

Nugaros smegenų pažeidimas ir galima jo klinikinė išraiška sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu

**A. Klimašauskienė
G. Kaubrys
V. Budrys**

*VUL Santariškių klinikų
Neurologijos ir
neuroangiochirurgijos klinikos
Neurologijos centras*

Santrauka. Dažniausias cukrinio diabeto (CD) sukeltas nervų sistemos pažeidimo sindromas yra distalinė sensorinė (sensomotorinė) simetrinė polineuropatija. Yra duomenų, kad CD taip pat gali pažeisti ir centrinę nervų sistemą, sukeldamas „centrinę“ neuropatiją. Jos klinikinė išraiška lieka neaiški. Manoma, kad „centrinė“ neuropatija yra ilgos trukmės CD pasėkmė. Ar galimas ankstyvas pažeidimas, neaišku.

Darbo tikslai. Somatosensorinių sukeltųjų potencialų (SSSP) metodu nustatyti ankstyvą centrinės nervų sistemos pažeidimą neilgos trukmės CD sergantiems asmenims bei paieškoti simptomų ir požymių, kurie sietųsi su SSSP nuokrypiais.

Pacientai ir tyrimo metodai. Ištirtas 101 ligonis, sergantis 1 ir 2 tipų CD iki 5 m., bei 90 kontrolinių asmenų. Ligonių amžius buvo nuo 18 iki 59 metų ($V \pm SN$, $42,0 \pm 12,7$ metų). Tarp jų buvo 38 vyrai ir 63 moterys. Vidutinė sergimo CD trukmė siekė apie 2 metus ($V \pm SN$, $2,3 \pm 1,7$ metų). Kontrolinę grupę elektrofiziologiniams rodikliams palyginti sudarė 90 sveikų asmenų nuo 18 iki 59 m. amžiaus, iš jų 40 vyrų ir 50 moterų, asmenys rinkti 1 ir 2 CD tipui atskirai. Kontrolinių asmenų grupės nesiskyrė nuo tiriamų sergančiųjų 1 ir 2 tipų CD pagal amžių ir ūgį. Pacientus tyrėme kliniškai, atlikome elektroneurografiją (ENG) ir somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimą (SSSP), stimuliuodami abipus *n.tibialis*. Lyginome sergančių CD ir kontrolinių asmenų elektrofiziologinius rodiklius tarpusavyje, taip pat sudarėme pagal SSSP nuokrypius elektrofiziologines grupes nugaros smegenų pažeidimo simptomams išaiškinti. Statistinė duomenų analizė atlikta, naudojant kompiuterinę statistinės analizės programą STATISTICA 6.0. Vertinant skirtumų statistinį reikšmingumą, naudoti Student'o t-testas, ² ir Fišerio testai. Skirtumai tarp grupių įvertinti atliekant vienfaktorinę dispersinę analizę (ANOVA). Pearson'o koreliacijos koeficientas (r) apskaičiuotas vertinant ryšį tarp vibracijos jutimo susilpnėjimo ir CLL prailgėjimo.

Rezultatai. Iš visų mūsų ištirtų ligonių, CD jau buvo kompliktuotas DSDN 38 pacientams iš visų tirtųjų (37,6%). Pagal ENG tyrimo nuokrypius papildomai 9 ligoniams (8,9%) diagnozuota subklinikinė DSDN. Visi elektrofiziologiniai rodikliai, atspindintys tiek periferinę (PLL), tiek centrinę laidumo laiką (CLL), nustatyti statistiškai patikimai ilgesni sergant neilgos trukmės 1 tipo CD, lyginant su kontrolinės grupės asmenų. Jie buvo: PLL ($V \pm SN$) $24,90 \pm 2,80$ ms CD ligonių, lyginant su $22,99 \pm 1,60$ ms sveikų ($p = 0,00001$); CLL ($V \pm SN$) $16,66 \pm 1,60$ ms CD ligonių, lyginant su $16,14 \pm 1,50$ ms kontrolinių ($p = 0,009$). Sergant 2 tipo CD, statistiškai patikimai prailgėjo tik centrinis nervinio impulso plitimo laikas liekant PLL nepakitusiam visoje 2 tipo CD grupėje; CLL ($V \pm SN$) buvo $17,20 \pm 2,14$ ms sergančių, lyginant su $16,34 \pm 1,29$ ms kontrolinių ($p = 0,0025$). Iš viso CLL, prailgėjęs daugiau negu $V + 2 SN$, nustatytas 21 ligoniui (20,7%); iš jų tarp sergančių 1 tipo CD – 5 (12,8%), tarp sergančių 2 tipo CD – 16 (25,8%). Tarp šių ligonių buvo asmenų, kuriems DSDN nedidino, o ENG – be nuokrypių. Sudarius atvejų elektrofiziologines grupes pagal patologinius PLL ir CLL nuokrypius nustatyta, kad C(+) P(-) grupės („paradoksinė“, kur pirmiausia nukenčia centrinė somatosensorinių laidų dalis) rezultatai yra gauti tiriant vyresnius ($p = 0,0001$) ir žemesnius ($p = 0,0002$) už C(-) P(+) („tipinė“, kur pirmiausia nukenčia periferinė somatosensorinių laidų dalis) grupės asmenis. Tiriamos „tipinė“ ir „paradoksinė“ grupės nesiskyrė nusiskundimų buvimu, jutimų sutrikimų pobūdžiu, bet grupėje, kurioje pirmiausia nukenčia CLL, išliekant normaliam PLL, Achilo refleksai dažniau išgaunami, negu grupėje, kur nustatytas prailgėjęs PLL ($p = 0,025$). „Tipinė“ ir „paradoksinė“ eigos elektrofiziologinės grupės nesiskyrė pagal diabetinės nefropatijos ir retinopatijos buvimą bei pagal patvirtintus kriterijus nustatytos klinikinės DSDN buvimą. „Paradoksinėje“ elektrofiziologinėje grupėje vyravo 2 tipo CD ligoniai ($p = 0,0005$), kurie taip pat dažniau sirgo ir arterine hipertenzija ($p = 0,002$). Lyginant „paradoksinės“ elektrofiziologinės grupės pogrupius, nustatytas statistiškai patikimas giliųjų jutimų (padėties ir vibracijos) sumažėjimo ryšys su klinikiu DSDN buvimu ($p = 0,035$ abiem atvejais). „Paradoksinės“ grupės pogrupiuose su DSDN ir be jos nebuvo skirtumų pagal arterinės hipertenzijos dažnumą ir amžių. Vertinat CLL prailgėjimo ryšį su vibracijos ir padėties jutimų pablogėjimu, atvejus padalijome į dvi grupes pagal medianą. 1 tipo CD grupėje padėties jutimo ryšio su CLL prailgėjimu nenustatyta, 2 tipo CD grupėje nustatyta tendencija ($p = 0,74$): prailgėjusio CLL grupėje padėties jutimas turi tendenciją blogėti. Vibracijos jutimas nesiskyrė 1 tipo CD atveju ilgesnio ir trumpesnio CLL grupėse, 2 tipo CD atveju nustatytas statistiškai patikimas skirtumas tarp grupių; prailgėjusio CLL grupėje

Adresas:

*A. Klimašauskienė
VUL Santariškių klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, 08661 Vilnius
Tel. (8-5) 2365221,
el. paštas: ausra.klimasauskiene@santa.lt*

vibracijos jutimas sumažėjęs ($V \pm 2$ SN; $6,0 \pm 1,4$ CLL > mediana grupėje ir $5,2 \pm 1,6$ CLL < mediana grupėje, $p = 0,004$). Jis statistškai patikimai koreliavo su CLL ilgėjimu ($r = -0,41$). Vibracijos jutimo susilpnėjimo amžiaus įtaka paaiškinti negalima, nes grupės pagal amžių nesiskyrė.

Išvados. Somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimu galima nustatyti centrinės nervų sistemos (nugaros smegenų) pažeidimą net 20% neilgai sergančių 1 ir 2 tipų CD pacientų, jis dažnesnis 2 tipo CD ligoniams. Yra asmenų, kuriems, sergant neilgos trukmės CD, nesant periferinės nervų sistemos pažeidimo simptomų ir požymių (kliniškai ir pagal ENG), jau gali būti nustatomas nugaros smegenų pažeidimas SSSP tyrimu. Giliųjų jutimų (vibracijos ir padėties) susilpnėjimas, sergant 2 tipo CD, nėra paaiškinamas vien tik periferinių nervų pažeidimu, jis siejasi su prailgėjusiu CLL, atspindinčiu nugaros smegenų pažeidimą, ir galimai yra vienas iš diabetinio nugaros smegenų pažeidimo simptomų.

Raktažodžiai: cukrinis diabetas, somatosensoriniai sukeltieji potencialai, diabetinė simetri-
nė distalinė neuropatija, centrinis laidumo laikas, vibracijos jutimas.

Neurologijos seminarai 2006; 10(30): 223–236

IVADAS

Cukrinis diabetas (CD) ir jo komplikacijos tapo didele medicinos problema. Šiuo metu tai viena iš pagrindinių hospitalizacijos ir stacionarines gydymo įstaigas priežasčių, ir tokių pacientų ligoninėse vis daugėja [1]. Sergančiųjų cukralige taip pat gausėja, ypač 2 tipo CD ligonių. Prognozuojama, kad jei 1998 m. sergančiųjų buvo 124 milijonai, tai 2010 metais jų bus 221 milijonas, ir tik 3% jų sirgs 1 tipo CD [2]. Neabejotinai gausės ir komplikacijų, susijusių su CD. Svarbiausios lėtinės CD komplikacijos – retinopatija, neuropatija ir nefropatija. Jos irgi tampa medicinine problema, nes šiuo metu būtent lėtinės CD komplikacijos lemia CD sergančiųjų gyvenimo prognozę ir turi didelę įtaką gyvenimo kokybei. Diabetinė neuropatija (DN) yra dažniausia ir problematiškiausia CD komplikacija, sukelianti didelį sergamumą, mirtingumą ir reikalaujanti milžiniškų išlaidų pacientų priežiūrai. Gydymo įstaigose dėl DN lankomasi daugiau, nei dėl visų kitų komplikacijų, kartu paėmus, o dėl DN atliekamos galūnių amputacijos sudaro nuo 50% iki 75% visų netrauminių amputacijų [3].

Amerikos diabeto asociacijos ir Amerikos neurologijos akademijos apibrėžimu, diabetinė neuropatija – tai periferinio nervo pažeidimo simptomai ir / ar subklinikiniai pakenkimo požymiai, kurie randami sergant CD, nesant kitos periferinės neuropatijos priežasties. Neuropatijos požymiai aptinkami somatinėje ir / ar autonominėje periferinės nervų sistemos dalyse [4]. DN apima įvairius ligos sindromus, kurie skiriasi klinika, eiga, išėjimu.

