

---

# Gliukozės toleravimo sutrikimo sąlygota polineuropatija

---

**D. Garšvienė**  
**N. Vaičienė-Magistris**

*Lietuvos sveikatos mokslų  
universiteto Medicinos akademija,  
Neurologijos klinika*

**Santrauka.** Diabetinės kilmės polineuropatija yra dažniausia ir daugiausia problemų kelianti cukrinio diabeto komplikacija, todėl neabejotinai yra svarbi jos savalaikė diagnostika pačioje ankstyviausioje ligos stadijoje, esant sutrikusiam gliukozės toleravimui. Gliukozės toleravimo sutrikimo sukelta polineuropatija yra juntamųjų nervų neuropatija, vyraujant smulkaus diametro nemielinizuotų nervinių skaidulų ar plonai mielinizuotų aksonų pažeidimui. Kadangi stambiai mielinizuotos nervinės skaidulos dažniausiai nepakenkiamos, o standartiniais neurofiziologiniais tyrimais smulkiųjų skaidulų pakenkimo nustatyti neįmanoma, ankstyvoje diabetinės neuropatijos diagnostikoje lieka nemažai spragų. Straipsnyje apžvelgti ir apibendrinti tyrimo metodai ir jų deriniai, leidžiantys kuo anksčiau nustatyti diabetinės kilmės polineuropatiją, kol periferinių nervų pakitimai yra grįžtami.

**Raktažodžiai:** polineuropatija, elektroneuromiografija, odos ir paodžio biopsija, gliukozės toleravimo sutrikimas, cukrinis diabetas.

Neurologijos seminarai 2011; 15(49): 175–180

---

## ĮVADAS

Cukrinis diabetas (CD) – viena dažniausių lėtinių ligų, kuriai būdingos įvairios, tarp jų neurologinės, komplikacijos, kurių galima išvengti anksti diagnozavus metabolinius sutrikimus ir skiriant profilaktines priemones. Prediabeto terminu įvardijama tokia būklė, kai žmogaus kasa gamina pakankamai insulino, tačiau dėl receptorių jautrumo sutrikimo organizmo ląstelės negali jo panaudoti. Tai sutrikusi glikemija nevalgius ir gliukozės toleravimo sutrikimas (GTS). Pastaruoju metu prediabetas sulaukė didelio susidomėjimo, nes, anksti nustačius gliukozės kiekio kraujyje svyravimus, galima ne tik išvengti CD ir jo negrįžtamų komplikacijų, bet ir pasiekti patologinio proceso regresą. Diabetinės kilmės neuropatija yra dažniausia ir daugiausia problemų kelianti CD komplikacija. Į diabetinės neuropatijos terminą telpa keletas patologinių būklių: ji gali būti židininė arba difuzinė, proksimalinė arba distalinė, gali pažeisti periferinę ir autonominę nervų sistemas. Distalinė simetrinė polineuropatija yra dažniausia diabetinės neuropatijos forma, pažeidžianti smulkiąsias ir (ar) stambiausias nervines skaidulas. Nuo pažeistų skaidulų rūšies priklauso tiek klinikiniai simptomai, tiek pokyčiai neurofiziologinių tyrimų metu (pav.). Stambiųjų skaidulų neuropatija sukelia ne tik subjektyvius, bet ir objektyvius periferinių nervų pažeidimo požymius bei pokyčius standartinių neurofiziologinių tyrimų metu. Tuo tarpu smulkiųjų skaidulų neuro-

