėjimas, sergant CD, aiškinamas vadinamąja „centrine“ neuropatija, sukelia lėtinės hiperglikemijos, ji turi ryšį su periferine neuropatija [3]. Atliekant funkcinis centrinės nervų sistemos tyrimus, naudojant sukeltuosius potencialus (SP), nustatomi prailgėję nervinio impulso plitimo laikai centrinės nervų sistemos takais, abiejų tipų CD sergantiesiems tiriant tiek regos, tiek klausos SP [2]. Regos SP pakitimai, atspindintys neuronų žūtį centrinės nervų sistemos laiduose, aptinkami anksčiau negu oftalmoskopiškai nustatoma retinopatija [4]. Atliekant neuroradiologinius tyrimus, galvos smegenyse sergantiesiems CD nustatoma ryškesnė smegenų atrofija ir kur kas dažniau aptinkami židiniai baltosios medžiagos pakitimai.

Kiek, sergant CD, pažeidžiamos nugaros smegenys, nėra iki galo aišku, nes gaunami sukeltųjų somatosensorinių potencialų (SSSP) tyrimų rezultatai nevienareikšmiai [2]. Atliekant klinikinius, funkcinis ir radiologinius tyrimus, atsiranda įrodymų, kad ligos procesas, sergant CD, gali apimti ne tik periferinius nervus, bet ir nugaros smegenų struktūras, tačiau nėra iki galo aišku, kiek nugaros smegenų pažeidimas susijęs su DSDN – ar tai atskiri susirgimai, ar nugaros smegenys („centrinė“ neuropatija) yra pažeidžiamos kartu su periferiniais nervais, jei taip, tai ar tas pažeidimas yra pirminis, ar antrinis DSDN atžvilgiu. Tiriamos abi hipotezės: pirminio periferinio pažeidimo, kai periferinio nervo pažeidimas sukelia antrinį nugaros smegenų aksonų sutrūkinėjimą ir žūtį, tai vyraujanti teorija, nes DSDN klasifikuojama kaip distalinė aksonopatija, kai aksonalinė degeneracija, nervinių skaidulų žūtis ir segmentinė demielinizacija labiausiai išreikštos galinėse nervo dalyse, labiausiai nutolusiose nuo neurono kūno. Kita hipotezė teigia, kad pirminis pažeidimas yra nugaros smegenyse, dėl ko vystosi centro-periferinė distalinė aksonopatija. Taip pat neatmetama galimybė, kad metaboliniai ir kraujagysliniai pokyčiai CD metu pažeidžia visas nervų sistemos dalis atskirai, o periferinių nervų, šaknelių, galvos ir nugaros smegenų pokyčiai vystosi nepriklausomai vienas nuo kito [5]. Yra duomenų, kad ypač galvos smegenų pažeidimai pasiskirsto nepriklausomai ir netaisyklingai visose jos struktūrose [6].

Geriausiai ir anksčiausiai nugaros smegenų pažeidimą dar funkcinėje stadijoje galima aptikti atliekant somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimus, jie gali būti rasti pakitę tiek stimuliuojant kojų (*n. tibialis* ir kt.), tiek rankų (*n. medianus*) nervus [7].

Ankstyva nervų sistemos pažeidimo diagnostika svarbi dėl galimos laiku atliekamo gydymo sėkmės, priklausančios nuo to, kad funkciniai neurofiziologiniai pakitimai gali būti grįžtami, tuo tarpu kai, išsivysčius struktūrinėms nervinės ląstelės pažeidimams, gydymo ir regeneracijos galimybės yra ribotos.

## DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas yra nustatyti centrinės nervų sistemos pažeidimą, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu, jo sąsają su diabetine simetrine distaline neuropatija, taip pat periferinio ir centrinio nervinių laidumų skirtumus tarp neilgos trukmės 1 ir 2 tipo CD sergančių pacientų.

## PACIENTAI IR TYRIMO METODAI

Tiriamųjų grupę sudarė abiejų lyčių ligoniniai, sergantys 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu ne ilgiau kaip 5 metus, ir sveiki kontroliniai asmenys. Tiriamieji atrinkti iš Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų stacionaro ir Konsultacijų poliklinikos pacientų. Darbas atliktas kaip platesnės apimties tyrimo sudedamoji dalis. Siekdami užtikrinti didesnę tyrimo tikslumą, įtraukėme pacientus nuo 18 iki 60 metų amžiaus, nes vyresniame amžiuje dažnesnės neaiškios kilmės polineuropatijos, taip pat atlikus elektroneurografiją ir sukeltųjų potencialų tyrimus, randami pokyčiai, susiję su pačiu senėjimo procesu. Atmetimo kriterijai pasirinkti tie patys, kaip ankstesniame diabetinės distalinės simetrinės neuropatijos tyrime (žr. Klimašauskienė A, Maciulevičienė I, Budrys V. Ankstyvas periferinių nervų pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu. Neurologijos seminarai 2003; 2(18): 32–8), papildomai atmesti pacientai su centrinės nervų sistemos pažeidimo simptomais ir/ar požymiais, taip pat anamnezėje turėję rimtą galvos smegenų traumą, dokumentuotą kraujotakos sutrikimą galvos ar nugaros smegenyse. Tiriamiesiems asmenims atlikome neurologinį tyrimą, surinkome anamnezę, siekdami išsiaiškinti kitus susirgimus, taip pat elektroneurografiją (ENG) ir sukeltųjų somatosensorinių potencialų (SSSP) tyrimus. Klinikinio tyrimo ir ENG metodika, diabetinės klinikinės ir subklinikinės neuropatijos kriterijai naudoti tie patys kaip ankstesniame darbe. Klinikinė diabetinė neuropatija diagnozuota pagal ankstesniame straipsnyje pasirinktus kriterijus, subklinikinė – pagal ENG nuokrypius [8].