Dažniausias DN sindromas yra distalinė sensorinė (sensomotorinė) simetrinė polineuropatija su ar be autonominės nervų sistemos pažeidimo simptomų [2, 5, 6]. Visada, kai apibūdinama pagrindinė neurologinė CD komplikacija, galvojama pirmiausia apie šį susirgimą. Jai įprasta laipsniška, rečiau staigi, pradžia po stresinės situacijos ar pradėjus diabeto gydymą. Pažeidžiamos tiek smulkiosios, tiek stambiosios nervinės skaidulos. Pirmiausia nukenčia distalinės galūnių dalys ir ypač patys ilgiausi nervai, todėl, esant lėtinei ligos eigai, pirmieji simptomai išryškėja kojo-

se (pėdose). Sensorinės, motorinės ir autonominės funkcijos nukenčia įvairiai, vyrauja sensorinis pažeidimas.

Neurologinės cukrinio diabeto komplikacijos neapsiriboja vien tik periferine somatine ir autonominė nervų sistemomis. CD taip pat susijęs su funkciniu ir struktūriniu centrinių nervų sistemos pažeidimu, kurį sukelia ūmūs ir lėtiniai kraujotakos ir medžiagų apykaitos sutrikimai. Ūminės ligos, kaip hipo- ir hiperglikemijos sukelti encefalopatijos sindromai ir insultai, gerai žinomos, greitai diagnozuojamos ir intensyviai tiriamos. Mažiau žinoma apie lėtai besivystančius ir dėl to sunkiau atpažįstamus diabeto sukeltus pažeidimus centrinėje nervų sistemoje – galvos ir nugaros smegenyse. Kaupiasi duomenys, kad centrinė nervų sistema (CNS) taip pat yra organas-taikinys, kuriame palaipsniui vystosi lėtinės hiperglikemijos ir dėl jos atsiradusių medžiagų apykaitos pokyčių sukelti neurologiniai sutrikimai. Ši santykinai mažai žinoma komplikacija vadinama lėtine diabetine encefalopatija arba „centrinė“ neuropatija, pabrėžiant tai, kad pažeidimas neapsiriboja tik galvos smegenimis, bet gali paliesti ir nugaros smegenis. Jos buvimas įrodomas atliekant elektrofiziologinius tyrimus (prailgėję sukeltųjų potencialų latentiniai periodai) bei neuroradiologiniais tyrimais aptinkant daug dažnesnę ir labiau išreikštą smegenų atrofiją bei periventrikulinius baltosios medžiagos pakitimus.

„Centrinės“ neuropatijos sukeltos CD komplikacijos dažniausiai nesunkios, neturi įtakos kasdieniniam jauno paciento gyvenimui, bet gali labai jį apsunkinti senatvėje, didina ligotumą [7]. Ypač mažai žinoma apie nugaros smegenų pažeidimą, sergant CD, ir jo galimą ryšį su diabetine periferine neuropatija.

DARBO TIKSLAS

Mūsų tyrimo tikslas buvo sukeltųjų somatosensorinių potencialų (SSSP) metodu nustatyti ankstyvą centrinės nervų sistemos pažeidimą neilgos trukmės CD sergantiems asmenims bei paieškoti simptomų ir požymių, kurie sietųsi su šiuo pažeidimu.

PACIENTAI IR TYRIMŲ METODAI

Tiriamųjų grupę sudarė abiejų lyčių ligoniai, sergantys 1 ir 2 tipų cukriniu diabetu iki 5 metų, ir sveiki kontroliniai asmenys. Tiriamieji atrinkti iš Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų stacionaro ir Konsultacijų poliklinikos pacientų.

Visiems pacientams CD diagnozuotas ir jo tipas nustatytas endokrinologų remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos patvirtintais cukrinio diabeto diagnostikos ir klasifikacijos kriterijais [8, 9]. Kontrolinę grupę sudarė sveiki to paties amžiaus ir ūgio asmenys; kontrolinės grupės rinktos atskirai 1 ir 2 tipų CD ligoniams, nes šie pacientai gerokai skiriasi amžiumi, ūgiu ir svoriu.

Siekiant 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 naudoti kaip ankstesniuose mūsų atliktuose DN tyrimuose [10, 11]. Įtraukimo kriterijai pasirinkti remiantis standartizuotomis tarptautinėmis diabetinės neuropatijos tyrimo rekomendacijomis [12].

Visus pacientus ištyrėme neurologiškai naudodami standartinį protokolą, kuriame įvertinome neuropatijos simptomus ir klinikinius požymius, atlikome elektroneurografiją (ENG) ir sukeltųjų somatosensorinių potencialų (SSSP) tyrimus. Neuropatijos požymius nustatėme atlikę objektyvų jutimų, motorikos ir refleksų tyrimą. Vertinome skausmo, švelnaus prisilietimo, vibracijos ir padėties jutimus. Skausmo jutimą tyrėme adatėle, lietimą – vatos kamuoliuku, vibracijos – 128 Hz kamertonu, o padėties – judinant kojos nykščio distalinį sąnarį. Tik tuomet, jei pokyčiai buvo nustatyti abipus ir simetriškai, vertinome, kad pacientui yra neuropatijos požymiai. Neuropatijos požymiai vertinti pagal standartizuotas tarptautines diabetinės neuropatijos tyrimo rekomendacijas [12]. Visi pacientai konsultuoti oftalmologo, ieškant diabetinės retinopatijos požymių. Pagal medicininę dokumentaciją surinkti duomenys apie tiriamųjų sergamumą arterine hipertenzija ir inkstų funkcija, įvertintas bendras šlapimo tyrimas, kreatinino ir šlapalo koncentracija kraujo serume, proteinurija paros šlapime.

Sukeltųjų potencialų ir elektroneurografijos tyrimas

ENG tyrimą atlikome stimuliuojant staibinį (*n.suralis*) ir blauzdinį (*n.tibialis*) nervus. Vertinome atsakų amplitudes (SRVP – suminis raumens veikimo potencialas; JNVP – jutiminio nervo veikimo potencialas), distalinius latentinius periodus (DL) ir nervinio impulso laidumo greičius (NLG). ENG tyrimus atlikome pagal rekomenduojamas metodikas [13–15], kurios buvo patvirtintos Tarptautinės klinikinės neurofiziologijos federacijos (*International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN*) [16]. Detali atlikimo metodika aprašyta ankstesniame straipsnyje [10].

Sukeltuosius somatosensorinius potencialus (SSSP) tyrėme stimuliuojant *n.tibialis* per odą čiurnos srityje. Re-

gistruotas periferinis pikas N22, atspindintis periferinį nervinio impulso plitimo laiką (PLL), ir centrinis kompleksas, P39 - N45 - P60, bei apskaičiuotas centrinis laidumo laikas (CLL). SSSP tyrimas atliktas pagal tarptautines rekomendacijas [17, 18], detalus atlikimas aprašytas ankstesniame straipsnyje [11].

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

Subklinikinę diabetinę simetrinę distalinę neuropatiją (SDSDN) diagnozavome nesant neuropatijos simptomų ir požymių, bet nustačius ENG pokyčius bent dviejuose iš keturių tirtų nervų. Periferinių nervų nervinio impulso laidumo rodiklių (DL ir NLG) bei CLL ir PLL nuokrypiai įvertinti remiantis mūsų kontrolinės grupės asmenų duomenimis, kai patologinis rodiklis buvo laidumo laikas, ilgesnis negu V + 2 SN, ir greitis, mažesnis negu V + 2 SN. *N.suralis* ir *n.tibialis* amplitudės sveikiems asmenims gali būti labai įvairios, todėl naudotasi žinynu, kuriame sukaupiti duomenys atlikus ENG ta pačia kaip mūsų naudojama metodika [15], ir CD studijų tiriant DSDN duomenimis [19].

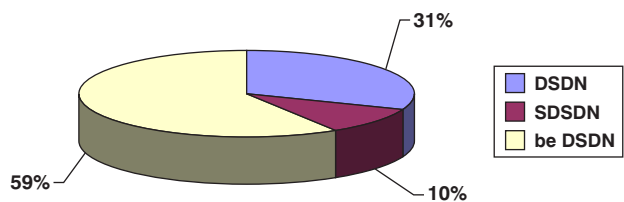
Statistinis rezultatų apdorojimas

Statistinė duomenų analizė atlikta, naudojant kompiuterinę statistinės analizės programą. Apskaičiuotos vidutinės parametrų reikšmės su standartiniais nuokrypiais ($V \pm SN$). Student'o t-testas nepriklausomoms imtims buvo naudotas palyginti tarpgrupinius kontinualinius duomenis. Statistiškai patikimu skirtumu laikytas reikšmingumas $p < 0,05$, tendencija $0,15 > p > 0,05$. ² (*Chi-square*) ir Fišerio (*Fisher exact two-tailed*) testai buvo naudojami hipotezėms patikrinti. Skirtumai tarp grupių įvertinti atliekant vienfaktorinę dispersinę analizę (ANOVA). Pearson'o koreliacijos koeficientas (r) apskaičiuotas vertinant ryšį tarp vibracijos jutimo susilpnėjimo ir CLL prailgėjimo.

REZULTATAI

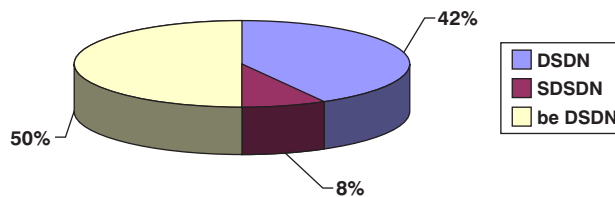
Ištirtas 101 ligonis, sergantis 1 ir 2 tipų CD iki 5 m., bei 90 kontrolinių asmenų. Ligonų amžius buvo nuo 18 iki 59 metų ($V \pm SN$, $42,0 \pm 12,7$ metų). Tarp jų buvo 38 vyrai ir 63 moterys. Vidutinė sirgimo CD trukmė siekė apie 2 metus ($V \pm SN$, $2,3 \pm 1,7$ metų). Kontrolinę grupę, elektrofiziologiniams rodikliams palyginti, sudarė 90 sveikų asmenų nuo 18 iki 59 m. amžiaus, iš jų 40 vyrų ir 50 moterų. Kontrolinių asmenų grupės nesiskyrė nuo tiriamų sergančiųjų 1 ir 2 tipų CD pagal amžių ir ūgį.

Visų kontrolinės grupės asmenų elektrofiziologinių tyrimų rodikliai naudoti apskaičiuojant nervinio impulso lai-



1 pav. Sergančiųjų 1 tipo CD pasiskirstymas pagal DSDN diagnozę.

Paaiškinimai: DSDN – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija; SDDSDN – subklinikinė diabetinė simetrinė distalinė neuropatija, be DSDN – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija nediagnozuota.



2 pav. Sergančiųjų 2 tipo CD pasiskirstymas pagal DSDN diagnozę.