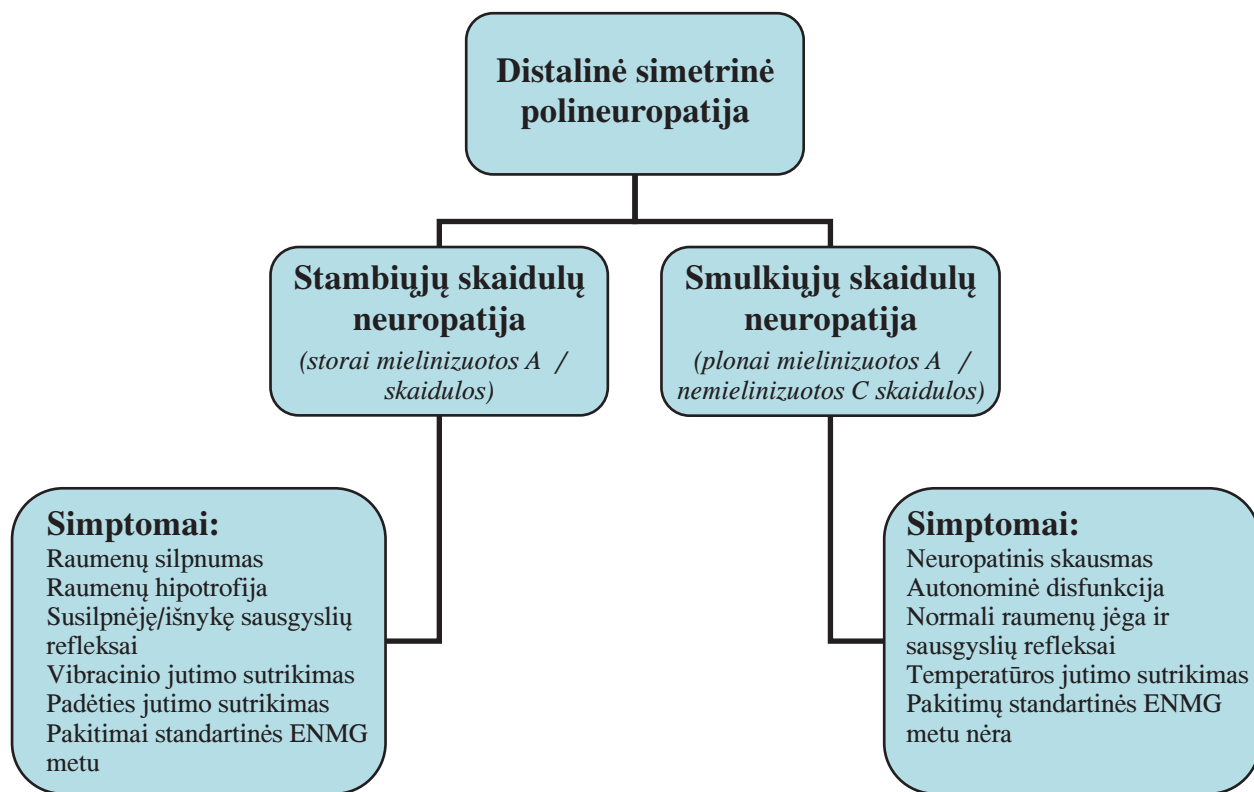
patija dažnai lydima neuropatinio skausmo be aiškių objektyvių požymių ar pokyčių standartinių neurofiziologinių tyrimų metu. Ji gali atsirasti ankstyvoje CD stadijoje, esant GTS, metaboliniam sindromui ar dėl autoimuninių mechanizmų. Smulkiųjų skaidulų neuropatijos diagnostikoje yra labai daug neatsakytų klausimų, kurie tapo aktualūs ypač dabar, kai vis didesnis dėmesys skiriamas periferinių nervų pažeidimo prevencijai ir gydymui pačioje ankstyviausioje ligos stadijoje, esant GTS. Iki šiol tebeieškoma kuo patikimesnių neuropatijos ankstyvosios diagnostikos kriterijų gliukozės dismetabolizmo metu.

Gliukozės metabolizmo sutrikimą geriausiai apibūdina gliukozės toleravimo mėginys. Sutrikęs gliukozės toleravimas atspindi hepatinę gliukoneogenezę ir po valgio atsiradusį lėtesnį gliukozės pernešimą iš kraujo į skeleto raumenis ir riebalinį audinį. Yra žinoma, kad GTS yra susijęs ne tik su makrovaskulinėmis, bet ir su mikrovaskulinėmis diabeto komplikacijomis, tokiomis kaip polineuropatija, retinopatija ar nefropatija. Azoto oksido sąlygotos vazodilatacijos slopinimas, endotelio pažeidimas dėl išsiskyrusių laisvų riebiųjų rūgščių ir adipocitokinių iš adipocitų, bei tiesioginė metabolinė endotelio pažeida, – visa tai vaidina svarbų vaidmenį kraujagyslių komplikacijų patogenezėje. Tiesioginis toksinis poveikis ir metabolinis pažeidimas ypač svarbūs diabetinės neuropatijos atsiradime [1]. Dėl tiesioginio toksinio poveikio sutrikdomas aksonalinis transportas, vyksta distalinė aksonų degeneracija, dėl gliukozės kaupimosi periferiniuose nervuose susidaro metabolitai, o dėl endoneuriumo hipoksijos vystosi židininė juntamųjų ir motorinių nervų audinių išemija. Anomalų audinių atsistatymą sąlygoja gliukozės perteklius ir oksidacinis stresas, mitochondrijų disfunkcija užpakalinių šaknelių ganglijuose bei normalaus nervo augimo faktorių suardymas [2, 3]. Tyrimai su gyvūnais ir žmonėmis parodė,

---

### Adresas:

*Daiva Garšvienė  
LSMU MA Neurologijos klinika  
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas  
El. paštas daiva0414@yahoo.com  
Mob. tel. (8 618) 20 225*



Pav. Diabetinės kilmės distalinės simetrinės polineuropatijos tipai pagal pažeistų skaidulų rūšis ir jų klinikinė-neurofiziologinė išraiška

ENMG – elektroneuromiografija.

kad maksimaliai padidėjusio gliukozės kiekio kraujyje potencialus kenksmingas poveikis periferiniams nervams gali būti didesnis nei pastoviai nedaug padidėjusi glikemija [4, 5]. Atlikus ilgalaikį stebėjimą ir epidemiologinius tyrimus, pasiūlyta koncepcija, teigianti, jog intermituojanti hiperglikemija ar rezistentiškumas insulinui, susiję su prediabetu, yra veiksniai, sąlygojantys distalinių nervų pažeidimą [4].