Įtraukimo kriterijai pasirinkti, remiantis tarptautinėmis diabetinės neuropatijos tyrimo rekomendacijomis [9].

## Sukeltųjų somatosensorinių potencialų tyrimas

Sukeltuosius somatosensorinius potencialus (SSSP) tyrėme, stimuliuodami *n. tibialis* per odą čiurnos srityje. Kato das tvirtintas viduryje tarp medialinio Achilo sausgyslės krašto ir užpakalinio *malleolus medialis* krašto. Anodas – 3 cm distaliau. Pacientus tyrėme šiltame kambaryje, prašė-

me visiškai atsipalaiduoti, nemirksėti. *N. tibialis* stimuliuojame 2 Hz dažnio 0,2 ms trukmės elektriniais impulsais. Srovės stiprumas nustatytas sumuojant slenkstinių jutiminių ir motorinį srovės stiprumą. (Slenkstinis motorinis srovės stiprumas – tai srovės stiprumas, sukiantis matomą raumens susitraukimą, o jutiminis – mažiausias srovės stiprumas, kurį jaučia tiriamasis.) Registruota dviem kanalais paviršiniaus elektrodais. Pirmuoju kanalu registruojame piką N22, kuris kyla kaip posinapsinis nugaros smegenų juosmeninės dalies užpakalinės pilkosios medžiagos atsakas ir atspindi laiką, kurį nervinis impulsas plinta nuo stimulo padavimo iki nugaros smegenų (periferinis nervinio impulso plitimo laikas). Aktyvų elektrodą tvirtiname virš L1 slankstelio keterinės ataugos, referentinį – virš priešingos pusės klubakaulio sparno (Ic). Antruoju kanalu registruojame žievinį kompleksą P39-N45-P60, kurį generuoja pirminė somatosensorinė žievė. Aktyvus elektrodas tvirtintas ant galvos odos taške Cz' pagal tarptautinę „10–20%“ sistemą, o referentinis – Fpz. Varža po elektrodais buvo mažesnė negu 2 k $\Omega$ . Analizės laiką pasirinkome 100 ms, dažnių diapazoną – nuo 20 Hz iki 3 kHz. Naudojome vidurkinimą iki 2000 stimulų vienos serijos metu. Analizuoti dviejų nepriklausomų serijų metu išsiskyrę sutampantys pikai. Pikai laikyti sutampančiais, jei skirtumas tarp N22 kilimo laikų buvo ne daugiau kaip 0,25 ms; o tarp P39 – ne daugiau kaip 0,5 ms. Centrinis nervinio impulso laidumo laikas (CLL) apskaičiuotas atėmus periferinio piko latentinį periodą iš pirmo centrinio piko P39 latentinio periodo – intervalas N22-P39, atspindintis nervinio impulso plitimo laiką centriniais jutimų takais, t. y. užpakaliniais nugaros smegenų šulais, medialine kilpa, vidine kapsule. Tyrimas atliktas pagal Tarptautinės klinikinės neurofiziologijos federacijos rekomendacijas [10, 11].

### Statistinis rezultatų apdorojimas

Gautus duomenis lyginome, suskirstę tiriamuosius į 3 grupes: (1) visi tiriami diabetu sergantys asmenys, (2) diabetu sergantys tiriamieji su klinicine ir subklinikine neuropatijomis, (3) diabetu sergantys tiriamieji be neuropatijos simptomų ir požymių. Duomenys lyginti tarp grupių ir su sveikų kontrolinių asmenų duomenimis. Sergančių diabetu asmenų nervinio impulso laidumo rodikliai dar palyginti, suskirstę tiriamuosius pagal diabeto tipus.

Statistiniams 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  $p < 0,05$ , tendencija  $0,15 > p > 0,05$ .

## REZULTATAI

### Diabetinės simetrinės distalinės neuropatijos diagnozė

Į tyrimą įtraukėme 46 sergančiuosius diabetu (31 moterį ir 14 vyrų) ir 39 sveikus kontrolinius (24 moteris ir 15 vyrų) asmenis, kurių amžiaus ir ūgio vidutinės reikšmės su standartiniais nuokrypiais statistiškai patikimai nesiskyrė nuo tiriamųjų. 21 ligonis sirgo 1 tipo cukriniu diabetu, 25 asmenys – 2 tipo cukriniu diabetu. Ligoniai buvo nuo 18 iki 58 metų amžiaus (vidurkis  $\pm$ SN, 40,7 $\pm$ 13,7 metų). Cukrinio diabeto trukmė nuo galutinio diagnozės patvirtinimo buvo nuo 1 mėnesio iki 5 metų (vidurkis  $\pm$ SN, 2,4 $\pm$ 1,7 metų).

Klinikinė diabetinė simetrinė distalinė neuropatija diagnozuota 17-kai tiriamųjų (36,9%): 7-iems, sergantiems 1 tipo CD, ir 10-čiai – 2 tipo CD. Subklinikinė DSDN diagnozuota remiantis ženkliais ENG nuokrypiais dar papildomai 3 pacientams, sergantiems 1 tipo CD, ir dviems – 2 tipo CD.

Iš viso klinikinė ir subklinikinė diabetinė simetrinė distalinė neuropatija diagnozuota 22-iems (47,8%) visų tiriamųjų: 12 ligonių (48%) iš sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu ir 10 (47,6%) ligonių iš sergančiųjų 1 tipo cukriniu diabetu.

24-iems ligoniams (52,2%) nebuvo klinikinė ir subklinikinė periferinių nervų pažeidimo požymių.