Paaiškinimai: DSDN – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija; SDDSDN – subklinikinė diabetinė simetrinė distalinė neuropatija, be DSDN – diabetinė simetrinė distalinė neuropatija nediagnozuota.

dumo normalius duomenis absoliučiais skaičiais. Vertinti jutiminių ir motorinių nervų distaliniai latentiniai periodai ir nervinio impulso laidumo greičiai. Kadangi pacientai, sergantys 1 ir 2 tipų CD, labai skyrėsi amžiumi, ūgiu ir svoriu (2 tipo CD sergantys ligoniai vyresni, žemesni, sunkesni), atliekant elektrofiziologinių rodiklių palyginamąją analizę, naudotasi kontrolinių asmenų pogrupių 1 ir 2 tipų CD duomenimis atskirai.

Diabetinės simetrinės distalinės neuropatijos diagnozė

Iš visų mūsų ištirtų ligonių, CD jau buvo komplikuoatas DSDN 38 pacientams iš visų tirtųjų. Tai – 37,6%. Pagal ENG tyrimo nuokrypius papildomai 9 ligoniams (8,9%) diagnozuota subklinikinė DSDN. Klinikinės DSDN grupėje abiejų tipų CD sergantiems ligoniams nustatyta tik jutiminė DSDN. Klinikinių motorinių nervų pažeidimo požymių ir simptomų nebuvo, tačiau, atliekant ENG, kai kuriems pacientams motorinių nervų elektrofiziologiniai rodikliai taip pat nustatyti pakitę.

Tarp sergančiųjų 1 tipo CD diabetinė simetrinė distalinė neuropatija diagnozuota 12-kai pacientų, t. y. 30,8% 1 tipo CD tiriamųjų. Dar 4 (10,2%) pacientams pagal ENG nuokrypius nustatėme subklinikinę DSDN. Likę 59% ligonių neturėjo skundų, jų objektyvaus neurologinio ir ENG tyrimo rodikliai buvo normalūs.

Tarp sergančių 2 tipo CD ligonių DSDN diagnozuota 26 tirtiems pacientams, t. y. 42% ligonių; subklinikinė DSDN dar papildomai nustatyta 5 (8%). 31 (50%) mūsų tirtam 2 tipo CD sergančiam pacientui nebuvo klinikinės ir subklinikinės DSDN požymių ir simptomų. Abiejų tipų CD sergančių pacientų pasiskirstymas pagal DSDN diagnozę pateiktas 1 ir 2 pav.

Sukeltųjų somatosensorinių potencialų tyrimas

Ieškant ankstyvų, galimai subklinikinių, centrinės nervų sistemos pažeidimo požymių, palyginome SSSP tyrimo rodiklius visų sergančiųjų 1 ir 2 tipų CD grupių su sveikų kontrolinių asmenų grupių rodikliais. Palyginimo duomenys 1 tipo CD atveju pateikti 1 lentelėje.

Visi elektrofiziologiniai rodikliai, atspindintys tiek periferinį (PLL), tiek centrinių laidumo laiką (CLL), nustatyti statistiškai patikimai ilgesni sergant neilgos trukmės 1 tipo CD, lyginant su kontrolinės grupės asmenų. Tai rodo, kad tiek periferinės, tiek centrinės nervų sistemos struktūros nukenčia jau per pirmuosius 5 metus nuo susirgimo CD pradžios. Platesnis komentaras pateiktas rezultatų aptariame. Analogišką palyginimą atlikome ir tarp 2 tipo CD grupės tiriamųjų. Rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

SSSP metodu nustatytas statistiškai patikimai prailgėjęs tik centrinis nervinio impulso plitimo laikas sergant neilgos trukmės 2 tipo CD, liekant PLL nepakitusiam visoje 2 tipo CD grupėje. Gauti rezultatai skyrėsi nuo 1 tipo CD sergančių pacientų duomenų, nustatytas prailgėjęs tiek PLL, tiek CLL.

Siekdami nustatyti, kaip dažnai būtų įmanoma diagnozuoti CNS pažeidimą SSSP metodu ir kokia yra SSSP tyrimo vertė, lyginant su įprastiniu ENG tyrimu, atliekamu patvirtinant periferinės nervų sistemos pažeidimą, įvertinome SSSP rodiklius absoliučiais skaičiais lyginant su kontrolinės grupės asmenų rodikliais.

Tarp sergančiųjų 1 tipo CD piko N22 latentinis periodas, ilgesnis negu kontrolinių asmenų V + 1 SN, nustatytas 17-kai ligonių (43,6% visų sergančiųjų 1 tipo CD); o ilgesnis negu V + 2 SN – 7 (17,9% visų sergančiųjų 1 tipo CD). 4-iems iš jų nenustatyta klinikinių DSDN požymių, o ENG tyrimas buvo be nuokrypių, taigi šių pacientų atveju SSSP

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

	Sergantieji CD (n = 39)	Kontroliniai asmenys (n = 55)	P reikšmė
N22 (V ± SN)	24,90 ± 2,80 ms	22,99 ± 1,60 ms	0,00001*
P39 (V ± SN)	41,56 ± 3,60 ms	39,13 ± 2,47 ms	0,00001*
N22 – P39 (V ± SN)	16,66 ± 1,60 ms	16,14 ± 1,50 ms	0,009*

Paaiškinimai: rezultatai pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis (V ± SN); n – tiriamųjų skaičius; *statistiškai patikima; N22 – pikas, kylantis nerviniam impulsui pasiekus nugaros smegenis; P39 – pirmas žievinis pikas; N22 – P39 – intervalas, atspindintis centrinių laidumo laiką.

2 lentelė. Sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu ir sveikų kontrolinių asmenų SSSP tyrimo duomenų palyginimas.

	Sergantieji CD (n = 62)	Kontroliniai asmenys (n = 35)	P reikšmė
N22 (V ± SN)	23,94 ± 2,36 ms	23,39 ± 1,88 ms	0,096
P39 (V ± SN)	40,98 ± 4,35 ms	39,74 ± 2,36 ms	0,03*
N22 – P39 (V ± SN)	17,20 ± 2,14 ms	16,34 ± 1,29 ms	0,0025*

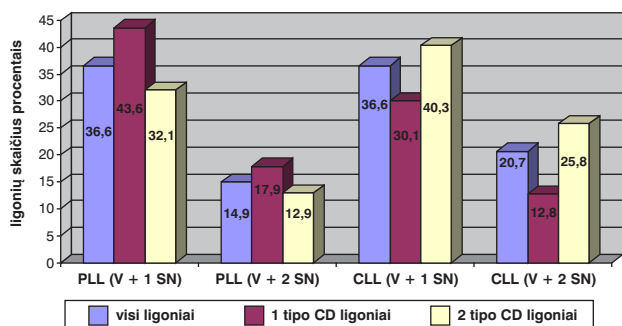
Paiškinimai: rezultatai pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis (V ± SN); n – tiriamųjų skaičius; *statistiškai patikima; N22 – pikas, kylantis nerviniam impulsui pasiekus nugaros smegenis; P39 – pirmas žievinis pikas; N22 – P39 – intervalas, atspindintis centrinį laidumo laiką.

tyrimas duotų papildomos informacijos apie periferinės nervų sistemos pažeidimą.

Intervalas N22 – P39, atspindintis CLL, nustatytas prailgėjęs daugiau negu V + 1 SN 12-kai tirtų 1 tipo CD ligonių (30,1%), o ilgesnis negu V + 2 SN – 5 (12,8%). Iš jų 2 (5,1%) ligoniams visi periferinio nervinio impulso laidumo rodikliai buvo normalūs (ENG duomenys ir N22 latentinis periodas), vienam iš jų diagnozuota kliniškai periferinė DSDN, kitam pacientui jokių klinikinų simptomų nebuvo. Taigi net trečdaliui pacientų, neilgai sergančių 1 tipo CD, jau galima aptikti CNS pažeidimo požymių atliekant SSSP tyrimą, net 12,8% jie neabejotini.

Tarp sergančiųjų 2 tipo CD N22 nustatytas prailgėjęs daugiau negu V + 1 SN, lyginant su kontroline 20 ligonių grupe (32,1% tirtų 2 tipo CD sergančių asmenų), o ilgesnis negu V + 2 SN – 8 (12,9%). 3 iš jų nebuvo diagnozuota DSDN, remiantis klinikiniais kriterijais, o ENG tyrime neaptikta esminių nuokrypių.

CLL (intervalas N22 – P39) nustatytas ilgesnis negu V + 1 SN 25 asmenims (40,3%) tarp sergančiųjų 2 tipo CD, negu V + 2 SN – 16 (25,8%). 6-iems jų, arba 9,7% visų tirtų 2 tipo CD ligonių, PLL buvo be nuokrypių (N22 kilimo laikas neviršijo V + 1 SN kontrolinių asmenų), o dviem asmenims nebuvo kliniškai nustatyta DSDN ir ENG taip pat buvo normali. Dar 3 asmenims su CLL prailgėjimu daugiau negu V + 1 SN, PLL buvo normalus, du iš jų sirgo DSDN, vienas – ne. Taigi, sergant 2 tipo CD, esminis CLL prailgėjimas nustatomas jau anksti ligos eigoje net ketvirtadaliui asmenų, o kai kuriems jis gali būti vienintelis pataloginis radinys, tiriant laidumą somatosensoriniais takais.



3 pav. Sergančiųjų cukriniu diabetu dalis, kuriems SSSP metodu nustatyti prailgėję periferinis ir centrinis laidumo laikai.

Paiškinimai: PLL – periferinis laidumo laikas (piko N22 kilimo laikas), CLL – centrinis laidumo laikas (intervalas N22 – P39); V – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis.

Tarp visų sergančiųjų CD N22 nustatytas prailgėjęs daugiau negu V + 1 SN 37 asmenims, o daugiau negu V + 2 SN – 15-kai, iš jų 7 – be kitų DSDN simptomų ar požymių. Taigi, atlikus SSSP tyrimą, papildomai dar 6,9% pacientų būtų galima patvirtinti subklinikinį periferinės nervų sistemos pažeidimą.

CLL, prailgėjęs daugiau negu V + 1 SN, nustatytas 37 ligoniams, o daugiau negu V + 2 SN – 21. Duomenys procentais pateikti 3 pav.

Grafike matoma, kad net ir anksti CD eigoje nustatomi SSSP pakitimai, vertinant nervinio impulso plitimo greitį tiek periferinėse, tiek centrinėse nervų sistemos dalyse. Taip pat matomi skirtumai tarp tipų: sergant 1 tipo CD, didesnei daliai pacientų yra sulėtėjęs PLL, tuo tarpu sergant 2 tipo CD, jau didesniai 2 tipo CD ligonių procentui nustatomas reikšmingas CLL sulėtėjimas.