## DIABETINĖS KILMĖS POLINEUROPATIJOS DIAGNOSTIKOS METODAI

Polineuropatijos diagnostika ankstyvojo CD ir GTS metu turi bendrų diagnostinių principų, nes abiem atvejais tiriamos smulkiosios ir stambiosios nervinės skaidulos. Daugelyje mokslinių darbų yra ieškoma panašumų ir skirtumų tarp CD ir GTS sukeltos polineuropatijos, todėl tampa aktualu, kada gi diabetinės kilmės polineuropatija atsiranda ir kurie tyrimo metodai padėtų anksčiausiai nustatyti nervinių skaidulų pažeidimą. Hipotezė, teigianti, kad periferinė neuropatija gali būti pirmasis prailgintos hiperglikemijos požymis, buvo pasiūlyta daugiau nei prieš 40 metų, tačiau ši teorija ilgą laiką buvo labai kontraversiška [6]. Tyrimai su gyvūnais ir ląstelių kultūromis parodė, kad intermituojanti hiperglikemija sukelia juntamųjų neuronų ir smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimą [4, 7–9]. Polineuropatija, susijusi su GTS, dažniausiai yra simetrinė, distalinė jun-

tamųjų nervų neuropatija, lydima ryškaus neuropatinio skausmo [10]. Fenotipiškai ji yra labai panaši į ankstyvo CD metu atsiradusią polineuropatiją: jos abi yra juntamųjų nervų neuropatijos, vyraujant smulkaus diametro nemielinizuotų nervinių skaidulų ar plonai mielinizuotų aksonų pažeidimui, sąlygojančiam stiprų neuropatinį skausmą ir ankstyvą autonominės nervų sistemos disfunkciją [11, 12]. Smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimas ar netekimas gali sukelti ne tik skausmą, bet ir deginimo, dilgčiojimo, tirpimo, elektros šoko ar adatėlių badymo jausmą, dažniausiai juntamą distalinėse galūnių dalyse. Minėti požymiai paprastai sustiprėja naktį ir dažnai sąlygoja miego sutrikimą. Klinikinio tyrimo metu stebima alodinija, hiperalgezija ar susilpnėjęs adatos dūrio ir temperatūros jutimai pažeistose vietose [10]. Ankstyvos diabetinės neuropatijos metu vyraujanti juntamųjų nervų pažeidimą patvirtina ir atliktas tyrimas, kuriame iš 669 ankstyvu CD sergančių pacientų klinikinio tyrimo metu juntamųjų nervų pažeidimas stebėtas 60 %, autonominė disfunkcija – 50 %, motorinės funkcijos sutrikimas – tik 12 % tirtų asmenų [13]. Visgi, nepaisant didelio tarpusavio panašumo, GTS sąlygota polineuropatija yra ne tokia ryški kaip CD metu [14]. Kolorado valstijoje atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, turintys GTS, sergantys CD, ir kontroliniai asmenys. Kryžminio grupių tyrimo metu, naudojant klinikinį ir vibracinio jutimo slenksčio ištyrimą, naudojant Optacon stimuliatorių, neuropatija diagnozuota 25,8 % (iš 279) pacientų, sergančių CD, 11,2 % (iš 89) asmenų, kuriems nustatyta GTS, ir tik 3,9 % (iš 577) kontrolinės grupės asmenų [11]. Kita-

me plačiame prospektyviniame tyrime buvo analizuoti pacientų, turinčių GTS, klinikiniai duomenys. Tarp jų 81 % skundėsi jutimų sutrikimu galūnėse ir 92 % paminėjo ryškų neuropatinį skausmą, atsiradusį dėl smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimo [15]. Smulkiųjų nemielinizuotų nervinių skaidulų pažeidimą patvirtino ir tai, kad kiekybinio jutimų tyrimo metu pirmiausia stebėtas šalčio jutimo sutrikimas ir tik vėliau vibracinio jutimo sutrikimas, atspindintis stambiųjų mielinizuotų nervinių skaidulų pakenkimą [16, 17].

Svarbų vaidmenį periferinės diabetinės neuropatijos diagnostikoje užima elektroneuromiografinis (ENMG) tyrimas. Nustatyta, jog sergant II tipo CD, juntamojo nervo atsako amplitudė sumažėja dar nesant klinikinės neuropatijos. Esant klinikiniam simptomams, nustatomas sulėtėjęs nervinio impulso plitimo laidumo greitis ir sumažėjusios juntamųjų ir motorinių nervų atsakų amplitudės [18]. Daugumos autorių duomenimis, esant GTS standartinės ENMG, tiriančios stambiąsias nervines skaidulas, metu pakitimų dažniausiai nerandama [11, 19]. Tačiau yra atlikta tyrimų, kurių metu asimptomiams pacientams, turintiems GTS, standartinės ENMG metu buvo stebėtas nervų laidumo sutrikimas. Tyrimo metu *n. suralis* laidumo greičio sulėtėjimas distaliniame segmente rodė, jog distalinių juntamųjų nervų skaidulų mielino pakenkimas yra ankstyvasis nervo pažeidimas dėl hiperglikemijos. Tuo tarpu sumažėjusi *n. suralis* atsako amplitudė liudijo apie labiau pažengusį procesą, t. y. vykstančią aksono degeneraciją [11, 20]. Toliau tyrinėjant standartinių neurofiziologinių metodų galimybes buvo pastebėta, kad pacientams, turintiems GTS, *n. suralis* ir *n. radialis*, juntamųjų nervų atsakų amplitudžių santykis yra mažesnis nei kontrolinės grupės asmenų [21]. Nepaisant ENMG tyrimo metu stebimų rezultatų panašumo, tiek sergantiems CD, tiek esant GTS, vis tik randama nedidelių skirtumų tarp abiejų grupių pacientų. Nustatyta, kad *n. peroneus* motorinių nervų atsakų amplitudė dažniau būna mažesnė esant CD (58 %), nei GTS (21 %) [21]. Visgi, dauguma tyrimų patvirtina, kad GTS metu vyrauja distalinė juntamoji neuropatija, ir tik labai retais atvejais stebimas motorinių nervų pakenkimas.