### Sukeltųjų somatosensorinių potencialų tyrimo duomenų palyginimas

SSSP tyrimo duomenis lyginome tarp atskirų pacientų grupių ir kontrolinių asmenų, vertiname periferinio ir centrinio nervinio impulso laidumo laikus. Sergančiųjų cukriniu diabetu ir sveikų kontrolinių asmenų SSSP tyrimo duomenų palyginimas pateiktas 1 lentelėje. Sergančiųjų CD tiek periferinis, tiek centrinis laidumo laikas buvo statistiškai patikimai prailgėjęs, lyginant su sveikais kontroliniais asmenimis ( $p=0,00001$  ir  $p=0,0006$  atitinkamai).

Sergančiųjų CD be klinikinės ir subklinikinės neuropatijos ir sveikų kontrolinių asmenų SSSP tyrimo duomenų palyginimas pateiktas 2 lentelėje. Sergančiųjų CD be diabetinės neuropatijos centrinis laidumo laikas buvo statistiškai patikimai prailgėjęs, lyginant su sveikų kontrolinių asmenų: 16,55 $\pm$ 1,50 ms ir 15,96 $\pm$ 1,50 ms atitinkamai ( $p=0,03$ ), tuo tarpu kai periferinis laidumo laikas statistiškai patikimai nesiskyrė, bet turėjo tendenciją ilgėti ( $p=0,07$ ). Tiriamieji CD sergantys asmenys be DSDN nuo

1 lentelė. Sergančiųjų cukriniu diabetu ir sveikų kontrolinių asmenų SSSP tyrimo duomenų palyginimas

	Sergantieji CD (vidurkis $\pm$ SN) (n=46)	Kontroliniai asmenys (vidurkis $\pm$ SN) (n=39)	P reikšmė
N22	24,80 $\pm$ 0,28 ms	23,19 $\pm$ 1,92 ms	<b>P=0,00001</b>
P39	41,68 $\pm$ 3,67 ms	39,16 $\pm$ 3,01 ms	<b>P=0,00001</b>
N22-P39	16,87 $\pm$ 1,84 ms	15,96 $\pm$ 1,5 ms	<b>P=0,0006</b>

n – tiriamųjų skaičius; SN – standartinis nuokrypis

2 lentelė. Sergančiųjų cukriniu diabetu be klinikinės ir subklinikinės neuropatijos ir sveikų kontrolinių asmenų SSSP tyrimo duomenų palyginimas

	Sergantieji CD be NP (vidurkis±SN) (n=24)	Kontroliniai asmenys (vidurkis±SN) (n=39)	P reikšmė
N22	23,93±2,61 ms	23,19±1,92 ms	P=0,07
P39	40,49±3,50 ms	39,16±3,01 ms	<b>P=0,03</b>
N22-P39	16,55±1,50 ms	15,96±1,50 ms	<b>P=0,03</b>

NP – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija; SN – standartinis nuokrypis

3 lentelė. Sergančiųjų cukriniu diabetu be klinikinės ir subklinikinės neuropatijos ir sergančiųjų CD su neuropatija SSSP tyrimo duomenų palyginimas

	Sergantieji CD be NP (vidurkis±SN) (n=24)	Sergantieji CD su NP (vidurkis±SN) (n=22)	P reikšmė
N22	23,93±2,61 ms	25,7±2,40 ms	<b>P=0,001</b>
P39	40,49±3,50 ms	42,98±3,40 ms	<b>P=0,0008</b>
N22-P39	16,55±1,5 ms	17,2±2,12 ms	P=0,09

NP – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija; SN – standartinis nuokrypis

4 lentelė. Sergančiųjų I ir II tipo cukriniu diabetu be klinikinės ir subklinikinės neuropatijos SSSP tyrimo duomenų palyginimas

	Sergantieji I tipo CD be NP (vidurkis±SN) (n=11)	Sergantieji II tipo CD be NP (vidurkis±SN) (n=13)	P reikšmė
N22	24,35±3,07 ms	23,57±2,57 ms	P=0,2
P39	40,89±3,77 ms	40,15±3,33 ms	P=0,5
N22-P39	16,52±1,26 ms	16,58±1,70 ms	P=0,9

NP – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija; SN – standartinis nuokrypis

5 lentelė. Sergančiųjų I ir II tipo cukriniu diabetu su klinicine ir subklinikine neuropatija SSSP tyrimo duomenų palyginimas

	Sergantieji I tipo CD su NP (vidurkis±SD) (n=10)	Sergantieji II tipo CD su NP (vidurkis±SD) (n=12)	P reikšmė
N22	26,94±2,40 ms	24,66±1,93 ms	<b>P=0,001</b>
P39	43,78±2,63 ms	42,3±3,88 ms	P=0,15
N22-P39	16,32±1,10 ms	17,53±2,67 ms	P=0,07

NP – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija; SN – standartinis nuokrypis

sveikų kontrolinių asmenų nesiskyrė pagal amžių, ūgį ir svorį. Todėl pagal mūsų duomenis galima teigti, kad centrinis nervinio impulso laidumas sulėtėja dar nesant klinikinės DSDN simptomų ir ryškesnių nervinio impulso laidumo sutrikimų periferiniuose nervuose.