Mes nustatėme reikšmingą (V + 2 SN) CLL prailgėjimą 20,7% mūsų tirtų pacientų, kurie CD sirgo iki 5 m. 3 ligoniams nebuvo diagnozuota DSDN ir nenustatyta kitų elektrofiziologinių nuokrypių, tiek atliekant ENG tyrimą, tiek įvertinus SSSP tyrimo metu periferinį laidumo laiką. Tarp mūsų tirtų trumpai sergančių ligonių tai sudarė 2,9%. Palyginimas su kitų atliktų tyrimų duomenimis pateikiamas rezultatų aptarime.

Įvertinus visus mūsų gautus duomenis, galima daryti išvadą, kad, sergant abiejų tipų CD, visgi yra asmenų, kuriems net anksti ligos eigoje jautriais elektrofiziologiniais tyrimais galima diagnozuoti centrinės nervų sistemos pažeidimą kaip vienintelę cukraligės komplikaciją nervų sistemoje.

Klinikinių ir ENG duomenų skirtumų elektrofiziologinėse grupėse analizė

Nustatę, kad CLL prailgėja sergant CD net santykinai neilgai, toliau tyrėme, kokios klinikinės būklės siejasi su CNS pažeidimu, taip pat ieškojome simptomų, susijusių su CLL prailgėjimu, kurie padėtų atpažinti ar bent įtarti nugaros smegenų pažeidimą. Nustatę atvejus, kai prailgėjęs CLL buvo vienintelis diabetinio nervų sistemos pažeidimo požymis, aiškinomės, kas galėtų turėti įtakos skirtingų nervų sistemos dalių – periferinės ir centrinės – pažeidimui. Kadangi mūsų tikslas buvo klinikinių duomenų skirtumų analizė, sudarėme tiriamąsias grupes, remdamiesi SSSP tyrimo rezultatais, sugrupuodami matavimų duomenis pagal PLL ir CLL pataloginius nuokrypius. Periferinis ir centrinis laidumo laikai laikyti patalogiškai prailgėję, jei buvo ilgesni negu V + 2 SN kontrolinės grupės. Atsižvelgiant į PLL ir CLL nuokrypius, sudarytos 4 elektrofiziologinės grupės:

1) be pakitimų periferiniuose ir centriniuose somato-sensoriniuose laiduose (PLL ir CLL normalūs) – toliau žymima C(-) P(-);

2) grupė, kurioje nustatomas prailgėjęs PLL, o CLL yra normos ribose; šioje grupėje elektrofiziologiniai pakitimai turėtų atitikti natūralią įsivaizduojamą DSDN eigą, kai pažeidžiamos tik periferinės nervų sistemos struktūros, toliau žymima C(-) P(+), o komentuojant vadinama „tipinė“;

3) grupė, kai nustatomas prailgėjęs ir PLL, ir CLL, t. y. elektrofiziologiškai pažeidimas nustatomas ir PNS, ir CNS struktūrose – C(+) P(+);

4) grupė, kai, nesant PLL pakitimų, jau nustatomi CLL pakitimai – C(+) P(-), komentuojant vadinama „paradoksinė“ grupė, nes, pagal tradicinį diabetinio nervų sistemos pažeidimo modelį, tokių atvejų iš viso neturėtų būti.

Atlikus paskirstymą pagal elektrofiziologines grupes, daugiausia atvejų buvo grupėje, kur tiek PLL, tiek CLL išliko normos ribose, o mažiausia – grupėje, kur nustatyti elektrofiziologiniai pakitimai periferinės ir centrinės nervų sistemos dalyse kartu. Tai paaiškinama trumpa CD trukme tarp mūsų tirtų ligonių, nes CD trukmė yra vienas iš esminių rizikos veiksnių, vystantis jo komplikacijoms. Į „tipinę“ ir „paradoksinę“ grupes pateko panašus atvejų skaičius (atitinkamai 23 ir 21).

Išskyrus šias 4 elektrofiziologines grupes, mes tikrinome, ar yra skirtumų tarp grupių pagal amžių, ūgį, svorį, CD trukmę ir gliukoto hemoglobino kiekį, siekdami įvertinti šių veiksnių įtaką klinikiniam simptomams. Šiuo tikslu atlikome vienfaktorinę dispersinę analizę (ANOVA). Jos rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

Atlikus vienfaktorinę dispersinę analizę, nustatyta, kad elektrofiziologinėse grupėse yra skirtumų pagal amžių, ūgį ir svorį, bet nėra skirtumų pagal CD trukmę ir gliukoto hemoglobino kiekį. Todėl tiek CD kontrolės lygmuo, tiek CD trukmė nėra esminiai veiksniai, lemiantys skirtingų nervų sistemos elektrofiziologinių pažeidimo tipų atsiradimą, bent jau sergant neilgos trukmės CD.

Tolesnei analizei pasirinkome C(-) P(+) ir C(+) P(-) grupes („tipinę“ ir „paradoksinę“), nes jos atitinka iš esmės

skirtingus elektrofiziologinius nervų sistemos pažeidimo tipus: pirmu atveju labai sulėtėjęs nervinis laidumas periferinėse nervų sistemos struktūrose (daugiau negu V + 2 SN kontrolinių asmenų), antru – centrinės. Mus domina šių grupių klinikiniai skirtumai. Grupės C(+) P(+) duomenys neanalizuoti, nes neaišku, kurios nervų sistemos dalies – centrinės ar periferinės – pažeidimas vystėsi anksčiau, C(-) P(-) grupėje iš viso esminių elektrofiziologinių nuokrypių dar nenustatyta.

Aiškinomės, kokie iš mūsų tirtų veiksnių susiję su šių skirtingo tipo pažeidimų atsiradimu. Palyginus tarpusavyje šias grupes, naudojant dvipusį Student'o t-testą, nustatyta, kad C(+) P(-) grupės rezultatai yra gauti tiriant vyresnius ($p = 0,0001$) ir žemesnius ($p = 0,0002$) už C(-) P(+) grupės asmenis. Jie buvo vidutiniškai 10 cm žemesni ir net 14 m. vyresni už „tipinės“ C(-) P(+) grupės ligonius. Pagal svorį šios grupės nesiskyrė ($p = 0,231$). Palyginus su kitomis grupėmis, tiriamieji, kuriems nustatytas prailgėjęs CLL, o PLL liko normalus, buvo vidutiniškai apie 10 m. vyresni už kitų grupių asmenis.

Toliau ieškojome „paradoksinės“ grupės simptomų ir požymių skirtumų nuo „tipinės“. Naudodami Fišerio testą, palyginome tirtų diabetinės neuropatijos simptomų ir požymių skirtumus abiejose tiriamose grupėse. Neurologinių simptomų ir požymių pasiskirstymas visose elektrofiziologinėse grupėse bei skirtumų įvertinimas tarp „tipinės“ ir „paradoksinės“ grupių pateiktas 4 lentelėje.

Tiriamosios „tipinės“ ir „paradoksinės“ grupės nesiskyrė nusiskundimų buvimu, jutimų sutrikimų pobūdžiu. Nustatytas statistiškai patikimas skirtumas tarp šių grupių tik pagal Achilo refleksų buvimą: grupėje, kurioje pirmiausia nukenčia CLL išliekant normaliam PLL, Achilo refleksai dažniau išgaunami, negu grupėje, kur nustatytas prailgėjęs PLL ($p = 0,025$).

Toliau ieškojome, kurios klinikinės būklės ir sindromai skiriasi skirtingose elektrofiziologinėse grupėse. Vertinome klinikinio DSDN sindromo, diabetinės nefropatijos ir retinopatijos bei arterinės hipertenzijos buvimą, taip pat pasiskirstymą pagal CD tipus. Skirtumus tipinėje ir paradoksinėje grupėse įvertinome naudodami Fišerio testą.

3 lentelė. Antropometrinių duomenų ir CD trukmės bei gliukoto hemoglobino kiekio palyginimas elektrofiziologinėse grupėse.

Veiksniai	C(-) P(-) n = 151	C(-) P(+) n = 23	C(+) P(+) n = 7	C(+) P(-) n = 21
Amžius (m.)	41,8 ± 12,6	36,7 ± 13,8	38,9 ± 13,6	50,4 ± 5,3
ANOVA rezultatai	F = 4,8; p = 0,003*			
Ūgis (cm)	165,3 ± 9,2	182,7 ± 6,5	182,1 ± 6,2	173,5 ± 8,5
ANOVA rezultatai	F = 34,4; p = 0,001*			
Svoris (kg)	76,0 ± 14,9	82,0 ± 13,5	89,3 ± 10,1	87,5 ± 16,5
ANOVA rezultatai	F = 5,6; p = 0,001*			
CD trukmė (m.)	2,1 ± 1,6	2,7 ± 2,0	2,3 ± 1,9	2,8 ± 1,8
ANOVA rezultatai	F = 1,4; p = 0,243			
Hb A1c (%)	8,7 ± 2,6	9,4 ± 2,2	9,4 ± 1,9	8,9 ± 2,0
ANOVA rezultatai	F = 0,6; p = 0,637			

Paaiškinimai: rezultatai pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis; p – patikimumas; *statistiškai patikima; F – suminis efektas, HbA1c – gliukotas hemoglobinas.

4 lentelė. Neurologinių simptomų ir požymių pasiskirstymas ir palyginimas elektrofiziologinėse grupėse.

Simptomai ir požymiai	C(-) P(-) n = 151	C(-) P(+) n = 23	C(+) P(+) n = 7	C(+) P(-) n = 21	P reikšmė C(-) P(+) lyginant su C(+) P(-)
Skausmo jautimas: norma sumažėjęs	122 29	15 8	5 2	12 9	0,758
Paviršinio lietimo jautimas: norma sumažėjęs	129 22	16 7	6 1	11 10	0,365
Padėties jautimas: jaučia ne	121 30	15 8	3 4	11 10	0,541
Vibracijos jautimas: norma sumažėjęs	78 73	6 17	2 5	2 19	0,245
Achilo refleksai: yra nėra	132 19	12 11	2 5	18 3	0,025*
Nusiskundimai: yra nėra	42 109	8 15	1 6	11 10	0,361

Paaškinimai: *statistiškai patikima; n – atvejų skaičius.

5 lentelė. Klinikinių sindromų pasiskirstymas elektrofiziologinėse grupėse.

Simptomai ir požymiai	C(-) P(-) (n = 151)	C(-) P(+) (n = 23)	C(+) P(+) (n = 7)	C(+) P(-) (n = 21)	P reikšmė C(-) P(+) lyginant su C(+) P(-)
Klinikinė DSDN: yra ne	44 107	11 12	5 2	16 5	0,07
Arterinė hipertenzija: yra ne	80 71	6 17	4 3	16 5	0,002*
Retinopatija: yra ne	54 97	8 15	3 4	13 8	0,130
Nefropatija: yra ne	16 135	4 19	2 5	6 15	0,480
CD tipai: 1 2	59 92	14 9	3 4	2 19	0,0005*

Paaškinimai: *statistiškai patikima; n – atvejų skaičius.