Standartinės ENMG metu smulkiosios nervinės skaidulos (nemielinizuotos C tipo ir plonai mielinizuotos A ) nėra tiriamos, todėl jų pažeidimo diagnostika ilgą laiką buvo apsunkinta. Standartinė ENMG ir somatosensoriniai sukeltieji potencialai leidžia nustatyti tik A nervinių skaidulų funkciją. Paskutiniame dešimtmetyje atsiradę nauji neurofiziologiniai tyrimo metodai, tokie kaip odos tyliojo periodo (OTP) tyrimas ar lazerio sukeltųjų potencialų tyrimas, sudarė galimybę nustatyti smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimą. OTP – tai trumpalaikis ENMG aktyvumo išnykimas, periferinį juntamąjį nervą stimuliuojant elektra. Šis tyrimas gali būti taikomas smulkiosioms nervinėms skaiduloms įvertinti periferinių neuropatijų metu pacientams, kuriems yra jutimo sutrikimas, lydymas stipraus skausminio sindromo. OTP tyrimas yra vertingas, kai klinikinio ištyrimo ir standartinių nervo laidumo tyrimų rezultatai būna nepakitę, taip pat tiriant pacientus, kuriems išnykę juntamųjų nervų atsakai, nors klinikinio tyrimo me-

tu jutimai yra išlikę. 2006 m. Lietuvoje buvo atliktas tyrimas, kurio metu analizuoti OTP ir standartinės ENMG rodiklių pokyčiai bei jų tarpusavio ryšys pacientams, sergantiems polineuropatija. Nustatyta, kad visose pacientų, sergančių polineuropatija, grupėse OTP pradinė latencija ilgėjo, o trukmė skirtingai kito, pagal polineuropatijos rūšį: aksonalinės polineuropatijos metu trumpėjo, demielinizuojančios polineuropatijos metu ilgėjo [22]. Buvo atlikti ir kiti tyrimai, kurių metu analizuotas OTP latencijos kitimas pacientams, sergantiems CD. Tyrimo metu pacientai buvo suskirstyti į tris grupes: įtariama stambiųjų skaidulų neuropatija, smulkiųjų skaidulų neuropatija ir kontroliniai asmenys. Tyrimo metu prailgėjusi pradinė latencija stebėta tiek smulkiųjų, tiek stambiųjų skaidulų neuropatijos grupėse [23]. Analizuojant ne tik OTP pradinę latenciją, bet ir trukmę, pastebėta, kad pacientams, sergantiems II tipo CD su įtariama smulkiųjų skaidulų neuropatija, pradinė latencija ilgėja, o atsako trukmė trumpėja [24]. Kadangi OTP registravimas yra nesudėtingas ir neinvazinis, kartu ir ganėtinai naujas plonai mielinizuotų skaidulų tyrimo būdas, jis galėtų būti perspektyvus tyrimo metodas, padedantis nustatyti smulkiųjų skaidulų disfunkciją GTS metu, nors apie jo taikymą GTS sukeltai polineuropatijai diagnozuoti duomenų kol kas nėra.

2000 metais atsirado mokslinių darbų, kuriuose teigiama, kad lazerio sukeltųjų potencialų (LSP) tyrimas yra gana jautrus ir patikimas smulkiųjų (plonųjų A ) skaidulų funkcijos sutrikimo diagnostikos metodas, leidžiantis nustatyti subklinikinę šių skaidulų disfunkciją [25]. Taigi, LSP galėtų būti taikomas ir GTS sąlygotai neuropatijai diagnozuoti [26]. LSP tyrimo metu lazerio impulsai selektyviai sujaudina laisvasias nervines galūnes, esančias paviršiniuose odos sluoksniuose, sukeldami su smulkiosiomis skaidulomis susijusius smegenų potencialus. Visgi, LSP tyrimas turi ribotumą ir nėra labai plačiai taikomas dėl to, kad šio tyrimo metu neįmanoma atskirti centrinio ir periferinio laidumo laiko [27]. Europos neurologų draugijų federacija siūlo LSP taikyti kaip papildomą metodą, vertinant neuropatinį skausmą [28]. Atliktas tyrimas, kurio metu analizuoti pokyčiai LSP tyrimo metu pacientams, sergantiems I ir II tipo CD. Nustatyta, kad LSP latencijos nesiskyrė abiejose grupėse, tačiau su smulkiosiomis skaidulomis susijusio vėlyvojo N240–P350 komponento amplitudės II tipo CD metu mažėjo [29].