Taip pat palyginome sergančiųjų cukriniu diabetu be klinikinės ir subklinikinės neuropatijos ir sergančiųjų CD su neuropatija SSSP tyrimo duomenis. Jų rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Lyginant abi sergančiųjų CD grupes tarpusavyje, centrinis laidumo laikas turėjo tendenciją ilgėti sergančiųjų CD su DSDN grupėje, bet skirtumas nebuvo statistiškai patikimas ( $p=0,09$ ). Periferinis nervinio impulso laidumo laikas skyrėsi statistiškai patikimai ( $p=0,001$ ), jis buvo ilgesnis sergančiųjų CD komplikuoju DSDN grupėje:  $25,7\pm 2,40$  ms lyginant su  $23,93\pm 2,61$  ms ligonių be neuropatijos grupėje, bet ženklus nervinio impulso laidumo sutrikimas (vidurkis +2 SN) buvo vienas iš mūsų pasirinktų neuropatijos kriterijų, diagnozuojant diabetinę simetrinę distalinę neuropatiją. Tiriamųjų su neuropatija ir be neuropatijos grupės nesiskyrė pagal amžių, ūgį, cukrinio diabeto trukmę. Sergantieji DSDN buvo maždaug

13 kg sunkesni negu be DSDN, tačiau svoris neturėtų daryti įtaką nervinio impulso laidumo rodikliams. Kadangi mūsų tirtiems pacientams be DSDN požymių nustatytas prailgėjęs CLL, kuris nesiskyrė pacientams su neuropatija ir be jos, manome, kad iš šių duomenų galima daryti išvadą, jog centrinio nervinio impulso laidumo laiko, daugiausia priklausancio nuo impulso plitimo nugaros smegenimis, prailgėjimas nėra susijęs su diabetine simetrine distaline neuropatija.

Siekdami išsiaiškinti nervinio laidumo skirtumus tarp abiejų CD tipų, palyginome SSSP duomenis 1 ir 2 tipo CD pacientų su DSDN ir be jos. Sergančiųjų 1 ir 2 tipo cukriniu diabetu be klinikinės ir subklinikinės neuropatijos SSSP tyrimo duomenų palyginimas pateiktas 4 lentelėje. Lyginant sergančiųjų I ir II tipo CD be DSDN SSSP tyrimo duomenis, statistiškai patikimo skirtumo tarp abiejų grupių centrinio ir periferinio nervinio impulso laidumo laikų nebuvo.

Sergančiųjų I ir II tipo cukriniu diabetu su klinicine ir subklinikine neuropatija SSSP tyrimo duomenų palyginimas pateiktas 5 lentelėje. Sergančiųjų 1 tipo CD periferinis

nervino impulso laidumo laikas buvo prailgintas statistiškai patikimai daugiau negu 2 tipo CD:  $26,94 \pm 2,40$  ms ir  $24,66 \pm 1,93$  ms atitinkamai ( $p=0,001$ ), o CLL nesiskyrė. Gauta CLL ilgėjimo tendencija 2 tipo CD grupėje, bet skirtumas nebuvo statistiškai patikimas ( $p=0,07$ ). Sergantieji abiejų tipų CD, komplikuoju DSDN nesiskyrė pagal CD trukmę, ūgį ir svorį, tačiau 2 tipo CD pacientai buvo vidutiniškai 21 m. vyresni. Amžius, ypač per 55 m., yra veiksnys, dėl kurio prailgėja periferinis nervinio impulso laidumo laikas, bet CLL jei ir prailgėja, tai labai nežymiai [10]. Amžiaus skirtumais negalima paaiškinti mūsų tirtų 1 tipo CD sergančiųjų periferinio laidumo laiko prailgėjimo, bet tai gali turėti įtakos 2 tipo CD sergančiųjų CLL ilgėjimo tendencijai, nors visi mūsų tirti pacientai buvo jaunesni negu 58 metų.

## REZULTATŲ APTARIMAS IR DISKUSIJOS

Atlikę SSSP tyrimus pacientams, sergantiems neilgos trukmės CD, nustatėme prailgėjusį ne tik periferinį, bet ir centrinių impulso laidumo laiką. Pradėjus tirti SP sergantiesiems CD, kilo klausimas, kodėl esant cukriniam diabetui pažeidžiamos centrinės nervų sistemos, ypač nugaros smegenų, laikytų atspariomis lėtinės hiperglikemijos poveikiui, struktūros.

Manoma, kad „centrinė“ neuropatija vystosi dėl tų pačių metabolinių ir kraujagyslinių mechanizmų, kaip ir diabetinė periferinė neuropatija, nors yra kai kurių medžiagų apykaitos periferiniuose nervuose ir smegenyse skirtumų. Dėl šių ypatumų ilgą laiką manyta, kad centrinės nervų sistemos neuronai mažiau jautrūs lėtinės nekritinės hiperglikemijos poveikiui, o nugaros smegenų pažeidimas, jei ir atsiranda, tai yra kliniškai nereikšmingas.

Periferinė diabetinė neuropatija – polietiologinis susirgimas, apimantis medžiagų apykaitos, neurovaskulinės disfunkcijos ir nervų aplinkos trofinius pakitimus. Metaboliniai pokyčiai – tai padidėjęs gliukozės metabolizmas polioliiniu keliu, dėl ko ląstelėse kaupiasi sorbitolis ir fruktozė, o išseikvojamas mioinozitolis; padidėjusi neurono baltymų nefermentinė glikacija; sutrikusi pusiausvra tarp laisvųjų deguonies radikalų gamybos ir pašalinimo. Vaskuliniai pokyčiai – tai sulėtėjusi nervo kraujotaka, dėl ko sumažėja deguonies kiekis nerve. Metaboliniai ir kraujagysliniai pokyčiai kartu sumažina natrio – kalio ATF-azės aktyvumą; ir nervinio laidumo greitis lėtėja dėl transmembraninių jonų gradientų pokyčių. Kaip ir periferinėje nervų sistemoje, padidėjęs gliukozės kiekis smegenyse metabolizuojamas polioliiniu keliu, neuronuose kaupiasi sorbitolis ir fruktozė, tačiau smegenyse jų kiekis būna mažesnis negu periferiniuose nervuose. Diabetu sergančių žiurkių smegenyse mioinozitolio kiekis padidėja, skirtingai negu periferiniuose nervuose [12]. Neuronų ir ne neuronų baltymų glikacija taip pat padidėja šių žiurkių galvos ir nugaros smegenyse, bet gliukuotų produktų kiekis centrinėje nervų sistemoje, galvos ir nugaros smegenyse būna daug mažesnis negu periferiniuose nervuose [13]. Padidė-