Duomenų pasiskirstymas ir skirtumų tarp „tipinės“ ir „paradoksinės“ grupių palyginimas pateikiamas 5 lentelėje.

„Tipinės“ ir „paradoksinės“ eigos elektrofiziologinės grupės nesiskyrė pagal diabetinės nefropatijos ir retinopatijos buvimą bei pagal patvirtintus kriterijus nustatytos klinikinės DSDN buvimą. „Paradoksinėje“ elektrofiziologinėje grupėje vyravo 2 tipo CD ligoniniai (nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas, $p = 0,0005$), kurie taip pat dažniau sirgo ir arterine hipertenzija ($p = 0,002$). Taigi, mūsų duomenimis, „paradoksinis“ elektrofiziologinio pažeidimo tipas nustatytas daliai 2 tipo CD sergančių pacientų, kurie buvo vyresni už tipinės DSDN eigos grupės pacientus ir dažniau sirgo arterine hipertenzija. Pagal klininius DSDN požymius šios grupės nesiskyrė, bet „paradoksinės“ eigos grupėje Achilo refleksai dažniau buvo nepakitę.

Kadangi grupės nesiskyrė pagal kliniškai nustatomas DSDN buvimą, tačiau „paradoksinėje“ grupėje PLL liko normalus, mes tikrinome hipotezę, kad kai kurie kliniki-

niai DSDN simptomai ir požymiai, tradiciškai priskiriami periferinių nervų pažeidimui, yra susiję su nugaros smegenų pažeidimu. Pirmiausia ieškojome skirtumų tarp įprastinės ENG metodu nustatomų elektrofiziologinių rodiklių, tikslindamiesi, ar įmanoma DSDN simptomus „paradoksinėje“ grupėje paaiškinti periferinių nervų distalinių segmentų pažeidimu. ENG rodiklių palyginimas analizuojamos grupėse pateiktas 6 lentelėje, ieškant tarpgrupinių skirtumų atlikta vienfaktorinė dispersinė analizė (ANOVA).

Vienfaktorinės dispersinės analizės metodu nustatyta, kad yra statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių vertinant JNVP, NLG (s) ir NLG (m). Toliau lyginome mus dominančias „tipinės“ ir „paradoksinės“ eigos grupes tarpusavyje. Palyginimui naudojome dvipusį Student'o t-testą. Jo rezultatai:

JNVP	$p = 0,284$	(statistiškai nereikšminga)
NLG (s)	$p = 0,712$	(statistiškai nereikšminga)
NLG (m)	$p = 0,05$	(statistiškai reikšminga)

6 lentelė. Elektroneurografijos metodu nustatytų rodiklių palyginimas elektrofiziologinėse grupėse.

ENG rodikliai	C(-) P(-) n = 151	C(-) P(+) n = 23	C(+) P(+) n = 7	C(+) P(-) n = 21
JNVP (V)	15,3 ± 8,7	11,1 ± 4,9	13,2 ± 6,7	9,4 ± 5,4
ANOVA rezultatai	F = 4,6; p = 0,004*			
DL (s)	3,1 ± 0,7	3,4 ± 0,8	3,6 ± 0,6	3,1 ± 1,1
ANOVA rezultatai	F = 2,5; p = 0,063			
NLG (s)	43,9 ± 9,8	38,7 ± 9,7	39,2 ± 5,9	37,4 ± 13,4
ANOVA rezultatai	F = 4,1; p = 0,008*			
SRVP (mV)	10,9 ± 4,6	10,2 ± 4,2	9,7 ± 3,7	9,5 ± 3,7
ANOVA rezultatai	F = 0,8; p = 0,771			
DL (m)	4,0 ± 0,7	4,4 ± 0,9	4,5 ± 1,2	4,0 ± 0,7
ANOVA rezultatai	F = 2,3; p = 0,079			
NLG (m)	45,9 ± 4,8	40,7 ± 3,3	38,8 ± 1,8	42,9 ± 4,0
	F = 14,7; p = 0,000000*			

Paaiškinimai: *statistiškai patikima; n – atvejų skaičius, F – suminis efektas; JNVP – jutiminio nervo veikimo potencialas; SRVP – suminis raumens veikimo potencialas; DL – distalinis latentinis periodas, s – sensorinio nervo, m – motorinio nervo; NLG – nervinio laidumo greitis, s – sensoriniu nervu, m – motoriniu nervu.

Nervinis laidumas motoriniu nervu statistiškai patikimai buvo blogesnis „tipinėje“ grupėje, bet klinikinių motorinių nervų pažeidimo simptomų nekonstatuota nė vienam mūsų tirtam pacientui, todėl NLG (m) toliau neanalizuotas, nes jis neturėjo įtakos klinikinės DSDN diagnozei, be to, buvo blogesnis tipiškos elektrofiziologinės eigos grupėje, kur stebimas ankstesnis periferinės nervų sistemos struktūrų pažeidimas. Tuo tarpu statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvimas, lyginant jutiminių nervų ENG tyrimo duomenis (JNVP ir NLG (s)) lyg ir leistų teigti, kad ir „paradoksinėje“ grupėje yra elektrofiziologinių pakitimų periferiniuose nervuose, kurie paaiškintų, kodėl, esant normaliam PLL, diagnozuojama DSDN.

„Paradoksinės“ elektrofiziologinės grupės duomenų analizė

Tikrindami hipotezę apie kai kurių DSDN simptomų gali- mai ne periferinę kilmę, mes apskaičiavome, kad keliais atvejais pasitaikė jutiminės ENG dydžių esminiai nuokrypiai, kuriais ir būtų galima paaiškinti neuropatijos simptomų atsiradimą „paradoksinėje“ grupėje. Išanalizavus duomenis, nustatyta, kad net 11 atvejų (52,4%) jokių ENG pokyčių jutiminiuose nervuose nebuvo net pačiuose distaliniuose segmentuose, kuriuos atspindi DL (s), 10 atvejų nustatyti pakitimai periferiniuose juntamuosiuose nervuose. Taigi bent pusė atvejų jokių elektrofiziologinių periferinės nervų sistemos pažeidimo požymių nebuvo. Kadangi pagal klinikinės DSDN dažnį „tipinė“ ir „paradoksinė“ grupės nesiskyrė, išanalizavome DSDN simptomus ir požymius „paradoksinėje“ grupėje, siekdami išsiaiškinti, kokie klinikiniai simptomai, pastebimi „paradoksinėje“ grupėje, lemia DSDN diagnozės nustatymą, lyginant su simptomais ir / ar požymiais grupėje be DSDN (pagal patvirtintus kriterijus, kuriais mes taip pat vadovavomės šiame darbe, vieno nuokrypio klinicinei DSDN diagnozei nustatyti ne-

pakanka). Tuo tikslu padalijome šią grupę pagal DSDN buvimą į du pogrupius ir lyginome neuropatinių požymių ir simptomų pasiskirstymą juose. Analizei panaudojome 2 × 2 lentelės modelį bei pritaikėme Fišerio testą. Gauti rezultatai (pogrupis su DSDN lyginant su pogrupiu be DSDN):

- 1) Skundai: p = 0,624 (statistiškai nereikšminga)
- 2) Skausmo jutimas: p = 0,338 (statistiškai nereikšminga)
- 3) Paviršinio
lietimo jutimas: p = 0,311 (statistiškai nereikšminga)
- 4) Padėties jutimas: p = 0,035 (statistiškai reikšminga)
- 5) Vibracijos jutimas: p = 0,035 (statistiškai reikšminga)
- 6) Achilo refleksai: p = 0,549 (statistiškai nereikšminga)

Lyginant paradoksinės elektrofiziologinės grupės pogrupius, nustatytas statistiškai patikimas giliųjų jutimų (padėties ir vibracijos) sumažėjimo ryšys su klinikiniu DSDN buvimu (p = 0,035 abiem atvejais). Tuo tarpu nusiskundimai, skausmo jutimas, paviršinio lietimo jutimas bei Achilo refleksai pogrupiuose nesiskyrė. Šie skirtumai leidžia teigti, kad lemiami klinikiniai radiniai, kuriais remiantis nustatyta DSDN diagnozė šioje grupėje, buvo vibracijos ir padėties jutimų sutrikimas. Šių jutimo tipų sutrikimų negalima paaiškinti ENG pokyčiais, nustatoma tiriant juntamuosius odos nervus (*n.suralis*; rodikliai – NLG (s), JNVP), bet būtent vibracijos ir padėties jutimo impulsai plinta užpakaliniais nugaros smegenų šulais, nervinį laidumą kuriuose atspindi SSSP metodu nustatomas CLL, labai pakitęs „paradoksinėje“ elektrofiziologinėje grupėje. Taigi net ir tais atvejais, kai ENG nustatyti pakitimai, tiriant paviršinius juntamuosius nervus, jie nepaaiškina neuropatinių simptomų tipo šioje grupėje. Šie mūsų duomenys leidžia teigti, kad klinikinių požymių, kurie priskiriami DSDN, atsiradimas „paradoksinėje“ elektrofiziologinėje grupėje priklauso ne nuo periferinės, bet nuo centrinės nervų sistemos struktūrų pažeidimo.

7 lentelė. Arterinės hipertenzijos ryšys su skirtingu elektrofiziologinio pažeidimo tipu 1 ir 2 tipų CD atvejais.

	1 tipo CD		2 tipo CD	
	C(-) P(+)	C(+) P(-)	C(-) P(+)	C(+) P(-)
Arterinė hipertenzija – yra	1	0	5	16
Arterinė hipertenzija – nėra	13	2	4	3
P reikšmė	1,0 sn		0,165 sn	

Paaškinimai: sn – statistiškai nereikšminga.

8 lentelė. Amžiaus ryšys su skirtingu pažeidimo tipu 1 ir 2 tipų CD atveju.

	C(-) P(+)	C(+) P(-)	P reikšmė
1 CD tipas (n = 16)	44,0 ± 8,20 (n = 14)	46,0 ± 15,60 (n = 2)	0,772 sn
2 CD tipas (n = 28)	50,4 ± 8,16 (n = 9)	50,8 ± 3,92 (n = 19)	0,861 sn

Paaškinimai: amžius pateikiamas metais ± standartinis nuokrypis; n – atvejų skaičius, sn – statistiškai nereikšminga.

Kadangi „paradoksinės“ grupės matavimų duomenys buvo gauti tiriant vyresnius už „tipinės“ grupės asmenis, be to, jie dažniau sirgo arterine hipertenzija, tikslinome, ar šių skirtumų negalima paaiškinti amžiaus pakitimais, galbūt yra ir arterinės hipertenzijos įtaka. Nagrinėjome abiejų CD tipų atvejus atskirai, nes abiejų tipų tiriamųjų amžius skyrėsi. Arterinės hipertenzijos buvimo ryšiui su skirtingais elektrofiziologiniais tipais patikrinti naudojome Fišerio testą. Rezultatai pateikti 7 lentelėje.

Abiejų tipų atvejais arterinės hipertenzijos ryšio su paradoksinio elektrofiziologinio pažeidimo tipo išsivystymu nenustatyta, todėl arterinės hipertenzijos dažnesnis buvimas „paradoksinėje“ elektrofiziologinėje grupėje nesusijęs su centrinių nervų sistemos struktūrų pažeidimo išsivystymu.

Amžiaus skirtumams abiejų CD tipų skirtingose elektrofiziologinėse grupėse įvertinti naudojome Student'o t-testą. Rezultatai pateikiami 8 lentelėje.

Amžiaus skirtumų tarp elektrofiziologinių grupių nenustatyta abiejų CD tipų atvejais. Įvertinus atliktus palyginimus, galima teigti, kad skirtingų elektrofiziologinių pažeidimų tipams išsivystyti nei amžius, nei hipertenzija įtakos neturi, tai priklauso tik nuo paties CD sukeltų pokyčių.

Padėties ir vibracijos jutimo įvertinimas pacientams su prailgėjusiu CLL

Nustatę, kad „paradoksinėje“ elektrofiziologinėje grupėje giliųjų jutimų sutrikimas lemia DSDN diagnozę, ir jų sutri-

kimų nepavyksta paaiškinti periferinės nervų sistemos struktūrų pažeidimu, mes suformulavome hipotezę, kad visiems CD sergantiesiems, kuriems prailgėja CLL, sutrinka giliaji jutimai, t. y. jie blogiau jaučia vibraciją ir padėtį, negu pacientai, kuriems CLL normalus.

Kadangi atvejų, kai CLL prailgėjęs daugiau negu V + 2 SN, yra santykinai nedaug (tiriami neilgai CD sergantys pacientai), tai šiai hipotezei patikrinti grupuodami padalijome į pogrupius pagal CLL medianą ir tyrėme abu CD tipus atskirai, nes „paradoksinėje“ grupėje vyravo 2 tipo CD pacientai. Neaišku, ar su CLL prailgėjimu susijęs vibracijos ir padėties jutimo sutrikimas tik 2 tipo CD fenomenas ar tai taip pat pasitaiko ir 1 tipo CD pacientams. Padėties jutimas klinikinio tyrimo metu vertintas dvejopai: jaučia ar ne, todėl panaudojome 2 × 2 lentelės modelį ir ² kriterijų. Gauti rezultatai pateikti 9 lentelėje.

1 tipo CD grupėje padėties jutimo ryšio su CLL prailgėjimu nenustatyta, tuo tarpu 2 tipo CD grupėje nustatyta tendencija (p < 0,15): prailgėjusio CLL grupėje padėties jutimas turi tendenciją blogėti.

Vibracijos jutimas buvo vertintas naudojant kalibruotą kamertoną su skale, padalinta į 8 padalus. Suvirpinus kamertoną, skalės išsiskiria, vibracijai mažėjant – susilieja. Padala, ties kuria tiriamasis nustoja jausti vibraciją, ir yra vibracijos jutimo slenkstis, kuo skaičius didesnis, tuo pacientas vibraciją jaučia geriau. Toks tyrimas leidžia palyginti vibracijos jutimą pagal jo skaitinę reikšmę, todėl jo skirtumams įvertinti grupėse naudojome Student'o t-testą. Rezultatai pateikiami 10 lentelėje.

9 lentelė. Padėties jutimo priklausomybė nuo CLL prailgėjimo.

Padėties jutimas	1 tipas CD (n = 78)		2 tipas CD (n = 124)	
	CLL < mediana (n = 40)	CLL > mediana (n = 38)	CLL < mediana (n = 64)	CLL > mediana (n = 60)
jaučia	23	24	48	36
ne	17	14	16	24
P reikšmė	0,610		0,074	

Paaškinimai: nurodytas p, gautas atliekant ² testą; n – atvejų skaičius.

10 lentelė. Vibracijos jutimo priklausomybė nuo CLL prailgėjimo.

CD tipai	CLL < mediana	CLL > mediana	P reikšmė
1 tipo CD	6,5 ± 1,6 (n = 40)	6,5 ± 1,9 (n = 38)	0,899
2 tipo CD	6,0 ± 1,4 (n = 64)	5,2 ± 1,6 (n = 60)	0,004*

Paaškinimai: rezultatai pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis; *statistiškai patikima; n – atvejų skaičius.

1 tipo CD atveju statistiškai patikimo skirtumo, vertinant vibracijos jutimą, geresnio ir blogesnio CLL grupėse nenustatyta. Tuo tarpu 2 tipo CD atveju nustatytas statistiškai patikimas skirtumas tarp grupių, prailgėjusio CLL grupėje vibracijos jutimas sumažėjęs.

Kadangi 2 tipo CD atveju patvirtinome, kad prailgėjusio CLL grupėje tiriamieji blogiau jaučia vibraciją, įvertinome vibracijos jutimo koreliaciją su CLL ilgėjimu. Apskaičiavome Pearson'o koreliacijos koeficientus visoms 4 diagnostinėms grupėms atskirai. Gauti rezultatai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė. CLL koreliacija su vibracijos jutimu abiejų tipų CD atvejais.

CLL / vibracija	CLL < mediana	CLL > mediana
1 tipo CD	-0,00 (n = 40)	-0,2 (n = 38)
2 tipo CD	-0,26* (n = 64)	-0,41* (n = 60)

Paaškinimai: *statistiškai patikima esant $p < 0,05$; n – atvejų skaičius.

1 tipo CD atveju nenustatyta koreliacijos tarp vibracijos jutimo ir CLL nei ilgesnio, nei trumpesnio CLL grupėse. 2 tipo CD atveju nustatyta statistiškai patikima silpna koreliacija tarp vibracijos jutimo sumažėjimo ir CLL prailgėjimo ilgesnio CLL grupėje, tuo tarpu grupėje su trumpesniu CLL koreliacijos nebuvo.

Tokie mūsų duomenys leidžia teigti, kad, sergant 2 tipo CD, esant prailgėjusiam CLL, blogiau jaučiama vibracija ir galimai padėtis (tendencija, $p = 0,074$), bei vibracijos jutimo pablogėjimas koreliuoja su CLL ilgėjimu. Vibracijos jutimui turi įtaką amžius, bet visų pirma mūsų tiriamieji nebuvo pagyvenę žmonės (amžius iki 60 m.), be to, Student'o t-testu patikrinus, ar yra amžiaus skirtumas tarp ilgesnio ir trumpesnio CLL grupių, jo nenustatyta ($49,4 \pm 5,9$ m. CLL < mediana grupėje ir $50,5 \pm 5,3$ m. CLL > mediana grupėje, $p = 4436$). Taigi vibracijos jutimo susilpnėjimo ilgesnio CLL grupėje negalima paaiškinti amžiaus įtaka.

APTARIMAS

Nuomonė, kad tipišką nervų sistemos pažeidimo sindromas, sergant CD, yra polineuropatija, dažnai lydima autonominės neuropatijos požymių, vyrauja diabeto ir jo komplikacijų tyrimo ir gydymo rekomendacijose. Manoma, kad lėtinis diabetinis galvos ir ypač nugaros smegenų pažeidimas labai reti, vystosi tik pažengus ligai, nesukelia svarbių

paciento sveikatos pokyčių, kurie būtų pavojingi jo gyvybei ar turėtų įtakos gyvenimo kokybei. Atlikę SSSP tyrimą, mes nustatėme neabejotinai elektrofiziologinius CNS pažeidimo požymius 20,7% ligonių, 1 tipo CD sergančių asmenų – 12,8% ir 25,8% – 2 tipo CD sergančių asmenų, o galimus 30,1% – tarp 1 tipo CD ligonių ir 40,3% – tarp 2 tipo CD ligonių. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad visi mūsų tirti ligoniai CD sirgo neilgai, todėl vargu ar nuomonė, kad lėtinis diabetinis nugaros smegenų pažeidimas retas, teisinga. Tik jis neatpažįstamas, nes sunku atskirti, kurie klinikiniai simptomai ir sindromai susiję su periferine DSDN, o kurie – su lėtiniu nugaros smegenų pažeidimu. Galimų palyginti Vakarų šalių autorių atliktų tyrimų nėra daug. Didesnėje dalyje atliktų studijų tirti gana ilgai CD sergantys asmenys, kai kuriose dalis pacientų buvo labai pagyvenę 2 tipo CD sergantys asmenys [20], kai visada iškyla klausimas, kiek nustatyti subtilūs elektrofiziologiniai pokyčiai susiję su pačiu senėjimo procesu, o kiek – su liga. Mūsų tirtų ligonių amžiaus apribojimas 60 m. leidžia manyti, kad mūsų nustatyti pakitimai, net sergant 2 tipo CD, siejasi ne su amžiumi. Literatūros duomenimis, SSSP komponentų latentinių periodų prailgėjimas pasitaiko iki 56,7% sergant CD ir dažniau, esant 2 tipo CD, ypač jei ligos trukmė yra daugiau kaip 5 metai [20, 21, 22, 23, 24, 25]. Dažniausiai tirti pacientai, kurie sirgo CD 10 ir daugiau metų [20, 21, 22, 25]. 10 sirgimo CD metų atitinka laiką, kai eksperimentiniu streptozocinu, indukuotu CD sergančioms žiurkėms, pastebimas SSSP latentinių periodų prailgėjimas [26]. Visgi Vakarų šalių autoriai nurodo ir neilgos trukmės CD metu, atliekant SP tyrimus, nustatomus subklinikinius elektrofiziologinius pakitimus. Pietravalle ir kiti juos diagnozavo atlikdami multimodalinius SP (RSP, KSP, SSSP) net 27% sergančiųjų 1 tipo CD mažiau negu 5 metus [27]. Tiriant 1 tipo CD sergančius vaikus, kuriems klinikinių DSDN simptomų ir ENG nuokrypių nebuvo, Uzun ir kiti SSSP nuokrypius nustatė 36,1% jų, o iš viso sukeltųjų potencialų nuokrypia (kartu su regos ir klausos) nustatyti 47,2% pacientų. Šiame tyrime CD trukmė nebuvo apribota 5 m. [28]. Mūsų rezultatai, kai nervinio impulso laidumo sulėtėjimas, atliekant SSSP, nustatytas 12,8% 1 tipo CD ir 25,8% – 2 tipo CD sergančių asmenų, kurių CD trukmė buvo iki 5 m., neprieštarauja kitų Vakarų šalių autorių duomenims, nes SSSP pokyčių gausėja ilgėjant ligos trukmei [25].

Patvirtinus, kad daliai CD sergančių pacientų galima nustatyti bent jau subklinikinį nervinio impulso plitimo sulėtėjimą, kilo du klausimai. Pirmiausia, buvo neaišku, kuri somatosensorinių takų dalis – esanti nugaros ar galvos smegenyse – yra nukentėjusi; antra, neaišku, ar šis CLL sulėtėjimas, nustatomas atliekant SSSP, negalėtų bū-

ti susijęs su kitomis priežastimis, pvz., nugaros smegenų pažeidimu dėl stuburo degeneracinių ligų. Stuburo kaklinės dalies pokyčiai, kaip užpakalinio išilginio raiščio osifikacija, nėra reti sergant CD. Visgi elektrofiziologinių tyrimų metu registruojant SSSP sergant CD, įrodoma, kad CLL sulėtėjimas vystosi dėl patologiškų pokyčių nugaros smegenų užpakaliniuose šluose, kuriuos galima paaiškinti tik jų diabetiniu pažeidimu. Atliekant SP atsakų analizę pagal atskirus segmentus, nustatyta, kad sulėtėja nervinio impulso plitimas nugaros smegenų segmentais nuo L1 (pirmas juosmeninis slankstelis) iki C7 (septintas kaklinis slankstelis), bei nuo L1 iki žievės, bet ne segmente nuo C7 iki žievės (kaklinė nugaros smegenų dalis ir galvos smegenų laidai). Būtent kaklinėje nugaros smegenų dalyje labiausiai tikėtinas jų subklininis pažeidimas dėl stuburo degeneracinių ligų. Ši laidumo atskiruose segmentuose analizė patvirtino, kad CLL sulėtėjimo priežastis yra pataloginiai pakitimai būtent nugaros smegenyse [29]. Tokius pačius rezultatus gavo Varsik ir kiti, kurie, nustatę CLL prailgėjimą tiriant SSSP, išanalizavo jo ilgėjimą spinaliniame ir galvos smegenų segmentuose. Būtent impulso plitimo sulėtėjimas nugaros smegenų segmente, šių autorių duomenimis, buvo pagrindinė CLL ilgėjimo priežastis [23]. Tikrinant hipotezę, kad CLL prailgėjimas galimai susijęs ne su diabetiniu nugaros smegenų pažeidimu, o su stuburo kanalo stenozė kaklinėje dalyje, Baba ir Ozaki atliko stuburo kaklinės srities MRT tyrimą (tirtų pacientų vidutinis amžius buvo 55 m.; mūsų 2 tipo CD – 50 m.). Jie nustatė prailgėjusį CLL 24 iš 55 tirtų asmenų, sergančių CD, komplikuoju lengva DSDN. 4 iš jų po MRT tyrimo patvirtinta lengva stenozė, tačiau likusių pacientų CLL vis tiek buvo statistiškai patikimai prailgėjęs, lyginant su sveikų kontrolinių asmenų [30]. Tokie rezultatai, šių tyrėjų grupės nuomone, patvirtina, kad mechaninė kaklinės nugaros smegenų dalies kompresija nėra pagrindinė elektrofiziologinių nuokrypių priežastis diabetu sergantiems pacientams [20]. Kadangi kiti autoriai, tirdami net vyresnius pacientus, nepatvirtino stuburo kaklinės dalies stenozės kaip galimos CLL prailgėjimo priežasties, atliekant SSSP tyrimą, manome, kad mūsų pacientų grupėje CLL nuokrypiai atsirado neabejotinai dėl diabetinio nugaros smegenų pažeidimo.

Įdomu ir neaišku, kiek nugaros smegenų pažeidimas ir neurofiziologiškai nustatomi nervinio impulso laidumo pokyčiai jose susiję su koku nors klinikiu sindromu. Kol kas duomenys tik kaupiami, neabejotini nugaros smegenų pažeidimo simptomai neišskirti. Diskutuojamos galimybės, kad kai kurie skausminiai sindromai, tradiciškai laikomi tipiškais DSDN simptomais, yra susiję ne su periferine neuropatija, bet su nugaros smegenų pažeidimu.

Neuropatinis skausmas yra dažnas klinikinis sindromas, kuris gali kilti pažeidus tiek centrinę, tiek periferinę nervų sistemas. Nervo pažeidimas sukelia skausmą aktyvuodamas mechanizmų kaskadą, kuri pakeičia jutiminės informacijos apdorojimą (*processing*) nervų sistemoje. Šis pasikeitimas įvyksta dėl cheminių ir anatominių pokyčių nervų sistemoje, kurie yra tokie patys, kaip centrinės

sensitizacijos procesas po ūminio skausmo. Pažeidus nervą, neuropatinis skausmas kyla ne tik todėl, kad skausminiai mechanizmai aktyvuojami, bet ir dėl to, kad pakinta sensitizacija. Neuropatinį skausmą taip pat palaiko normalios inhibitorinės kontrolės praradimas sumažėjus vietinės gama amino sviesto rūgšties medijuojamos ir nusileidžiančios monoaminerginės kontrolės įtakoms. CD pažeidžia visas nervų sistemos vietas, ir aukštesniųjų nervų sistemos dalių įtaka dažnai neįvertinama. Neurofiziologiniai ir MRT tyrimai leidžia tvirtinti, kad jos taip pat dalyvauja vystantis skausmui diabetinės neuropatijos metu [31].

Tyrimuose su sergančiaisiais ir eksperimentiniais gyvūnais kaupiasi kai kurie duomenys, nurodantys, kad nugaros smegenų pažeidimas, sergant diabetu, gali būti simptominis. Alodinija ir hiperalgeziya išsivysto anksti CD eigoje, kol dar nėra stebimi degeneraciniai-regeneraciniai pokyčiai periferiniuose nervuose. Ryšio tarp morfolo-ginio nervų pažeidimo sunkumo ir skausminio sindromo išreikštumo nėra [32]. Šios koreliacijos nebuvimas verčia ieškoti nugaros smegenų pažeidimo sergant CD įrodymų. Kadangi anatominių atitikmenų nėra, manoma, kad specifiniai neurocheminiai pokyčiai periferiniame, spinaliniame ar supraspinaliniame lygiuose dalyvauja skausminio sindromo išsivystyme sergant CD. Tyrimai, vertinantys nugaros smegenų įtraukimą į diabetinio neuropatinio skausmo patogenezę, leido aptikti tam tikrų nuokrypių. 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 [33]. Terminės alodinijos ir hiperalgeziijos išsivystyme diabetikams pelytėms įrodytas nugaros smegenų proteinazinės C vaidmuo [34]. Rastas ryšys tarp nugaros smegenų – gumburo laido neuronų hipersensityvumo išsivystymo ir diabetinio neuropatinio skausmo žiurkėms eksperimentinio CD metu [35]. Intratekalinės mažų neostigmino dozių injekcijos buvo labai efektyvios gydant alodiniją pelytėms, sergančioms streptozocino sukeltu eksperimentiniu CD, komplikuoju neuropatija. Dėl šio radinio buvo iš-kelta ir patvirtinta hipotezė, kad diabetikų žiurkių nugaros smegenų muskarininiai receptoriai yra hiperjautrūs (*up-regulated*) [36]. Intratekalinės fentanilio [37] ir morfino [38] injekcijos yra daug mažiau veiksmingos, mažinant neuropatinį skausmą streptozocinu sukeliama CD sergančioms pelytėms, negu pelytėms be neuropatijos. Šie radiniai leido teigti, kad nugaros smegenų opioidinė sistema yra kažkoku būdu pakitusi, sergant CD, ir nedalyvauja antinocicepcijoje [37]. Vėlesni tyrimai patvirtino, kad miu opioidinių receptorių skaičius išlieka tas pats, bet dvigubai didesnių nuskausminti reikalingų morfino dozių poreikis paaiškinamas sutrikusia nugaros smegenų miu opioidinių receptorių G proteino surišamąja geba [38]. Diabetikų žiurkių nugaros smegenyse nustatytas padidėjęs ciklooksigenezės-2 (COX-2) lygmuo, o hiperalgeziya po skausminio stimulo lydi užsitęsęs prostaglandino E2 išsiskyrimas nugaros smegenyse. Hiperalgeziya sumažina intratekalinis ciklooksigenezės inhibitoriausias skyrimas [39]. Visi šie

duomenys leidžia teigti, kad nugaros smegenys dalyvauja išsivystant skausmingos diabetinės neuropatijos sindromui, tik labai sunku kliniškai atskirti skausmą dėl periferinės neuropatijos nuo nugaros smegenų pažeidimo sukeltos skausmo.

Žinomas faktas, kad, net gerai kompensavus CD ir papildomai gydant DSDN, vis tik jutimų sutrikimai (hipesteziija, anestezija) retai atsistato, verčia ieškoti papildomų priežasčių, kodėl neatsiranda objektyvus funkcinis pagerėjimas. Nugaros smegenų pažeidimo buvimas yra svarbus radinys, autorių nuomone, iš dalies paaiškinantis sensorinio deficito negrįžtamumą, nes būtent nugaros smegenų regeneracinės galimybės ypač ribotos [20, 30]. Tai patvirtintų ir eksperimentinio CD metu nustatytas faktas, kad, pradėjus streptozocinu indukuoto CD gydymą, pagerėja nervinio impulso laidumo greitis periferinės nervų sistemos struktūrose, tuo tarpu apie laidumo greičio pokyčius nugaros smegenyse duomenų nėra [26].

Spėjama, kad „centrinė“ neuropatija turi reikšmę vystantis seksualinei **disfunkcijai** sergant diabetu. Atliekant tyrimus su CD sergančiais pacientais, besiskundžiančiais impotencija, nustatyta, kad centrinis laidumo laikas, išmatuotas, stimuliuojant gaktos ir blauzdos nervus (*n.pudendus*, *n.tibialis*), 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 erektilinei disfunkcijai sergantiems CD [40]. Tiriant 2 tipo CD ligonius, kurie CD sirgo ne trumpiau kaip 5 m. ir jis jau komplikavosi diabetine cistopatija, nustatyta, kad SSSP, gautų stimuliuojant *n.tibialis*, pokyčiai koreliavo su urodinamine disfunkcija, tuo tarpu grupės su cistopatija ir be jos nesiskyrė pagal polineuropatijos dažnį, ir *n.pudendus* elektrofiziologinio tyrimo rezultatus [41]. 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, posturalinių nestabilumą, sergant diabetu, galima visiškai paaiškinti periferine neuropatija [42].

Mes, analizuodami „paradoksinės“ grupės duomenis, nustatėme, kad vibracijos jutimo susilpnėjimą ir pablogėjusį padėties jutimą neįmanoma paaiškinti vien periferinių nervų pažeidimu. Šių giliųjų jutimų sutrikimą galima sieti tik su nugaros smegenų pažeidimu. Taip pat tarp sergančiųjų 2 tipo CD prailgėjusio CLL grupėje nustatytas susilpnėjęs vibracijos jutimas, tendencija blogiau jausti padėtį, ir vibracijos jutimo susilpnėjimas koreliavo su CLL (9, 10, 11 lentelės). Apie giliųjų jutimų pakitimus, sietinus su nugaros smegenų pažeidimu, duomenų nėra. Manytume, kad vibracijos jutimo silpnėjimas ir galimai padėties jutimo pablogėjimas, sergant CD, kartais gali būti klaidingai palaiškomi DSDN simptomu, tačiau atspindi būtent nugaros smegenų pažeidimą. Vibracijos jutimo susilpnėjimo negalima paaiškinti amžiaus pakitimais, nes grupės statistiškai patikimai nesiskyrė pagal amžių.

IŠVADOS

1. Somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimu galima nustatyti centrinės nervų sistemos (nugaros smegenų) pažeidimą net penktadaliui neilgai sergančių 1 ir 2 tipų CD pacientų, jis dažnesnis 2 tipo CD ligoniams.
2. Yra asmenų, kuriems, sergant neilgos trukmės CD, nesant periferinės nervų sistemos pažeidimo simptomų ir požymių, jau gali būti nustatomas nugaros smegenų pažeidimas SSSP tyrimu.
3. Daliai ligonių, neilgai sergančių CD, SSSP tyrimas įrodo periferinės nervų sistemos pažeidimą, nesant kitų DSDN diagnostinių kriterijų (klinikinių simptomų ir požymių, ENG nuokrypių).
4. Giliųjų jutimų (vibracijos ir padėties) susilpnėjimas, sergant 2 tipo CD, nėra paaiškinamas vien tik periferinių nervų pažeidimu, jis siejasi su prailgėjusiu CLL, atspindinčiu nugaros smegenų pažeidimą, ir galimai yra vienas iš diabetinio nugaros smegenų pažeidimo simptomų.

Gauta:
2006 10 07

Primta spaudai:
2006 10 17

Literatūra

1. Naslaskh A, Sestier F. Diabetes mellitus related morbidity, risk of hospitalization and disability. *J Insur Med* 2003; 35(5): 102–13.
2. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 620–32.
3. Campbell LV, Graham AR, Kidd RM, Molloy HF, et al. The lower limb in people with diabetes. Position statement of the Australian Diabetes Society. *MJA* 2000; 173: 369–72.
4. 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.
5. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetinė neuropatija. *Diabeto panorama* 2002; 10: 2–15.
6. *Neuropathies*. Kempler P, ed. Budapest: Springer Hungarica Ltd., 1997.
7. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.
8. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539–53.
9. PSO, Neinfekcinių ligų priežiūros skyrius. Cukrinio diabeto ir jo komplikacijų apibrėžimas, diagnozavimas ir klasifikacija. *Diabeto panorama* 2003; 12: 26–34.
10. Klimašauskienė A, Maciulevičienė I, Budrys V. Ankstyvas periferinių nervų pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu. *Neurologijos seminarai* 2003; 2(18): 32–8.
11. Klimašauskienė A. Ankstyvas centrinės nervų sistemos pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu. *Neurologijos seminarai* 2003; 2(18): 39–46.
12. Consensus Statement: Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. *Neurology* 1992; 42: 1823–5.
13. *Electromyography*. Ludin HP, ed. Amsterdam: Elsevier, 1995.

14. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. Philadelphia: F. A. Davis, 1983.
15. Stohr M. *Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie*. Stuttgart Berlin Koln: Kohlhammer, 1998.
16. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1999; Suppl. 52: 189–94.
17. Nuver 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.
18. Mauguire F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, et al. Somatosensory evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1999; Suppl. 52: 79–90.
19. 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.
20. Suzuki C, Ozaki I, Tanosaki M, Suda T, et al. Peripheral and central conduction abnormalities in diabetes mellitus. *Neurology* 2000; 54: 1932–8.
21. Celiker R, Basgoze O, Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36(1): 29–35.
22. 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.
23. Varsik P, Kučera P, Buranova D, Balaž M. Is the spinal cord lesion rare in diabetes mellitus? Somatosensory evoked potentials and central conduction time in diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2001; 7(4): 712–5.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Pietravalle P, Morano S, Cristina G, Mancuso M, et al. Early complications in type 1 diabetes: central nervous system alterations preceded kidney abnormalities. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 21(2–3): 143–54.
28. Uzun N, Uluduz D, Mikla S, Aydin A. Evaluation of asymptomatic central neuropathy in type I diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2006; 46(3): 131–7.
29. 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.
30. Baba M, Ozaki I. Electrophysiological changes in diabetic neuropathy: from subclinical alterations to disabling abnormalities. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2001; 109: 234–40.
31. Kapur D. Neuropathic pain and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; Suppl. 1: 9–15.
32. Malik RA, Veves A, Walker D, Siddique I, et al. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathol* 2001; 101(4): 367–74.
33. 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.
34. 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.
35. Chen SR, Pan HL. Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats. *J Neurophysiol* 2002; 87(6): 2726–33.
36. Chen SR, Pan HL. Up-regulation of spinal muscarinic receptors and increased antinociceptive effect of intrathecal muscarine in diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307(2): 676–81.
37. Zurek JR, Nadeson R, Goodchild CS. Spinal and supraspinal components of opioid antinociception in streptozocin induced diabetic neuropathy in rats. *Pain* 2001; 90: 57–63.
38. Chen SR, Pan HL. Antinociceptive effect of morphine, but not mu opioid receptor, is attenuated in the spinal cord of diabetic rats. *Anesthesiology* 2003; 99(6): 1409–14.
39. Freshwater JD, Svensson CI, Malmberg AB, Calcutt N. Elevated spinal cyclooxygenase and prostaglandin release during hyperalgesia in diabetic rats. *Diabetes* 2002; 51: 2249–55.
40. 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.
41. Rapidi CA, Karandreas N, Katsifotis C, Benroubi M, et al. A combined urodynamic and electrophysiological study of diabetic cystopathy. *Neurourol Urodyn* 2006; 25(1): 32–8.
42. 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.

A. Klimašauskienė, G. Kaubrys, V. Budrys

SPINAL CORD LESION AND ITS POSSIBLE CLINICAL SIGNS IN DIABETES MELLITUS OF SHORT DURATION

Summary

Distal symmetric diabetic neuropathy is recognized as the most common clinical picture of nervous system disorders caused by diabetes mellitus (DM). A few data about the incidence of central diabetic neuropathies exist, but the clinical picture of these disorders remains unknown. Central nervous system degeneration is a known pathology in diabetic patients of a long term. Possibility to determine early damage of central nervous system in diabetes is still unclear.

Aims of the study. To evaluate the involvement of central nervous system using somatosensory evoked potentials (SEPs) in diabetic patients with short duration of disease; to determine signs and symptoms associated with prolongation of SEPs.

Patients and methods. 101 patient, 38 males and 63 females, with type 1 and type 2 DM and duration of disease less than 5 years and 90 age- and height matched healthy controls (40 males and 50 females) were included in the study. The age of patients was between 18 and 59 years (mean \pm SD, 42.0 \pm 12.7 years). The mean duration of DM was 2 years (mean duration \pm SD, 2.3 \pm 1.7 year). Patients were examined clinically, electroneurography (ENG) was performed and SEPs were re-

corded stimulating posterior tibial nerve bilaterally. Comparison of SEPs in both groups of diabetic patients and controls was made. The SEPs data was classified in 4 electrophysiological groups to determine signs and symptoms of spinal cord damage. Statistical analysis was performed using STATISTICA 6.0. Student's t-test, ² and Fisher exact tests were used to evaluate the statistical significance. Analysis of variance (ANOVA) was used to test significant difference between means. Pearson's correlation coefficient was calculated (r) to determinate the relationship between prolongation of CCT and diminished vibration sense.

Results. The distal symmetric diabetic neuropathy was diagnosed for 38 patients (37.6%). The subclinical DSDN was diagnosed after ENG additionally for 9 patients (8.9%). The PCT and CCT were significantly prolonged in type 1 diabetes compared to healthy controls. PCT mean value \pm SD was 24.90 ± 2.80 ms in diabetic patients versus 22.99 ± 1.60 ms in controls ($p = 0.00001$); CCT mean value \pm SD was 16.66 ± 1.60 ms in diabetic patients versus 16.14 ± 1.50 ms in controls ($p = 0.009$). In type 2 diabetes only CCT was significantly prolonged in diabetic patients compared to healthy controls, PCT did not differ. CCT mean value \pm SD was 17.20 ± 2.14 ms in diabetic patients versus 16.34 ± 1.29 ms in controls ($p = 0.0025$). CCT prolonged more than $M + 2$ SD was determined for 21 all patients (20.7%); 5 (12.8%) of these patients were with type 1 DM; 16 (25.8%) – with type 2 DM. A few of these patients were without DSDN and with normal ENG.

After grouping into electrophysiological groups according pathologic changes in PCT and CCT it was determined that results of in group C(+) P(-) were obtained in older ($p = 0.0001$) and smaller ($p = 0.0002$) patients compared to group C(-) P(+). There was no differences in both these groups in symptoms of neuropathy, sensory disturbances, but in the group with primary involvement of peripheral part of somatosensory pathways (“typical”) the tendon reflexes were more often diminished in comparison with a group with primary involvement of central part of somatosensory pathways (“paradoxical”) ($p = 0.025$). “Typical”

and “paradoxical” electrophysiological groups did not differ in the presence of diabetic nephropathy, retinopathy and clinical DSDN diagnosed using the definite criteria. In the “paradoxical” group there were more patients with type 2 DM ($p = 0.0005$) and with arterial hypertension ($p = 0.002$). After dividing the “paradoxical” group in 2 subgroups according the presence of DSDN statistically significant association was determined between the diminished deep sensation (vibration and position senses) ($p = 0.035$ in both cases) and the presence of clinical DSDN. There was no differences between these subgroups in age and the presence of arterial hypertension. After dividing all cases in 2 groups (CCT > mediana and CCT < mediana), in type 1 group there was no association of position sensation with CCT prolongation, in type 2 group there was the tendency ($p = 0.074$): in the group of prolonged CCT the position sensation tends to be bad. Vibration sensation in type 1 DM did not differ in both groups, but in type 2 DM was statistically significant difference in both groups, mean \pm SD was 6.0 ± 1.4 for group CLL > mediana versus 5.2 ± 1.6 for group CLL < mediana, $p = 0.004$). There was significant correlation of vibration with prolongation of CCT ($r = -0.41$). The diminished vibration sensation could not be explained by age effect because there was no difference in age in these groups.

Conclusions. It is possible to determinate the damage of central nervous system (spinal cord) using SEPs in 20% of both types of diabetic patients with short duration of disease, the prolongation of SEPs are more frequent in type 2 DM. Some of these patients may have normal clinical findings and normal nerve conduction studies. It is not possible to explain the diminished sensation of vibration and position only by presence of peripheral neuropathy, there is correlation of vibration sensation with prolonged CCT in type 2 DM, and diminished vibration sensation may be the sign of spinal cord damage.

Keywords: diabetes mellitus, somatosensory evoked potentials, distal symmetric diabetic neuropathy, central conduction time, vibration sense.