Elektroninė mikroskopija yra dar vienas labai informatyvus periferinių nervų tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti smulkiųjų nervinių skaidulų pakenkimą. Tačiau šis tyrimo metodas vis tik plačiai nėra taikomas, kadangi susijęs su invazija (*n. suralis* biopsija) ir didelėmis laiko sąnaudomis [30].

Ragenos konfokalinė mikroskopija – vienas naujesnių, greitų ir neinvazinių tyrimo metodų, leidžiančių nustatyti smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimą. Ragenos konfokalinės mikroskopijos metu, tiriant ragenos centrinės dalies Bowman sluoksnį, gali būti nustatyta ragenos nervinių skaidulų tankis ir ilgis. Ši ragenos dalis turi ryšį su neuropatiniais pokyčiais, nes joje yra pagrindinių nervų rezginy, aprūpinantis ragenos epitelį. 2003 metais R. A. Malik

ir bendraautorai pirmą kartą pristatė ragenos konfokalinę mikroskopiją, kaip neinvazinį tyrimą, leidžiantį nustatyti smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimą ir atsistatymą pacientams, sergantiems cukriniu diabetu. 2010 metais atliktas tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti nervinių skaidulų pažeidimą ragenos konfokalinės mikroskopijos metu pacientams, kuriems įtariama idiopatinė smulkiųjų skaidulų neuropatija. Tyrimo metu paaiškėjo, kad GTS galėtų būti svarbiu veiksmu nervų pažeidimo genezėje [31, 32].

Odos ir paodžio biopsija – tyrimo metodas, kuriuo pakankamai patikimai galima nustatyti intraepiderminių somatinių nemielinizuotų C tipo nervinių skaidulų pažeidimą. 3 mm odos ir paodžio biopatas tiriamas imunohistocheminiu būdu, naudojant proteino geno produktą 9.5 (PGP-9.5). PGP-9.5 pradėtas naudoti apie 1980 metus ir įrodyta, jog tai yra puikus aksonalinis citoplazminis markeris [33]. Esant smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimui, stebimas sumažėjęs nervinių skaidulų tankis, nervo paburkimas ar nervo išsišakojimo pokyčiai. Odos ir paodžio biopsija yra svarbus tyrimas, kai klinikiniai ir standartiniai neurofiziologiniai tyrimai nėra pakankamai informatyvūs. Įvairių autorių duomenimis, šio tyrimo jautrumas varijuoja nuo 45 iki 90 %, specifiškumas – 90–97 % [26, 34]. Odos ir paodžio biopsijos duomenys rodo, kad ankstyvos diabetinės neuropatijos metu pirmiausia degeneruoja smulkiosios nervinės skaidulos, o esant pažengusiam CD labiau būdingas stambiųjų skaidulų pakenkimas. Tai patvirtina atliktas tyrimas, kurio metu buvo tirti pacientai, turintys GTS. Iš jų 41 (56 %) buvo stebėti patologiniai radiniai, 26 diagnozuota GTS ir 15 – CD. Visiems pacientams atliktas klinikinis ištyrimas, standartinė ENMG ir odos bei paodžio biopsija. Palyginus abi grupes, buvo nustatyta, kad, esant pažengusiam CD, labiau nukenčia stambiosios nervinės skaidulos, kai tuo tarpu GTS sukeltų neuropatijų metu vyrauja smulkiųjų skaidulų pakenkimas [9]. 2010 m. Europos neurologų draugijų federacija išleido odos ir paodžio biopsijos rekomendacijas smulkiųjų skaidulų polineuropatijai diagnozuoti. Nustatyta, kad odos ir paodžio biopsija yra patikimas tyrimo metodas smulkiųjų skaidulų neuropatijai diagnozuoti (A lygio rekomendacija). Sumažėjęs intraepiderminių skaidulų tankis yra susijęs su neuropatinio skausmo išsivystymo rizika, tačiau jis nekoreliuoja su skausmo intensyvumu (B lygio rekomendacija). Pakartotinė odos ir paodžio biopsija galėtų būti naudinga nustatant intraepiderminių skaidulų degeneraciją ir regeneraciją (C lygio rekomendacija). Tačiau šis tyrimas nėra toks vertingas nustatant smulkiųjų skaidulų neuropatijos etiologiją [28].