jęs lipidų peroksidacijos produktų, sukeliančių oksidacinį pažeidimą, kiekis taip pat nustatomas diabetu sergančių žiurkių smegenyse, tuo tarpu kai superoksido dismutazės ir katalazės, smegenų antioksidacinių fermentų, kiekis sumažėja [12]. Nors metaboliniai pakitimai centrinėje nervų sistemoje mažesni negu periferiniuose nervuose, jos struktūros vis dėlto taip pat pažeidžiamos, todėl ieškoma papildomų veiksnių, lemiančių šiuos pakitimus. Vienas iš tiriamų patogenetinių faktorių yra pasikartojantys hipoglikemijos epizodai pacientams, sergantiems 1 tipo CD su gera glikemine kontrole. Manoma, kad šie hipoglikemijos epizodai galėtų sukelti ilgalaikį ir gal sunkesnę centrinės nervų sistemos pažeidimą negu lėtinė hiperglikemija. Vertinant epizodinę hipoglikemijos poveikį CNS, atliekami SP tyrimai ir kognityviniai testai.

Bax ir kt. tyrė pacientų su neilgos trukmės 1 tipo CD ir gera glikemine kontrole ankstyvą asimptominį centrinės ir periferinės nervų sistemos pažeidimą, atlikę SSSP, ENG ir motorinių SP tyrimus, nustatė, kad pažeidimas yra ryškesnis periferinės nervų sistemos dalyse, kur aldazės reduktazė yra aktyvesnė. Autorių nuomone, centrinis pažeidimas gali būti susijęs su hipoglikemijos epizodais, pasitaikančiais 1 tipo CD sergantiesiems su gera glikemine kontrole [13]. Tyrimai su klausos ir regos SP taip pat patvirtino aptikto subklinikinio centrinės nervų sistemos pažeidimo ryšį su CD trukme ir sunkiais hipoglikemijos epizodais [15]. Vertinant CNS žievines funkcijas, žalingu lengvos hipoglikemijos poveikiu intensyviai gydomiems CD pacientams pradedama abejoti. Hipoglikemijos, kaip vieno pagrindinių CNS pažeidimo priežasčių prielaidai, prieštarauja studijos su CD sergančiais pacientais ir gera glikemine kontrole, nustatant P 300 (kognityvinis SP) ir vertinant psichometrinius testus. P 300 kilimo laikas prailgėjo CD sergantiesiems, lyginant su sveikais, ir prailgėjimas koreliavo su CD trukme, bet ne su hipoglikemijos epizodų skaičiumi. Autorių nuomone, hipoglikeminės komos nėra susijusios su pastoviu smegenų funkcijų sutrikimu pacientams, patyrusiems hipoglikemines būkles, lyginant su nepatyrusiais, bet kognityvinės smegenų funkcijos yra subkliniškai pažeidžiamos, priklausomai nuo CD trukmės [16]. Kito tyrimo metu autorių gauti duomenys leido teigti, kad intensyviai gydomi 1 CD tipo pacientai tampa atsparūs lengvos hipoglikemijos poveikiui, o žieviniai SP jiems nekinta [17]. Nagrinėjama hipotezė, kad „centrinė“ diabetinė neuropatija yra genetiškai sąlygojama. Centrinis nervinio laidumo laikas, tiriant klausos sukeltuosius potencialus, nustatytas statistiškai patikimai sulėtėjęs sergantiesiems 2 tipo CD ir turintiems mažesnę fermento N-acetiltransferazės aktyvumą, kuris apsprendžiamas genetiškai. Tuo tarpu tiriamųjų su skirtingais šio enzimo aktyvumo tipais periferinio nervinio impulso laidumo rodikliai ir SSSP nesiskyrė [18].

Skiriasi nuomonės dėl to, kurie neurofiziologiniai pokyčiai, periferinės ar centrinės nervų sistemos, vystosi anksčiau. Eksperimentinio CD metu tiriant žiurkes, nervinio laidumo sulėtėjimas periferiniuose nervuose, atliekant ENG, pastebimas praėjus 2–3 mėn. nuo CD pradžios; klausos, regos ir somatosensorinių SP pokyčiai atsiranda po 3–4 mėn. [19]. Mūsų tirtiems pacientams, sirgusiems CD

ne ilgiau kaip 5 metus, be DSDN simptomų ir periferinio laidumo sulėtėjimo, nustatėme prailgėjusį CLL. Panašūs duomenys gauti Celiker ir kt., kurie 38,7% tirtų pacientų su patologiniais SSSP nenustatė jokių periferinių nervų pokyčių [20], bet prieštarauja Fierro ir kt. radiniams, kai visiems pacientams su SSSP ir regos SP pokyčiais nustatyti neabejotini periferinės neuropatijos požymiai [21], taip pat Suzuki ir kt., atlikę SSSP, stimuliuojant *n. medianus*, rado, kad CCL prailgintas pacientams su DSDN [7]. Yra radiologinių tyrimų, kurie patvirtintų DSDN ryšį su nugaros smegenų pažeidimu. Eaton ir kt. atliko nugaros smegenų magnetinio rezonanso tomografiją pacientams su DSDN simptomais, be jų ir kontroliniams asmenims. Jų tiriamiesiems rastas nugaros smegenų ploto sumažėjimas, sergant CD, komplikauta distaline simetrine neuropatija, tuo tarpu CD be neuropatijos metu tokių skirtumų nerasta [22]. Būtent nervinio impulso laidumo sulėtėjimas nugaros, o ne galvos smegenyse ir yra pripažįstama pagrindine centrinio laidumo laiko ilgėjimo priežastimi, tiriant SSSP [23]. Mūsų tirtų pacientų, sergančių CD su DSDN ir be jos, CLL nesiskyrė.