#### DIABETINĖS KILMĖS POLINEUROPATIJOS ANKSTYVŲJŲ KRITERIJŲ PAIEŠKA

Prediabetinės neuropatijos diagnostikos galimybės prasiplėčia derinant ne vieną, o keletą tyrimo metodų, nes atskirų tyrimų specifiškumas nėra pakankamas. Ištyrus 32 pacientus, kuriems diagnozuotas GTS, paaiškėjo, kad visi pacientai skundėsi įvairaus laipsnio neuropatinio pobū-

džio skausmu, tačiau šalčio jutimo slenktis buvo pakitęs 64 %, vibracinio jutimo slenktis – 56 % tiriamųjų. ENMG tyrimo metu *n. suralis* amplitudė buvo sumažėjusi 29%, o *n. suralis* atsakų negauta 36% tiriamųjų. Sumažėjusi *n. peroneus* motorinių nervų atsakų amplitudė stebėta 37 %, sulėtėjęs laidumo greitis – 39 % tiriamųjų. Odos ir paodžio biopatuose, paimtuose iš distalinės kojos dalies, 83 % stebėtas odos ir paodžio nervinių skaidulų tankio sumažėjimas. Likusios dalies pacientų odos ir paodžio biopatuose, kuriuose buvo normalus nervinių skaidulų tankis, stebėti morfologiniai skaidulų pokyčiai [35].

Atsirandant naujiems tyrimo metodams ir tobulėjant diagnostikos galimybėms, mėginama ieškoti kuo patikimesnių diagnostikos kriterijų smulkiųjų skaidulų neuropatijai nustatyti. 2008 m. Milane atliktas tyrimas, analizavęs įvairios kilmės smulkiųjų skaidulų neuropatijos diagnostikos kriterijus. Iširti 124 pacientai, kuriems nustatyta juntamųjų nervų neuropatija, remiantis klinikinio tyrimu, kiekybiniu jutimų tyrimu ir odos biopsijos rezultatais. Diagnostikos standartu laikytas mažiausiai dviejų tyrimų patologinių rezultatų derinys. 67 pacientams buvo diagnozuota smulkiųjų skaidulų neuropatija, radus bent du patologinius rezultatus šiuose tyrimuose: klinikiniame (adatos dūrio ir temperatūros jutimų sutrikimas ir (ar) alodinią ir (ar) hiperalgeziją), kiekybiniame jutimų tyrime (sutrikęs temperatūros ir (ar) šalčio jutimų slenktis pėdose) ir odos biopsijoje (sumažėjęs odos ir paodžio nervinių skaidulų tankis distalinėse kojų dalyse). Smulkiųjų skaidulų neuropatija atmesta, nustačius nors vieną stambiųjų nervinių skaidulų pažeidimo požymį (švelnaus lietimo ir (ar) vibracinio ir (ar) proprioceptorinio jutimo sutrikimas ir (ar) sausgyslių refleksų nebuvimas), nors vieną motorinių skaidulų pažeidimo požymį (raumenų atrofija ir (ar) silpnumas) ar juntamųjų ir motorinių nervų laidumo pakitimus standartinės ENMG metu. Pakitimai klinikiniame ir odos biopsijos tyrimuose stebėti 43,3 % pacientų, odos biopsijoje ir kiekybiniame jutimų tyrime – 37,3 % pacientų, klinikiniame ir kiekybiniame jutimų tyrimuose – 11,9 % pacientų, kai tuo tarpu pakitimai visuose tyrimuose rasti tik 7,5 % tirtų pacientų. Nustatytas odos biopsijos naudingumas 88,4 %, klinikinio tyrimo – 54,6 % ir kiekybinių jutimo tyrimų – 46,9 % [26].

Ieškant kuo patikimesnių smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimo diagnostikos kriterijų, bandoma rasti koreliaciją tarp įvairių simptomų ir tyrimų rodiklių. Deja, koreliacija tarp neuropatinio skausmo ir intraepiderminių nervinių skaidulų tankio vis tik yra neaiški [36, 37]. Analizuojant koreliaciją tarp *n. suralis* atsako amplitudės ENMG tyrimo metu bei odos ir paodžio duomenų, gauti prieštaringi rezultatai, ir tai greičiausiai yra susiję su skirtingu neuropatijos tipu (stambiųjų skaidulų neuropatija, smulkiųjų skaidulų neuropatija ar mišri neuropatija) [37]. Ieškant koreliacijos tarp odos ir paodžio bei *n. suralis* biopsijos rezultatų, nustatyta, kad odos nervinių skaidulų netekimas koreliuoja su smulkiųjų skaidulų netekimu, stebimu *n. suralis* biopsijos metu. Be to, manoma, kad odos ir paodžio nervinių skaidulų tyrimas galimai net jautresnis nei *n. suralis* biopsija [28, 34, 37].