Ilgai manyta, kad nugaros smegenų pažeidimas, sergant CD, yra retas. Pradėjus tirti SP, neurofiziologiniai pokyčiai aptinkami nemažai daliai sergančiųjų [24], o Moglia ir kt. duomenimis, net 30% tiriamųjų rasti ženklūs centrinio motorinio laidumo laiko nuokrypiai, nesusiję su periferine neuropatija [25]. Mūsų duomenys patvirtintų nuomonę, kad nugaros smegenų pažeidimas, sergant CD, nėra retas.

Įdomu ir neaišku, kiek nugaros smegenų pažeidimas ir neurofiziologiniai nervinio impulso laidumo pokyčiai juse susiję su koku nors klinikiu sindromu. Kol kas duomenys yra tik kaupiami, bet neabejotini nugaros smegenų pažeidimo simptomai neiškirti. Diskutuojamos galimybės, kad kai kurie skausminiai sindromai, tradiciškai laikomi tipiškais DSDN simptomais, yra susiję ne su periferine neuropatija, bet su nugaros smegenų pažeidimu. Tyrimuose su sergančiaisiais ir eksperimentiniais gyvūnais kaupiasi kai kurie duomenys, nurodantys, kad nugaros smegenų pažeidimas, sergant diabetu, gali būti simptominis. Elektrinė nugaros smegenų stimuliacija buvo neefektyvi, mažinant neuropatinį skausmą pacientams su ryškiu vibracinio ir padėties jutimo sutrikimu, kas tyrėjams leido spėti, kad nugaros smegenys gali būti įtrauktos į ligos procesą [26]. Terminės alodinių ir hiperalgezijos išsivystyme diabetikams pelytėms dalyvauja nugaros smegenų proteinkinazė C [27]. Rastas ryšys tarp nugaros smegenų – gumburo laido neuronų hipersensityvumo išsivystymo ir diabetinio neuropatinio skausmo žiurkėms eksperimentinio CD metu [28].

Spėjama, kad „centrinė“ neuropatija turi reikšmę vystantis seksualinei disfunkcijai, sergant diabetu. Atliekant tyrimus su diabetu sergančiais pacientais, besiskundžiančiais impotencija, nustatyta, kad centrinis laidumo laikas, tiriant *n. pudendus* ir *n. tibialis*, SP prailgėjo didesniai pacientų skaičiui negu periferinis laidumo laikas. Autonominės neuropatijos simptomai buvo rasti tik labai nedidelei daliai tiriamųjų. Autoriai pateikia išvadas, kad centrinių

jutiminių takų pažeidimas, nesusijęs su periferinių nervų pažeidimu, gali turėti reikšmės vystantis sergančiųjų CD erektilinei disfunkcijai [29]. Tuo tarpu vertinant posturalinio nestabilumo ryšį su periferine neuropatija ir centrinio laidumo pakitimais, kiti tyrėjai, atlikę periferinio ir centrinio motorinio ir sensorinio nervinio impulso laidumo tyrimus, tokio ryšio nepastebėjo ir, autorių nuomone, posturalinį nestabilumą, sergant diabetu, galima visiškai paaiškinti periferine neuropatija [30].

Iš naujo įrodomas lėtinis galvos ir nugaros smegenų pažeidimas, sergant cukriniu diabetu, verčia svarstyti gydymo galimybes. Laiku nustatytas nervinio impulso plitimo sulėtėjimas periferinės ir centrinės nervų sistemos struktūrose funkcinių pakitimų fazėje gali būti grįžtamas, kol nervo struktūra nepakito. Ankstyvas nervinio laidumo greičio sulėtėjimas, sergant CD, aiškinamas nervo mikropalankos pokyčiais, sukeltais grįžtamų metabolinių ir kraujagyslinių pakitimų. Tolesnio nervinio laidumo greičio lėtėjimo priežastis – struktūrinis persitvarkymas, kaip paranodalinė aksogialinė disjunkcija, vedanti prie jonų kanalų persigrupavimo Ranvjė sąsmaukose ir lėtai progresuojančios aksonų atrofijos, kuri gali būti aptinkama per vieną mėnesį nuo eksperimentinio CD pradžios [19]. Vėliau vystosi degeneraciniai neuronų ir kraujagysliniai pokyčiai, kaip nervų skaidulų žūtis ir kapiliarų pericitų distrofija. Šie vėlesni pokyčiai gali būti negrįžtami.

Kokius medikamentus taikyti, nėra aišku dėl blogai suprastų patogenetinių mechanizmų, sąlygojančių periferinės ir ypač centrinės neuropatijos išsivystymą. Atliekami tyrimai, kaip pagerėjusi glikeminė kontrolė ir medikamentai keičia elektrofiziologinius rodiklius tiek sergantiems pacientams, tiek eksperimentiniams gyvūnams. Gera glikeminė kontrolė laikoma veiksmu, leidžiančiu atitolinti periferinės diabetinės neuropatijos išsivystymą. Tačiau skirtingose centrinės nervų sistemos struktūrose atsiradę elektrofiziologiniai pokyčiai, susirgus CD, turi nevienodą raidą. Regos SP tyrimų metu nustatomi centriniai nervinio laidumo sutrikimai, daugumos tyrimų duomenimis, yra grįžtami, normalizavus glikemiją ir pagerinus metabolinę kontrolę [31, 32], tuo tarpu kai įgytas laidumo sutrikimas somatosensoriniais laidais išlieka, bet griežta glikeminė kontrolė gali pristabdyti progresuojantį nervinio impulso laidumo lėtėjimą [32]. Eksperimentinio CD metu ankstyvoje fazėje, kai dar nėra struktūrinių pokyčių, gerai koregavus glikemiją po kasos salelių transplantacijos pagerėja neurofiziologiniai rodikliai, vertinami atliekant SP periferinės nervų sistemos lygyje, bet ne centrinės nervų sistemos struktūrose [33]. Streptozocinu indukuotu cukriniu diabetu sergančias žiurkes pradėjus intensyviai gydyti insulinu, pagerėjo impulso plitimo laikas periferiniais nervais, regos ir klausos centriniais takais. Šioje studijoje neirtas gydymo insulinu poveikis somatosensorinių potencialų pokyčiams [19]. Peršasi išvada, kad gera glikeminė kontrolė turi mažiausiai įtakos nervinio laidumo pokyčiams nugaros smegenyse, lyginant su kitomis nervų sistemos dalimis.

Kadangi organų ir sistemų pažeidimo galima tik iš dalies išvengti gerai koreguojant glikemiją, tiriamos kitos

gydymo galimybės. Tiriant su gama linoleninės rūgšties ir alfa lipoinės rūgšties konjugatu, pagerėjo ankstyvas nervinio laidumo sutrikimas diabetikėms žiurkėms, bet nepasikeitė vėlyvųjų periferinio nervinio laidumo ir sukeltųjų potencialų latentinių periodų pokyčiai [34]. Tuo tarpu acetylsalicilinė rūgštis, duota CD sergančioms žiurkėms, labai pagerino laidumo laikus, tiriant somatosensorinius sukeltuosius potencialus. Šis geras gydymo efektas gautas nesant CD eigos pokyčių ir autorių aiškinamas teigiamu acetylsalicilinės rūgšties poveikiu į nervų lipidų peroksidaciją ir galimai „greitesnės glikozilacijos produktų“ (AGE – *advanced glycosylation end products*) kaupimosi slopinimu [35].

## IŠVADOS

1. Sergant cukriniu diabetu, jau per pirmuosius 5 ligos metus nustatomas prailgėjęs tiek periferinis, tiek centrinis nervinio impulso laidumo laikas.
2. Prailgėjęs centrinis laidumo laikas nustatomas pacientams be klinikinių periferinės neuropatijos simptomų ir požymių ir esant neprailgėjusiam periferiniam laidumo laikui, kas leistų teigti, jog centriniai neurofiziologiniai pokyčiai, sergant cukriniu diabetu, vystosi anksčiau negu periferiniai.
3. „Centrinė“ diabetinė neuropatija greičiausiai yra nepriklausomas nuo periferinės diabetinės distalinės simetrinės neuropatijos susirgimas.
4. Abiejų tipų cukrinio diabeto metu centrinis laidumo laikas nesiskiria tiek pacientams su periferine neuropatija, tiek be jos, o periferinis nervinio impulso laidumo laikas ženkliau sulėtėja sergantiesiems 1 tipo CD, komplikuoju DSDN.

Gauta  
2003 09 08

Priimta spaudai  
2003 10 24

## Literatūra

1. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes Mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psichiatry* 1998; 65: 620–32.
2. Biesels GJ, Gispens WH. Central diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart-New York: Thieme, 2003; 205–8.
3. Ryan CM, Geckle MO. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1486–93.
4. Lopes de Faria JM, Katsumi O, Cagliero E, Nathan D, Hirose T. Neurovisual abnormalities preceding the retinopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(9): 643–8.
5. Nakamura R, Noritake M, Hosoda Y, Kamakura K, et al. Somatosensory delay in central and peripheral nervous system of diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15(4): 532–5.
6. Prozzessere G, Valle E, de Crignis S, Cordischi VM, et al. Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. Comparison with short-latency evoked potentials and psychometric tests. *Diabetes* 1991; 40(8): 952–8.
7. Suzuki C, Ozaki I, Tanosaki M, Suda T, et al. Peripheral and central conduction abnormalities in diabetes mellitus. *Neurology* 2000; 54: 1932–8.
8. Klimašauskienė A, Maciulevičienė I, Budrys V. Ankstyvas periferinių nervų pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu. *Neurologijos seminarai* 2003; 2(18): 32–8.
9. 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.
10. Nuer MR, Aminoff M, Desmedt J, Eisen AA, et al. IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994; 9: 6–11.
11. Mauguere F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, et al. Somatosensory evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1999; Suppl. 52: 79–90.
12. Biesels GJ. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms. *Netherl J Med* 1999; 54: 35–45.
13. Ryle C, Leow CK, Donaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 20(5): 577–84.
14. Bax G, Lelli S, Grandis U, Cospite AM, et al. Early involvement of central nervous system in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18(4): 559–62.
15. Seidl R, Birnbacher R, Hauser E, Bernert G, et al. Brainstem auditory evoked potentials and visually evoked potentials in young patients with IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19(11): 1220–4.
16. Kramer L, Fasching P, Madl C, Schneider B, et al. Previous episodes of hypoglycemic coma are not associated with permanent cognitive brain dysfunction in IDDM patients on intensive insulin treatment. *Diabetes* 1998; 47(12): 1909–14.
17. Jones TW, Borg WP, Borg MA, Boulware SD, et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1713–8.
18. Misra A, Mittal V, Jain S, Bajaj SJ. Correlation of acetylator phenotype with peripheral, autonomic and central neuropathy in Northern Indian non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 419–24.
19. Biesels GJ, Cristino NA, Rutten GJ, Hamers FPT, et al. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozocin-diabetic rats. *Brain* 1999; 122: 757–68.
20. Celiker R, Basgoze O, Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36(1): 29–35.
21. Fierro B, Meli F, Brighina F, Cardella F, et al. Somatosensory and visual evoked potentials study in young insulin-dependent diabetic patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36(8): 481–6.
22. Eaton SEM, Haris ND, Rajbanhandari SM, Greenwood P, et al. Spinal cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 2001; 358: 35–7.
23. Maetzu C, Villoslada C, Cruz Martinez A. Somatosensory evoked potentials and central motor pathways conduction after magnetic stimulation of the brain in diabetes. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995; 35(7): 443–8.
24. Varsik P, Kučera P, Buranova D, Balaž M. Is the spinal cord lesion rare in diabetes mellitus? Somatosensory evoked po-

- tentials and central conduction time in diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2001; 7(4): 712–5.
25. Moglia A, Arrigo A, Maurelli M, Alfonsi E, et al. Central motor conduction after magnetic stimulation in diabetes. *Ital J Neurol Sci* 1998; 19(1): 10–4.
  26. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, et al. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996; 348: 1698–701.
  27. Ohsawa M, Kamei J. Possible involvement of spinal protein kinase C in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 327(3): 221–8.
  28. Chen SR, Pan HL. Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats. *J Neurophysiol* 2002; 87(6): 2726–33.
  29. Sartucci F, Piaggese A, Logi F, Bonfiglio L, et al. Impaired ascendent central pathways conduction in impotent diabetic subjects. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(6): 381–6.
  30. Uccioli L, Giacomini PG, Pasquetti P, Di Girolamo S, et al. Contribution of central neuropathy to postural instability in IDDM patients with peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20(6): 929–34.
  31. Verrotti A, Lobefalo L, Trotta D, Della Longgia G, et al. Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(4): 240–4.
  32. Fierro B, Brighina F, Cardella F, Oliveri M, et al. Multi-evoked potentials in type I diabetic patients: one year follow-up study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999; 39(6): 337–44.
  33. Morano S, Sensi M Di Gregorio S, Prozzessere G, Petrucci AF, et al. Peripheral, but not central, nervous system abnormalities are reversed by pancreatic islet transplantation in diabetic Lewis rats. *Eur J Neurosci* 1996; 8(6): 1117–23.
  34. Biesels GJ, Smale S, Duis SEJ, Kamal A, Gispens WH. The effect of gamma-linolenic acid – alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozocin-diabetic rats. *J Neurolog Sci* 2001; 182: 99–106.
  35. Senoz S, Kutukcu Y, Aydin A, Yildiz O. Acetyl salicylic acid improves somatosensory evoked potentials in streptozocin-diabetic rats. *Diabet Research Clin Pract* 1999; 46: 191–6.

#### A. Klimašauskienė

### EARLY INVOLVEMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN DIABETIC PATIENTS WITH SHORT DURATION OF DISEASE

#### Summary

Diabetes mellitus can lead to functional and structural deficits in both peripheral and central nervous system. Distal symmetric

polyneuropathy is common complication of diabetes mellitus, but there is some evidence, that disease process might extend beyond peripheral nerves. Abnormalities of central afferent and efferent pathways are revealed by evoked potentials' studies.

**Objectives.** To evaluate the involvement of central nervous system and his association with distal symmetric diabetic neuropathy in diabetic patients with short duration of disease, to investigate the differences of peripheral and central conduction between both types of diabetes.

**Materials and methods.** 46 patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) and non - insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), with duration of disease less than five years (mean duration  $\pm$ SD,  $2,32\pm 1,76$  year) and with/without symptoms and signs of distal neuropathy were included in the study. Patients were examined clinically, electroneurography was performed and somatosensory evoked potentials (SEP's) were recorded stimulating posterior tibial nerve bilaterally. The latencies of N22 and P39 were determined and central conduction time (CCT) was calculated. The data were compared with data of age- and height matched 39 healthy controls. The comparison of SEP's in IDDM (21 pts) and NIDDM (25 pts) groups and between diabetic patients with and without neuropathy was done. Student's *t* test was used to evaluate the statistic significance of difference of mean values of SEPs.

**Results.** The distal symmetric diabetic neuropathy was diagnosed for 47,8% of patients. The latencies of N22 and P39 and CCT were significantly prolonged in both types of diabetes compared to healthy controls. For N22 mean value  $\pm$ SD was  $24,80\pm 0,28$  ms in diabetic patients versus  $23,19\pm 1,92$  ms in controls ( $p=0,00001$ ). For CCT mean value  $\pm$ SD was  $16,55\pm 1,50$  ms in diabetic patients versus  $15,96\pm 1,5$  ms in controls ( $p=0,0006$ ). CCT was found significantly prolonged in diabetic patients without neuropathy in comparison to healthy controls, mean value  $\pm$ SD was  $16,55\pm 1,50$  ms in diabetic patients versus  $15,96\pm 1,50$  ms in controls ( $p=0,03$ ), but peripheral conduction time did not differ. N22 for IDDM patients with neuropathy was significantly prolonged compared to NIDDM patients with neuropathy,  $26,94\pm 2,40$  ms in IDDM patients versus  $24,66\pm 1,93$  ms in NIDDM patients ( $p=0,001$ ). CCT was identical in both types of diabetes.

**Conclusions.** The prolongation of peripheral and central conduction times may occur during the first five years of diabetes mellitus. The prolonged CCT was found in diabetic patients without clinical signs and symptoms of neuropathy and with normal peripheral conduction time, what may suggest, that central neurophysiological abnormalities develop earlier than peripheral. Electrophysiologically detectable abnormalities of peripheral nervous system are more expressed in IDDM patients, but involvement of central nervous system structures is the same in both types of diabetic patients.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic distal symmetric neuropathy, evoked potentials, central conduction time