## GTS SUKELTOS POLINEUROPATIJOS EIGOS STEBĖJIMAS

Svarbus GTS sukeltos polineuropatijos diagnostikos aspektas yra būtinybė stebėti tyrimų metu rastus pakitimus dinamikoje. Daugelio autorių duomenimis, vertinant neuropatiją ligos eigoje, odos ir paodžio biopsija išlieka vienas jautresnių diagnostikos metodų [30, 35, 37]. Vertinant pakitimus yra labai svarbi tiriamosios medžiagos paėmimo vieta. Nors distalinės kojos dalies odos ir paodžio biopsija puikiai koreliuoja su kitais neuropatijos rodikliais (pvz., pakitę periferinių juntamųjų ir motorinių nervų laidumo rodikliai ENMG), ji yra mažiau tiksliai įvertinant polineuropatiją ligos eigoje. Taigi, planuojant atlikti odos ir paodžio biopsiją dinamikoje gydymo efektyvumui nustatyti, rekomenduojama atlikti ne tik distalinės, bet ir proksimalinės kojos dalies odos ir paodžio biopsiją [26]. Be to, pačiose ankstyviausiose smulkiųjų nervinių skaidulų pažeidimo stadijose nervinių skaidulų tankis odos biopsijos metu gali būti visiškai normalus, todėl tyrimą rekomenduojama kartoti po 6–12 mėnesių [38]. Taigi, neradus sumažėjusio nervinių skaidulų tankio odos ir paodžio biopsijos metu, dar negalima atmesti polineuropatijos diagnozės. Radus pakitimų, svariai padidėja polineuropatijos tikimybė [26, 39, 40]. M. Polydefkis ir bendraautoriai atliko tyrimą, kurio metu vertino odos biopsijos pokyčius praėjus keleriems metams po pirmojo odos ir paodžio biopsijos tyrimo. Buvo ištirti trijų grupių pacientai: sergantys cukriniu diabetu, turintys GTS, sergantys idiopatine neuropatija ir kontroliniai asmenys. Visiems iš jų buvo pakartotinai atlikta odos biopsija po 4,4 metų. Nervinių skaidulų tankis epidermyje ryškiausiai sumažėjo pirmoje pacientų grupėje, kiek mažiau antroje ir trečioje grupėse. Skaidulų tankis liko iš esmės nepakitęs sveikiems kontroliniams asmenims [13]. Vertinant prediabetinę neuropatiją dinamikoje, ne mažiau svarbūs ir nervų laidumo pokyčiai neurofiziologinių tyrimų metu. Atliekant ENMG tyrimą dinamikoje po dvejų metų, buvo rastas reikšmingas nervinio impulso plitimo greičio sulėtėjimas apie 1,2 m/sek [35, 41]. Šie duomenys leidžia manyti, jog smulkiųjų skaidulų neuropatijos dėl GTS eiga yra lėtinė, pamažu progresuojanti. Tai patvirtina ir Milane atlikta studija, kurios metu 67 pacientams buvo pakartotinai atliktas klinikinis, neurofiziologinis tyrimas bei odos ir paodžio biopsija, praėjus dvejiems metams po smulkiųjų skaidulų neuropatijos diagnozės patvirtinimo. Iš jų 45,6 % būklė nepakito ir tik 13 % išsivystė ir stambiųjų skaidulų pažeidimas [26, 38].

Ankstyva diabetinės neuropatijos diagnostika yra svarbi ne tik siekiant išvengti galimų komplikacijų, bet ir mažinant periferinių nervų pažeidimą. Nustatyta, kad gyvenimo būdo keitimas efektyviai mažina CD atvejų skaičių pacientams su GTS. Gydymas metforminu yra mažiau vertingas [34, 35, 42]. Dietos korekcija ir fizinis aktyvumas, gerinant gliukozės toleranciją, skatina odos reinervaciją, neuropatinio skausmo mažėjimą ir juntamųjų nervų atsakų amplitudžių didėjimą ENMG metu. Nustatyta, kad po 1 metų gyvensenos korekcijos, taikant diabeto prevencijos

programą, didėja odos ir paodžio nervinių skaidulų tankis, silpnėja neuropatinis skausmas ir didėja *n. suralis* atsako amplitudė standartinės ENMG metu [35]. Tokius pacientus stebint dinamikoje, galima įvertinti gyvenimo būdo korekcijos ir medikamentinio gydymo efektyvumą, kadangi šios neuropatijos sukelti periferinių nervų pakitimai gali būti grįžtami [12, 35].

## APIBENDRINIMAS

Polineuropatija gali išsivystyti ankstyvoje gliukozės dismetabolizmo stadijoje, esant GTS, todėl svarbu ją laiku įtarti ir diagnozuoti. Polineuropatiją galima įtarti naudojant Mičigano neuropatinių simptomų klausimyną, atlikus neuropatinio skausmo vertinimą, naudojant skausmo klausimynus, klinikinio neurologinio tyrimo metu ištiriant raumenų jėgą, sausgyslių refleksus, atliekant kiekybinį ir kokybinį jutimų tyrimą. GTS metu dažniausiai vystosi smulkiųjų skaidulų neuropatija, todėl standartinė ENMG gali būti nepakitusi. Smulkiųjų skaidulų neuropatijai nustatyti turėtų būti taikomi specialūs diagnostiniai metodai. Odos ir paodžio biopsija yra jautrus, tačiau invazinis tyrimo metodas. Tebeieškoma kuo patikimesnių tyrimo metodų ar jų derinių smulkiųjų skaidulų pažeidimo diagnostikai. Ankstyva diabetinės polineuropatijos diagnostika turėtų būti kompleksinė.

Gauta:  
2011 07 09

Priimta spaudai:  
2011 07 18

## Literatūra

1. King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *J Clin Pathol Mol Pathol* 2001; 54: 400–8.
2. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist* 2005; 11(2): 63–79.
3. Krishnan AV, Kiernan MC. Altered nerve excitability properties in established diabetic neuropathy. *Brain* 2005; 128: 1178–87.
4. Boulton A. What causes neuropathic pain? *J Diabetes Complications* 1992; 6: 58–63.
5. Orchard TJ. From diagnosis and classification to complications and therapy. *Diabetes Care* 1994; 7: 326–38.
6. Ellenberg M. Diabetic neuropathy presenting as the initial clinical manifestation of diabetes. *Ann Intern Med* 1958; 49: 620–31.
7. Anjaneyulu M, Berent-Spillson A, Russell JW. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) and diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 85–93.
8. Russell JW, Sullivan KA, Windebank AJ, et al. Neurons undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 347–63.
9. Oztürk G, Erdoğan E, Oztürk M, et al. Differential analysis of effect of high glucose level in the development of neuropathy in a tissue culture model of diabetes mellitus: role of hyperosmolality. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 582–91.

10. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–11.
11. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1448–53.
12. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist* 2008; 14(11): 23–9.
13. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; S54–7.
14. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *JAMA* 2003; 290: 1371–6.
15. Guy RJ, Clark CA, Malcolm PN, Watkins PJ. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985; 28: 131–7.
16. Smith AG, Tripp C, Singleton JR. Skin biopsy findings in patients with neuropathy associated with diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2001; 57: 1701–4.
17. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: recruitment methods and results. *Controll Clin Trials* 2002; 23: 157–71.
18. Klimašauskienė A. Ankstyvas centrinės nervų sistemos pažeidimas, sergant neilgos trukmės cukriniu diabetu. *Neurologijos seminarai* 2003; 2(18): 39–46.
19. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, et al. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 7: 563–9.
20. Cappellari A, Airaghi L, Capra R, et al. Early peripheral abnormalities in impaired glucose tolerance. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 241–4.
21. Turgut N, Guidiken S, Balci K, et al. Comparative neurophysiological study for diagnose of mild polyneuropathy in patients with diabetes mellitus and glucose intolerance. *Int J Neurosci* 2006; 116: 745–59.
22. Švilpauskė J. Odos tyliojo periodo tyrimo reikšmė nustatant periferinių nervų pažeidimą. *Santrauka dr. disertacijos. Kaunas*, 2006; 41.
23. Kim BJ, Kim NH, Kim SG, et al. Utility of the cutaneous silent period in patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2010; 293(1–2): 1–5.
24. Onal MR, Ulas UH, Oz O, et al. Cutaneous silent period changes in Type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(5): 714–8.
25. Agostino R, Cruccu G, Romaniello A, et al. Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(2): 270–6.
26. Devigili G, Tugnoli V, Penzat P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912–25.
27. Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 417–22.
28. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur Neurol J* 2010; 17: 903–12.
29. Ragé M, Van Acker N, Sindic C, et al. Preclinical small fibre neuropathy in diabetes mellitus: comparison of epidermal nerve fibre density and laser evoked potentials. *Belgian Brain Congress 2010, Brussels, Belgium*, 17–18 Sept. 2010.
30. Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA. Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment. *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3(1): 16–21.
31. Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, et al. Corneal confocal microscopy: A novel means to detect nerve fibers damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol* 2010; 245–50.
32. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia* 2003; 46: 683–8.
33. Levy DM, Karanth SS, Springall DR, Polak JM. Depletion of cutaneous nerves and neuropeptides I diabetes mellitus: an immunocytochemical study. *Diabetologia* 1989; 32: 427–33.
34. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26: 173–88.
35. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes care* 2006; 29: 1294–9.
36. Lauria G. Small fibers neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 591–7.
37. Herrmann DN, Griffin JW, et al. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology* 1999; 53: 1634–40.
38. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2009; 76: 297–305.
39. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy. *Muscle Nerve* 2009; 39: 106–15.
40. Smith A, Gordon, et al. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes associated neuropathy. *Neurology Today* 2001; 2: 1701–4.
41. Hiltunen L, Laara E, Keinänen-Kiukaanniemi S. Changes in glucose tolerance during three year's follow - up in an elderly population. *Public Health* 1999; 113: 181–4.
42. Hermann LS, Wiernsperger N. Impaired glucose tolerance and metformin: clinical and mechanistic aspects. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2: 177–83.

#### D. Garšvienė, N. Vaičienė-Magistris

### POLYNEUROPATHY ASSOCIATED WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

#### Summary

Diabetic polyneuropathy is the most common and problematic complication of diabetes, often accompanied by disabling complications. Polyneuropathy can occur at the earliest stage of diabetes in patients with impaired glucose tolerance therefore its early and timely diagnosis is very important. Polyneuropathy caused by impaired glucose tolerance is neuropathy of sensory nerves with prominent early involvement of the small-diameter unmyelinated nerve fibers or thin myelinated axons. As large myelinated nerve fibers in glucose dysmetabolism remain intact and standard neurophysiological testing can not identify small fiber damage early diagnosis of diabetic neuropathy has many gaps. The aim of this article is to review and summarize the diagnostic possibilities of diabetic polyneuropathy at the earliest stage while peripheral nerve lesions are reversible.

**Keywords:** Polyneuropathy, electroneuromyography, skin biopsy, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus.