

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

*Katedra Neurologii
Klinika Neurologii Dorosłych*



Lek. Sebastian Szczyrba

**UŻYTECZNOŚĆ ILOŚCIOWEJ OCENY CZUCIA WIBRACJI
I TEMPERATURY W DIAGNOSTYCE POWIKŁAŃ NEUROPATYCZNYCH U
CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Walenty Michał Nyka, prof. nadzwyczajny

Gdańsk 2012

Mojej Żonie i dzieciom
za codzienne wsparcie i wyrozumiałość

Składam serdeczne podziękowania

***Mojemu Promotorowi
Prof. Walentemu M. Nyce***

za cenne uwagi, zachętę i cierpliwość
podczas pisania niniejszej pracy

oraz

Prof. Leszkowi Bieniaszewskiemu

za poświęcony czas, pomoc i motywację,
bez których niniejsza rozprawa by nie powstała

1	WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE	7
2	WSTĘP	11
2.1	WPROWADZENIE I EPIDEMIOLOGIA CUKRZYCY	11
2.2	NEUROPATIA CUKRZYCOWA.....	13
2.2.1	Wprowadzenie.....	13
2.2.2	Patomechanizm	16
2.2.3	Obraz kliniczny.....	24
2.2.4	Metody diagnostyczne	32
2.2.5	Zapobieganie i leczenie	42
3	CEL PRACY	48
4	METODY	49
4.1	OCENA STANU KLINICZNEGO PACJENTÓW	49
4.1.1	Kwestionariusz wywiadu i przebiegu cukrzycy	49
4.1.2	Ocena obecności powikłań cukrzycy	50
4.1.3	Ocena parametrów biochemicznych i układu krążenia.....	51
4.2	KLINIMETRYCZNA OCENA STANU NEUROLOGICZNEGO	52
4.2.1	Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)	52
4.2.2	Neurological Symptoms Score (NSS) i Neurological Disability Score (NDS)	52
4.2.3	Mini-Mental State Examination (MMSE).....	53
4.2.4	Skala Depresji Becka (BDI).....	53
4.3	IŁOŚCIOWE BADANIE CZUCIA WIBRACJI I TEMPERATURY	53
4.3.1	Ocena czucia wibracji	53
4.3.2	Ocena czucia temperatury.....	58
4.4	OCENA POWTARZALNOŚCI IŁOŚCIOWEGO BADANIA CZUCIA WIBRACJI I TEMPERATURY U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW	63
4.5	ANALIZA STATYSTYCZNA I FINANSOWANIE BADAŃ	64
5	MATERIAŁ	65
5.1	GRUPA OSÓB ZDROWYCH	65
5.1.1	Ochotnicy w ocenie powtarzalności wyników ilościowego badania czucia	65
5.1.2	Grupa kontrolna w badaniu chorych na cukrzycę typu 1	65
5.2	GRUPA CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1.....	66

6	WYNIKI BADAŃ	72
6.1	OCENA POWTARZALNOŚCI ILOŚCIOWEGO BADANIA CZUCIA WIBRACJI I TEMPERATURY U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW	72
6.1.1	<i>Czucie wibracji</i>	72
6.1.2	<i>Czucie temperatury</i>	75
6.2	OCENA PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH I UKŁADU KRAŻENIA U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1	77
6.2.1	<i>Badania biochemiczne</i>	77
6.2.2	<i>Parametry układu krążenia</i>	78
6.3	KLINIMETRYCZNA OCENA STANU NEUROLOGICZNEGO	79
6.3.1	<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)</i>	79
6.3.2	<i>Neurological Symptoms Score (NSS)</i>	80
6.3.3	<i>Neurological Disability Score (NDS)</i>	80
6.3.4	<i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i>	80
6.3.5	<i>Skala Depresji Becka (BDI)</i>	81
6.4	ILOŚCIOWE BADANIE CZUCIA WIBRACJI I TEMPERATURY	82
6.4.1	<i>Grupa kontrolna</i>	82
6.4.2	<i>Grupa chorych na cukrzycę typu 1</i>	86
6.5	PORÓWNANIE GRUPY CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1 Z GRUPĄ KONTROLNĄ	90
6.6	ANALIZA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY PARAMETRAMI STANU KLINICZNEGO U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1	94
6.6.1	<i>Czucie wibracji</i>	94
6.6.2	<i>Czucie temperatury</i>	97
6.6.3	<i>Wiek pacjentów</i>	100
6.6.4	<i>Czas trwania cukrzycy</i>	101
6.6.5	<i>Wyrównanie cukrzycy</i>	101
6.6.6	<i>Obecność powikłań</i>	104
6.7	OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA POWIKŁAŃ CUKRZYCY W PODGRUPACH WYDZIELONYCH NA PODSTAWIE ILOŚCIOWEGO BADANIA CZUCIA	106
7	DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ	113
7.1	ROZWAŻANIA OGÓLNE	113
7.2	OCENA POWTARZALNOŚCI ILOŚCIOWEGO BADANIA CZUCIA NA GRUPIE ZDROWYCH OCHOTNIKÓW	116
7.3	PROFIL KLINICZNY PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1	118
7.4	NEUROPATIA CUKRZYCOWA	119

7.5	KORELACJE PARAMETRÓW STANU KLINICZNEGO PACJENTÓW.....	122
7.6	ILOŚCIOWE BADANIE CZUCIA A POWIKŁANIA CUKRZYCY.....	124
8	WNIOSKI.....	126
9	STRESZCZENIE	127
10	ABSTRACT	132
11	PIŚMIENNICTWO.....	135
12	SKOROWIDZ WYKRESÓW	161
13	SKOROWIDZ TABEL	163
14	SKOROWIDZ RYCIN.....	166
15	ANEKS.....	167
15.1	Załącznik nr 1 – Kwestionariusz wywiadu klinicznego i kontroli cukrzycy	167
15.2	Załącznik nr 2 – Formularz <i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i>	168
15.3	Załącznik nr 3 – Formularz Skali Depresji Becka (BDI).....	169
15.4	Załącznik nr 4 – Formularz <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)</i>	171
15.5	Załącznik nr 5 – Formularz <i>Neurological Symptoms Score (NSS)</i> i <i>Neurological Disability Score (NDS)</i>	173
15.6	Załącznik nr 6 – Formularz „Świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu”	174
15.7	Załącznik nr 7 – Informacje dla pacjenta dotyczące ilościowego badania czucia wibracji	176
15.8	Załącznik nr 8 – Informacje dla pacjenta dotyczące ilościowego badania czucia temperatury.....	178
15.9	Załącznik nr 9 – Formularz ilościowego badania czucia wibracji.....	180
15.10	Załącznik nr 10 – Formularz ilościowego badania czucia temperatury	181

1 WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE

- AGE (ang. *advanced glycation end-products*)
 - Końcowe produkty glikacji białek
- ANOVA (ang. *analysis of variance*)
 - Analiza zmienności – metoda statystyczna
- BDI (ang. *Beck Depression Inventory*)
 - Skala Depresji Becka
- BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*)
 - Mózgowopochodny czynnik neurotroficzny
- BMI (ang. *body-mass index*)
 - Wskaźnik masy ciała
- CCM (ang. *corneal confocal microscopy*)
 - Mikroskopia konfokalna rogówki
- CGRP (ang. *calcitonine gene related peptide*)
 - Peptyd pochodny genu kalcytoniny
- CIDP (ang. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*)
 - Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna
- CMAP (ang. *compound muscle action potential*)
 - Złożony potencjał czynnościowy mięśnia
- CNFD (ang. *corneal nerve fiber density*)
 - Gęstość włókien nerwowych w rogówce
- DCCT (ang. *Diabetes Control and Complications Trial*)
 - Badanie kliniczne oceny kontroli i powikłań cukrzycy
- DM 1 (ang. *type 1 diabetes mellitus*)
 - Cukrzyca typu 1
- DNA (ang. *deoxyribonucleic acid*)
 - Kwas dezoksyrybonukleinowy
- EMG (ang. *electromyography*)
 - Elektromiografia

- ENG (ang. *electroneurography*)
 - Elektroneurografia
- GLA (ang. *gamma-linolenic acid*)
 - Kwas gamma-linolenowy
- GFR (ang. *glomerular filtration rate*)
 - Współczynnik przesączania kłębuszkowego
- HbA_{1C}
 - Hemoglobina glikowana
- HDL (ang. *high-density lipoproteins*)
 - Lipoproteiny wysokiej gęstości
- IENFD (ang. *intraepidermal nerve fiber density*)
 - Śródnabłonkowa gęstość włókien nerwowych
- IGF (ang. *impaired glucose tolerance*)
 - Nieprawidłowa tolerancja glukozy
- IGF (ang. *insulin-like growth factor*)
 - Insulinopodobny czynnik wzrostu
- LDL (ang. *low-density lipoproteins*)
 - Lipoproteiny niskiej gęstości
- MAPK (ang. *mitogen activated protein kinase*)
 - Kinaza białka aktywowanego przez mitogen
- MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination*)
 - Skala zaburzeń poznawczych Mini-Mental
- MNSI (ang. *Michigan Neuropathy Screening Instrument*)
 - Skala klinimetryczna do oceny neuropatii Uniwersytetu w Michigan
- MSNA (ang. *muscle sympathetic nerve activity*)
 - Spontaniczna czynność włókien naczynioruchowych
- NADPH (ang. *nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate*)
 - forma zredukowana fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego
- NCS (ang. *nerve conduction study*)
 - Badanie przewodnictwa nerwowego

- NDS (ang. *Neurological Disability Score*)
 - Skala klinimetryczna do badania neuropatii – ocena deficytów
- NF-κB (ang. *nuclear factor κB*)
 - Czynn timer jądrowy κB
- NGF (ang. *nerve growth factor*)
 - Czynn timer wzrostu nerwów
- NOS (ang. *nitric oxide synthase*)
 - Syntaza tlenku azotu
- NSS (ang. *Neurological Symptoms Score*)
 - Skala klinimetryczna do badania neuropatii – kwestionariusz objawów
- NT (ang. *neurotrophin*)
 - Neurotrofina
- PAI (ang. *plasminogen activator inhibitor*)
 - Inhibitor aktywatora plazminogenu
- PKC (ang. *protein kinase C*)
 - Kinaza białkowa C
- PWV (ang. *pulse-wave velocity*)
 - Szybkość fali tętna
- QST (ang. *quantitative sensory testing*)
 - Ilościowe badanie czucia
- RAGE (ang. *receptor for advanced glycation end-products*)
 - Receptor dla końcowych produktów glikacji białek
- SD (ang. *standard deviation*)
 - Odchylenie standardowe
- SNAP (ang. *sensory nerve action potential*)
 - Czuciowy potencjał czynnościowy nerwu
- SOD (ang. *superoxide dysmutase*)
 - Dysmutaza nadtlenkowa
- SSNA (ang. *skin sympathetic nerve activity*)
 - Spontaniczna czynność włókien potowydzielniczych

- SSR (ang. *sympathetic skin response*)
 - Współczulne potencjały skórne
- SWME (ang. *Semmes-Weinstein monofilament examination*)
 - Badanie monofilamentem Semmes-Weinstein
- TGF (ang. *transforming growth factor*)
 - Transformujący czynnik wzrostu
- TNF (ang. *tumor necrosis factor*)
 - Czynnik martwicy nowotworów
- TPT (ang. *temperature perception threshold*)
 - Próg czucia różnicy temperatury
- UKPDS (ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*)
 - Prospektywne badanie kliniczne cukrzycy w Wielkiej Brytanii
- v. u. (ang. *vibration unit*)
 - jednostka wibracji
- VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*)
 - Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu
- VPT (ang. *vibration perception threshold*)
 - Próg czucia wibracji
- WHR (ang. *waist-to-hip ratio*)
 - Stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

2 WSTĘP

2.1 WPROWADZENIE I EPIDEMIOLOGIA CUKRZYCY

Cukrzyca jest chorobą, w której poziom glukozy we krwi utrzymuje się długotrwale powyżej wartości prawidłowych. Przyczyną tego jest bezwzględny niedobór insuliny lub obecność czynników o działaniu przeciwnym do insuliny. Należy ona do schorzeń metabolicznych o największym stopniu rozpowszechnienia. Następujący w zastraszającym tempie wzrost jej wskaźników epidemiologicznych, zachorowalności i chorobowości sprawia, że stała się ona problemem nie tylko zdrowotnym, ale także społecznym dzisiejszego świata.

W roku 2000 częstość występowania cukrzycy oceniano na 2,8% populacji światowej, szacunki na rok 2030 mówią już o 4,4%. Przekłada się to na wzrost bezwzględnej liczby chorych ze 171 milionów w roku 2000 do 366 milionów w roku 2030 [1]. W szczególnym stopniu zwiększenie liczby chorych dotyczy krajów rozwijających się, takich jak Indie, Chiny, inne kraje azjatyckie, afrykańskie oraz państwa Ameryki Łacińskiej- prognozowany jest w nich ponad dwukrotny wzrost liczby chorych [1].

Polskie prognozy z roku 2003 w grupie wiekowej 20-79 lat liczbę chorych szacowały na około 1,4 miliona (przyjmując za *International Diabetes Federation*, że chorobowość w tym przedziale wiekowym wynosi 5,1%). Biorąc pod uwagę prognozowany wzrost chorobowości do 6,3% liczba ta w roku 2025 wzrośnie do ok. 1,8 miliona.

W populacji województwa świętokrzyskiego częstość występowania cukrzycy oceniono na 8,4% [2]. W badaniu WOBASZ wyniosła ona 6,8%, przy czym różniła się w zależności od wieku osób badanych- w grupie wiekowej 20-29 lat było to 0,5% kobiet i 0,7% mężczyzn, natomiast w wieku powyżej 60 lat odpowiednio 17,8% i 16,3% [3].

Stale rosnąca zachorowalność na cukrzycę plasuje nasz kraj w grupie państw rozwijających się. Rocznie notuje się 200-210 nowych przypadków na 100 tysięcy

mieszkańców. Dodatkowym problemem jest niska świadomość społeczna objawów cukrzycy i niewykryte przypadki tej choroby. W polskim badaniu z 1999 roku na podstawie przygodnego pomiaru poziomu glikemii cukrzycę rozpoznano u 13% osób, natomiast tylko 4% pacjentów wiedziało już wcześniej o chorobie [4]. W przeprowadzonym w roku 2011 badaniu populacji województwa świętokrzyskiego u osób, u których potwierdzono cukrzycę 2,5% nie było wcześniej świadomych choroby [2].

Wzrastająca liczba chorych i późne wykrywanie choroby przekładają się na systematyczny wzrost liczby powikłań cukrzycy. Szczególnej uwagi w tej kwestii wymagają osoby z typem 1 cukrzycy, które w populacji dorosłych na świecie stanowią od 3% do 5% ogółu pacjentów z tym schorzeniem. W Europie Zachodniej odsetek ten osiąga 10-20% [5].

W naszym kraju obserwuje się niepokojąco wzrastające wskaźniki występowania cukrzycy typu 1 u osób poniżej 15 roku życia- w latach 1989 – 2004 chorobowość w tej grupie wzrosła z 5,4 do 17,7 osób na 100 tysięcy mieszkańców [6]. Szacuje się, że w roku 2000 rozpoznano cukrzycę typu 1 u 1600 osób poniżej 15 roku życia. W przewidywaniach na rok 2025 liczba ta ma wzrosnąć do 4800 nowych przypadków [6].

Młody wiek zachorowania u pacjentów z typem 1 cukrzycy powoduje, iż mają oni przed sobą wiele lat życia z chorobą, co niestety predysponuje do rozwoju powikłań, prowadzących w wielu przypadkach do niepełnosprawności i zależności od innych osób. Ma to niebagatelne skutki społeczne, ponieważ powikłania uniemożliwiają często kontynuację pracy zawodowej, prowadząc do izolacji społecznej chorych. Pacjent skazany jest na korzystanie ze świadczeń rentowych, a powikłania zwiększają koszty opieki zdrowotnej. Rośnie przez to obciążenie i tak niewydolnego systemu ubezpieczeń społecznych.

2.2 NEUROPATIA CUKRZYCOWA

2.2.1 Wprowadzenie

Definicja

Neuropatia cukrzycowa jest najczęstszym neurologicznym powikłaniem cukrzycy [7]. Jednocześnie jest najczęstszą postacią neuropatii w krajach zachodnich [5].

Do dnia dzisiejszego obowiązuje definicja neuropatii cukrzycowej przyjęta na konferencji w San Antonio w 1988 roku [8]. Zgodnie z tą definicją mianem neuropatii cukrzycowej określamy możliwe do udokumentowania zaburzenia, występujące w postaci klinicznie jawnej lub subklinicznej, pojawiające się w przebiegu cukrzycy, obejmujące część somatyczną i autonomiczną obwodowego układu nerwowego. Rozpoznanie neuropatii cukrzycowej wymaga wykluczenia innych możliwych przyczyn uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, mogących przypominać zmiany w przebiegu cukrzycy (tabela nr 1) [9].

Tabela nr 1. Schorzenia istotne w różnicowaniu neuropatii cukrzycowej [9].

- Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna
- Neuropatia alkoholowa i neuropatie niedoborowe
- Neuropatie metaboliczne i endokrynologiczne
- Neuropatie infekcyjne
- Neuropatie immunologiczne
- Neuropatie paranowotworowe
- Neuropatie w chorobach układowych
- Neuropatie toksyczne i polekowe
- Neuropatie z ucisku
- Neuropatie dziedziczne

Klasyfikacja

Istnieje kilka podziałów neuropatii cukrzycowej w zależności od dynamiki procesu, umiejscowienia dolegliwości oraz stopnia zajęcia poszczególnych części obwodowego układu nerwowego.

Klasyfikacja neuropatii cukrzycowej ze wspomnianej konferencji w San Antonio, obowiązująca do dziś z niewielkimi modyfikacjami, wyróżnia neuropatię subkliniczną, nie dającą objawów subiektywnych, oraz neuropatię jawną klinicznie (objawową) [8].

Podstawą rozpoznania u pacjenta neuropatii w stadium subklinicznym są nieprawidłowości wykryte badaniem fizykalnym (neurologicznym), takie jak zaburzone czucie wibracji, temperatury, delikatnego dotyku, osłabienie odruchów głębokich czy dyskretne osłabienie siły mięśniowej oraz badaniami dodatkowymi (badania elektrofizjologiczne, testy autonomiczne) przy braku skarg subiektywnych [8].

Neuropatia objawowa obejmuje uogólnioną neuropatię somatyczną, neuropatię autonomiczną oraz neuropatie ogniskowe (tabela nr 2).

Tabela nr 2. Klasyfikacja neuropatii cukrzycowej [8].

I. Neuropatia subkliniczna

- A. Nieprawidłowy wynik badań elektrofizjologicznych
 - 1. Obniżona szybkość przewodnictwa nerwowego
 - 2. Obniżona amplituda czynnościowych potencjałów wywołanych mięśni lub nerwów
- B. Nieprawidłowy wynik badania neurologicznego
 - 1. Badanie czucia wibracji i dotyku
 - 2. Badanie czucia temperatury (ogrzewanie i ochładzanie)
 - 3. Inne
- C. Nieprawidłowy wynik badania funkcji autonomicznych
 - 1. Nieprawidłowe odruchy sercowo-naczyniowe
 - 2. Zmienione odruchy sercowo-naczyniowe
 - 3. Nieprawidłowa odpowiedź biochemiczna na hipoglikemię

II. Neuropatia objawowa

- A. Uogólniona neuropatia somatyczna
 - 1. Dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa
 - a. Dominująca neuropatia cienkich włókien
 - b. Dominująca neuropatia grubych włókien
 - c. Formy mieszane
- B. Neuropatia autonomiczna
 - 1. Autonomiczna neuropatia sercowo-naczyniowa

2. Nieprawidłowa funkcja źrenic
 3. Autonomiczna neuropatia żołądkowo-jelitowa
 - a. Porażenie funkcji żołądka
 - b. Zaparcia
 - c. Biegunki cukrzycowe
 - d. Nietrzymanie stolca
 4. Autonomiczna neuropatia moczowo-płciowa
 - a. Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego
 - b. Zaburzenia seksualne
- C. Neuropatie ogniskowe
1. Mononeuropatie
 2. Mononeuropatia wieloogniskowa
 3. Amiotrofia cukrzycowa

Poza powyższym podziałem w praktyce klinicznej spotyka się także dość często klasyfikacje Thomasa [10] i Vinika [11], jednak podział z San Antonio wydaje się być najbardziej uniwersalny.

Biorąc pod uwagę charakter zmian patologicznych obecnych w nerwach można wyróżnić neuropatię aksonalną z dominującą utratą aksonów i neuropatię demielinizacyjną z przeważającym uszkodzeniem osłonek mielinowych. Polineuropatia cukrzycowa charakteryzuje się obecnością obu typów zmian [12], aczkolwiek część doniesień mówi o przewadze uszkodzenia aksonalnego [13].

Epidemiologia

Wyniki badania częstości występowania neuropatii cukrzycowej są znacznie zróżnicowane i zależą od ośrodka badawczego i przyjętych kryteriów diagnostycznych. W badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii średnia częstość występowania neuropatii wśród chorych na cukrzycę wyniosła 28,5% (22,7% w cukrzycy insulinozależnej, 32,1% w cukrzycy insulinoniezależnej). Rosła ona z wiekiem: w grupie wiekowej 20-29 lat wynosiła 5%, natomiast w grupie 70-79 lat 44,2%, a także wraz z czasem trwania cukrzycy- od 20,8% u chorych leczonych krócej niż 5 lat do 36,8% u chorych leczonych dłużej niż 10 lat [14], [15]. Niektórzy autorzy sugerują częstsze występowanie neuropatii cukrzycowej, sięgające 54 - 90% [16-18].

W wynikach opublikowanego w roku 2008 badania *Eurodiab* wyjściowy odsetek neuropatii wśród chorych na cukrzycę wynosił 28%. W badaniu tym poddano następnie 7-letniej obserwacji ponad 1100 pacjentów z cukrzycą typu 1, u których wyjściowo neuropatia nie występowała. W trakcie trwania badania neuropatia wystąpiła u 23,5% obserwowanych pacjentów [19].

Istnieją także doniesienia o zróżnicowanej częstości występowania neuropatii w zależności od pochodzenia i rasy, z tendencją do przewagi u rasy białej [20].

Na częstość występowania neuropatii ma także wpływ rodzaj stosowanej terapii insulinowej. Chorzy leczeni w sposób konwencjonalny wykazywali wyższy odsetek neuropatii w porównaniu do grupy leczonej w sposób intensywny (odpowiednio 28% i 22%). Efekt intensywnej terapii insulinowej cukrzycy był wyraźnie widoczny jeszcze 13-14 lat po jej zakończeniu [21].

Neuropatię cukrzycową należy rozważyć u wszystkich osób chorujących na typ 2 cukrzycy oraz u pacjentów z co najmniej 5-letnim okresem trwania cukrzycy typu 1 [16], [22-24].

2.2.2 Patomechanizm

Pomimo postępów w badaniach nad obwodową neuropatią cukrzycową do chwili obecnej nie udało się w sposób jednoznaczny określić patogenezы tego schorzenia. Wśród badaczy panuje jednak przekonanie, że neuropatia w przebiegu cukrzycy jest procesem wieloczynnikowym. Zidentyfikowano kilka mechanizmów z całą pewnością prowadzących do rozwoju neuropatii, ich udział w powstawaniu konkretnych objawów neuropatycznych pozostaje jednak niejasny.

Na zaawansowanie procesu neuropatycznego wpływ ma nasilenie zaburzeń metabolicznych w przebiegu cukrzycy oraz czas jej trwania [25].

W dużych badaniach klinicznych DCCT i UKPDS potwierdzono, że długotrwała hiperglikemia jest podstawowym czynnikiem prowadzącym do rozwoju neuropatii cukrzycowej [18], [26-29]. Jej rozwój jest tym szybszy, im gorsza jest kontrola metaboliczna cukrzycy.

Wpływ hiperglikemii na nerwy obwodowe jest złożony. Wyróżnia się co najmniej 4 mechanizmy patologiczne: (1) aktywację szlaku poliolowego, (2) aktywację szlaku heksozaminy, (3) aktywację kinazy białkowej C, (4) tworzenie

końcowych produktów glikacji białek [30], [31]. Dodatkowo istotne znaczenie ma stres oksydacyjny, czynniki immunologiczne, zaburzenia ukrwienia nerwów i wydzielania czynników neurotroficzných. Oprócz uszkodzania neuronów mechanizmy te powodują także znaczne uszkodzenia w naczyniach krwionośnych.

Według hipotezy zaproponowanej przez Brownlee swoiste zaburzenia indukowane przez hiperglikemię tworzą jeden wspólny proces patologiczny, którego istotą jest nadmierna produkcja nadtlenków w łańcuchu oddechowym mitochondriów a efektem rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy [32], [33]. Uszkodzenie tkanek u chorych na cukrzycę jest sumarycznym wynikiem wpływu stresu oksydacyjnego (nadmiar wolnych rodników) oraz nadmiaru glukozy (cukrzyca typu 1) i wolnych kwasów tłuszczowych (cukrzyca typu 2) [33].

Aktywacja szlaku polioliowego (sorbitolowego)

Zasadniczą rolę w tym mechanizmie odgrywa enzym reduktaza aldozowa. Wnikanie glukozy do nerwów obwodowych jest niezależne od insuliny i zależy wyłącznie od aktualnego stężenia glukozy we krwi. Przewlekła hiperglikemia skutkuje nadmiernym gromadzeniem glukozy wewnątrz nerwów obwodowych. W komórkach bogatych w reduktazę aldozową, takich jak neurony (szczególnie część aksonu w okolicy węzłów Ranviera), komórki Schwanna, komórki śródbłónka czy pericyty, nadmiar glukozy uruchamia alternatywny szlak jej przekształcania, w którym glukoza zostaje zredukowana do sorbitolu [34].

Enzym katalizujący reakcję, reduktaza aldozowa, zużywa jako koenzym cząsteczkę formy zredukowanej fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH), którego podstawową rolę w komórce jest regeneracja glutationu, ważnego przeciwutleniacza. Zużywanie NADPH zaburza równowagę oksydacyjno-redukcyjną i nasila stres oksydacyjny [35].

Powstający w komórce sorbitol w dalszym toku przemian może zostać przekształcony we fruktozę przy udziale dehydrogenazy sorbitolu, jednakże u osób chorych na cukrzycę aktywność tego enzymu jest zmniejszona, co zaburza metabolizm sorbitolu [32], [36]. Gromadzący się w komórce sorbitol zwiększa aktywność kinazy białkowej C i powoduje zaburzenia transportu jonowego, prowadząc na tej drodze do uszkodzenia komórek nerwowych.

Błona komórkowa neuronu jest praktycznie nieprzepuszczalna dla sorbitolu i fruktozy [37]. Tak więc w wyniku aktywacji przemiany glukozy w szlaku poliooli u chorych na cukrzycę dochodzi do gromadzenia w komórkach glukozy, sorbitolu i fruktozy. Wywołuje to efekt osmotyczny, prowadząc do obrzęku komórek i ich uszkodzenia.

Następstwem powyższej patologii są zaburzenia syntezy mioinozytolu, związku ważnego w gospodarce energetycznej komórki [38], [39]. Jego niedobór upośledza aktywność błonowej ATP-azy sodowo-potasowej. Efektem tej dysfunkcji jest gromadzenie się jonów sodu w okolicy węzłów Ranviera, co powoduje blok depolaryzacyjny grubych, szybko przewodzących włókien nerwowych i może prowadzić do okołowęzłowej demielinizacji [40].

Wysokie ciśnienie osmotyczne i zużywanie cząsteczek NADPH prowadzą do stanu pseudohipoksji i zaburzeń równowagi oksydacyjno-redukcyjnej w komórkach. Niedobór NADPH zaburza nie tylko resyntezę glutationu, lecz także funkcjonowanie enzymu syntazy tlenku azotu, którego jest koenzymem. Dochodzi do zmniejszonego wydzielania tlenku azotu (NO) przez komórki śródbłónka, co z kolei wywołuje skurcz naczyń odżywczych nerwów i upośledza przepływ krwi przez *vasa nervorum* [41].

Wywołana nadmierną aktywacją szlaku poliolowego patologia komórek Schwanna, komórek podścieliska endoneurium, komórek śródbłónka i wreszcie samych neuronów prowadzi do demielinizacji włókien i zaburzeń ukrwienia nerwów. Obecnie w hipotezie poliolowej łączy się wpływy zaburzeń naczyniowych, środowiskowych i genetycznych [33], [34], [39].

Mechanizm powstawania zmian neuropatycznych zależy od aktywacji szlaku poliolowego wydaje się bardzo dobrze tłumaczyć patologię obecną w nerwach obwodowych w cukrzycy. Istnieje jednak kilka związanych z nim zastrzeżeń i kontrowersji. Są to: (1) brak zmian morfologicznych w przebiegu neuropatii cukrzycowej u ludzi, porównywalnych do obserwowanych w modelach zwierzęcych [42], (2) zwiększona, a nie zmniejszona aktywność ATP-azy sodowo-potasowej w nerwach obwodowych u zwierząt z galaktozemią, pomimo zmniejszonego poziomu mioinozytolu [43], (3) brak wyraźnego zmniejszenia

poziomu mioinozytolu w nerwach u ludzi a także brak poprawy klinicznej przy suplementacji mioinozytolu w diecie u chorych z neuropatią [44] oraz (4) niejednoznaczne efekty kliniczne stosowania inhibitorów reduktazy aldozowej [45–47].

Aktywacja szlaku heksozaminy

Wewnątrz komórek glukoza w procesie glikolizy zostaje przekształcona w glukozo-6-fosforan i dalej w fruktozo-6-fosforan pod wpływem enzymu heksokinazy [48]. Obecność nadmiernej ilości glukozy stymuluje przekształcanie fruktozo-6-fosforanu w glukozamino-6-fosforan i dalej w N-acetyloglukozaminę [33]. Ten ostatni związek łącząc się z czynnikami transkrypcyjnymi prowadzi do nieprawidłowej ekspresji licznych genów, kodujących między innymi transformujący czynnik wzrostu β_1 (TGF β_1), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI 1) i inne związki wpływające niekorzystnie na naczynia krwionośne i serce [49–51].

W cukrzycy typu 2 aktywacja szlaku heksozaminy nasila insulinooporność i stres oksydacyjny [30].

Aktywacja kinazy białkowej C

Istnieje 12 izoenzymów kinazy białkowej C (PKC), które pełnią aktywujący wpływ na białka niezbędne w procesach, od których zależy przeżycie komórek. Aktywacja PKC prowadzi do osłabienia mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymywanie homeostazy [33]. Wspomniany przy okazji teorii poliolowej wzrost ciśnienia osmotycznego w komórkach i stres oksydacyjny aktywują kinazę białkową C. Izoforma enzymu PKC- β odpowiada za proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek naczyń krwionośnych- jej aktywność jest stymulowana przez hiperglikemię, wolne kwasy tłuszczowe, diacyloglicerol i jony wapnia [33], [52]. Aktywowana PKC- β stymuluje z kolei kinazę białka aktywowanego przez mitogen (MAPK) i fosforylację białek transkrypcyjnych odpowiedzialnych za angiogenezę [53], [54]. W badaniach na zwierzętach chorych na cukrzycę wykazano dużą aktywność tkankową PKC- β , między innymi w śródbłonku i tkance nerwowej.

Nasilona aktywacja układu PKC, szczególnie PKC- β , powoduje niedokrwienie tkanek na drodze skurczu naczyń. Ponadto wielotorowe działanie uaktywnionego układu PKC zwiększa syntezę naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) stymulując angiogenezę, zwiększa przepuszczalność naczyń i adhezję leukocytów do ich ścian, zaburza syntezę NO i zwiększa produkcję endoteliny 1, upośledzając przepływ krwi w mikrokrażeniu. Zwiększając stężenie PAI 1 wywiera wpływ prozakrzepowy, zwiększając ekspresję czynnika jądrowego κB (NF- κB) nasila stan zapalny, natomiast aktywując oksydazy NADPH zwiększa produkcję wolnych rodników tlenowych [33], [53–55].

Tworzenie końcowych produktów glikacji białek

W warunkach podwyższonego wewnątrzkomórkowego stężenia glukozy wiąże się ona w sposób nieenzymatyczny z białkami w przebiegu nieregulowanej reakcji glikacji obejmującej 2 etapy. W pierwszym na drodze szybkiej i odwracalnej reakcji następuje tworzenie zasad Schiffa (w przypadku hemoglobiny glikowanej powstaje związek o nazwie Pre-A_{1C}). Drugi etap jest powolny i początkowo odwracalne połączenia ulegają nieodwracalnemu utrwaleniu poprzez tworzenie produktów Amadoriego (powstaje HbA_{1C}, która jest ketoaminą). Jeśli glikemia utrzymuje się w granicach normy przez tydzień, poziom glikowanych białek osocza ulega zmniejszeniu o ok. 40%, natomiast poziom HbA_{1C} tylko o ok. 10% [56]. Podobnym do hemoglobiny A przemianom podlegają inne białka organizmu, takie jak albuminy, lipoproteiny, fibryna czy kolagen. Powoduje to zmianę ich funkcji- glikowane LDL (lipoproteiny o niskiej gęstości) nie są rozpoznawane przez receptor dla LDL, co wydłuża ich czas półtrwania. Zmienione HDL (lipoproteiny wysokiej gęstości) ulegają szybszym przemianom niż białka niezmienione. Glikowany kolagen staje się mniej rozpuszczalny i bardziej odporny na degradację przez kolagenazy w porównaniu do cząsteczki prawidłowej. Nieenzymatycznie glikowane białka stopniowo formują fluorescencyjne produkty białkowe z wiązaniami krzyżowymi, zwane końcowymi produktami glikacji białek (AGE), takie jak glioksal, metyloglioksal, pentozydyna czy 3-dezoksyglukoza [57], [58]. Formowanie AGE jest przyspieszane przez wysoki poziom glikemii i wzrasta z wiekiem. U pacjentów z długotrwałą cukrzycą poziom AGE jest podwyższony co najmniej dwukrotnie z

porównaniu z osobami zdrowymi [59]. Glikacja fruktozą zachodzi około 7-8 razy szybciej niż glikacja glukozą.

Tworzenie nieodwracalnych połączeń węglowodanowo-białkowych powoduje zmiany struktury białek i ich uszkodzenie, co prowadzi ostatecznie do uszkodzania komórek. Zmienione białka powierzchniowe komórek zaburzają komunikację międzykomórkową, między innymi interakcję śródbłonek – komórki krwi [60], [61]. AGE zmniejszają stężenie NO i upośledzają rozszerzanie naczyń zależne od śródbłonka [62], zwiększają przepuszczalność naczyń oraz aktywność prozakrzepową zależną od śródbłonka. Ponadto obecność AGE zaburza funkcję cytoszkieletu komórek nerwowych poprzez tworzenie połączeń między podjednostkami neurofilamentów [63], [64]. Występowanie AGE potwierdzono w neuronach obwodowego układu nerwowego i tarczy nerwu wzrokowego [65], [66].

Na powierzchni komórek obecne są swoiste receptory dla AGE (RAGE). Połączenie swoistego liganda z RAGE stymuluje syntezę NF- κ B, aktywuje PKC- β i MAPK, zwiększając przez to produkcję molekuł adhezyjnych, co upośledza przepływ krwi w naczyniach [67]. Czynniki NF- κ B może bezpośrednio pobudzać RAGE, prowadząc do „błędnego koła” ciągłej stymulacji receptora [30], [68], [69]. Sumarycznym efektem pobudzenia RAGE jest nasilenie produkcji wolnych rodników, wywołanie stresu oksydacyjnego i reakcji zapalnej, czego rezultatem jest dysfunkcja śródbłonka [68], [70].

Stres oksydacyjny

Przewlekła hiperglikemia poprzez nasilenie glikolizy i lipolizy w warunkach niewydolności mitochondriów zwiększa stres oksydacyjny. Wynika on bezpośrednio z nadprodukcji nadtlenków (formowanie AGE) i niedoboru związków antyoksydacyjnych (zużywanie NADPH przez reduktazę aldozową w szlaku poliolu) [71]. Powstające nadtlenki są przekształcane przez dysmutazę nadtlenkową (SOD) w nadtlenek wodoru (H_2O_2). Wchodzi on w reakcję z jonami żelaza, powodując peroksydację lipidów i w efekcie śmierć komórki [30], [72], [73].

Obecność wolnych rodników tlenowych przyspiesza proces apoptozy komórek poprzez peroksydację i nitrozyzację białek i kwasów nukleinowych, co

zmienia ich funkcję i nasila ekspresję genów proapoptotycznych. Organellami szczególnie wrażliwymi na nadmiar nadtlenków są mitochondria [71], [74].

Stres oksydacyjny nasila depolaryzację błony mitochondrialnej, uszkodzenia DNA mitochondrialnego oraz białek komórkowych, aktywując procesy zapalne, co przyspiesza apoptozę neuronów zwojowych i komórek Schwanna [75–77]. Drugim torem działania stresu oksydacyjnego jest hamowanie aktywności syntazy NO (NOS), co zmniejsza stężenie NO w neuronach obwodowego układu nerwowego i komórkach śródbłónka naczyń włosowatych, prowadząc do redukcji ukrwienia nerwu, niedotlenienia i dysfunkcji mitochondriów [78], [79].

Znajomość powyższych mechanizmów doprowadziła do prób leczenia neuropatii związkami antyoksydacyjnymi z raczej miernymi efektami, chociaż obserwowaną skuteczność kwasu α -liponowego w bolesnej polineuropatii wiąże się właśnie z jego domniemanym efektem antyoksydacyjnym [80].

Zaburzenia ukrwienia

W cukrzycy dochodzi do skurczu naczyń mikrokrążenia i obrzęku w obrębie nerwów, powodującego ucisk naczyń włosowatych [81], [82]. Przepływ w naczyniach krwionośnych nerwów jest zaburzony z powodu przerostu i obrzęku komórek śródbłónka, pogrubienia ściany naczyń krwionośnych złoгами utworzonymi z uszkodzonych pericytów i błony podstawnej oraz zamykania światła kapilar materiałem złożonym z fibryny i zagregowanych płytek krwi [83].

Nasilony skurcz naczyń wynika z zaburzonego wydzielania NO, niedoboru prostacykliny oraz zwiększonej produkcji endoteliny-1, która silnie kurczy naczynia.

Wymienione wyżej zjawiska skutkują niedokrwieniem komórek nerwowych, co jest istotnym mechanizmem prowadzącym do rozwoju neuropatii. Niedokrwienie nerwu zwiększa produkcję VEGF, który aktywując układ PKC (głównie PKC- β) nasila objawy neuropatii [84]. Efektem jest ograniczenie rozszerzalności naczyń zależnej od czynności śródbłónka i NO [85].

Dodatkowe zaburzenia wynikają z nieprawidłowości połączeń tętniczko-żylnych w mikrokrążeniu. Dotychczas w nerwach obwodowych potwierdzono upośledzenie regulacji przepływu tętniczko-żylnego, poszerzenie drobnych naczyń żylnych i zwężenie tętniczek [81], [86], [87], co nasila angiogenezę w obrębie nerwów

[88]. Zastosowanie tlenoterapii i środków rozszerzających naczynia do leczenia neuropatii, bazujące na stwierdzeniu obniżonego stężenia tlenu w nerwach, nie przyniosło oczekiwanych rezultatów [89]. Natomiast przewodzenie impulsów we wcześniej uszkodzonych włóknach obwodowych ulega poprawie po zabiegu rewaskularyzacji [90].

Hiperglikemia i niedobór insuliny hamują powstawanie kwasu γ -linolenowego (GLA). GLA jest prekursorem prostanoidów, między innymi prostacykliny, która silnie rozszerza naczynia krwionośne. Niedobór GLA skutkuje zmniejszeniem przepływu krwi w nerwach w cukrzycy.

Na zaburzenia ukrwienia nerwów mają także wpływ zmiany składu i właściwości krwi. W surowicy wzrasta poziom α 2-globulin i fibrynogenu, spada poziom albumin, dochodzi do wzrostu lepkości krwi oraz wzmożonej agregacji i upośledzenia zdolności odkształcania erytrocytów- efekt ten jest skutkiem glikozylacji białek powierzchniowych błony krwinek czerwonych i zaburza mikrokrażenie [91], [92].

Mechanizmy immunologiczne i neurotroficzne

Nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna, prowadząca do autoagresji, wydaje się odgrywać rolę w późnej fazie zmian neuropatycznych, tj. w stadium uszkodzenia nerwów. We krwi chorych na cukrzycę znajdowane są przeciwciała przeciwko strukturom układu nerwowego oraz przeciwciała antyfosfolipidowe- te ostatnie u 88% pacjentów z neuropatią. W materiale biopsyjnym z nerwów obwodowych chorych z polineuropatią można stwierdzić złogi immunoglobulin klasy M (IgM) i klasy G (IgG) a także zwiększoną ilość albumin. Ich odkładanie wiąże się prawdopodobnie z uszkodzeniem bariery krew-nerw [93].

Zmniejszone wydzielanie czynników neurotroficznych jest jednym z potwierdzonych mechanizmów rozwoju neuropatii u chorych z cukrzycą [94]. Czynniki neurotroficzne to białka, umożliwiające przeżycie i prawidłowy rozwój neuronów. Każdy z tych czynników wpływa na określoną populację neuronów i poprzez wiązanie się z obecnymi na ich powierzchni specyficznymi receptorami reguluje ekspresję genów. Niedobór czynnika wzrostu nerwów (NGF), obserwowany u chorych z cukrzycą [95], predysponuje do rozwoju neuropatii,

szczególnie dotyczącej cienkich włókien czuciowych i nerwów układu autonomicznego. W cukrzycy zmniejsza się także poziom innych czynników wzrostu, takich jak neurotrofina (NT), mózgowopochodny czynnik neurotroficzny (BDNF) czy insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF 1). Neurotrofina NT-3 wpływa w sposób szczególny na włókna autonomiczne i ruchowe natomiast neurotrofina NT-4/5 i BDNF na włókna czuciowe i ruchowe [96–98].

Zbliżone działanie do klasycznych czynników neurotroficznych wydaje się mieć czynnik martwicy nowotworów α (TNF α). W badaniach *in vitro* na modelach zwierzęcych blokada wywołanej TNF α indukcji aktywacji NF- κ B hamowała rozrost neurytów i ich rozgałęzianie w kulturach dojrzałych neuronów. Podejrzewa się, że podobny mechanizm może odpowiadać za hamowanie regeneracji nerwów u chorych z cukrzycą [99].

W rozwoju neuropatii bierze się pod uwagę także czynniki warunkujące osobniczą wrażliwość na hiperglikemię i hiperinsulinemię: genetyczne [100], typ acetylacji wątrobowej [101] oraz wiek i wzrost chorych [102–104].

2.2.3 Obraz kliniczny

Objawy i dolegliwości zgłaszane przez pacjentów z neuropatią cukrzycową są konsekwencją zajęcia przez proces chorobowy części czuciowej, ruchowej i autonomicznej układu nerwowego (tabela nr 3).

W wielu przypadkach, pomimo niewielkiego nasilenia dolegliwości subiektywnych, badanie fizykalne ujawnia ewidentne ubytki czucia [22], [105].

Tabela nr 3. Objawy neuropatii cukrzycowej [106].

Neuropatia czuciowo-ruchowa

Objawy czuciowe: ból, parestezje, uczucie zdrętwienia i „martwoty”, upadki nocne, niepewny chód

Objawy ruchowe: osłabienie mięśni (nie męczliwość), zaniki mięśniowe, zaburzenia równowagi, chód ataktyczny

Neuropatia autonomiczna

Objawy sercowo-naczyniowe: nietolerancja wysiłku, męczliwość, brak zmienności akcji serca, omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, uczucie oszołomienia

Objawy żołądkowo-jelitowe: zaburzenia połykania, wzdęcia, nudności i wymioty, biegunki, zaparcia, zaburzenia kontroli zwieraczy

Objawy ze strony układu moczowo-płciowego: zaburzenia kontroli pęcherza moczowego, infekcje układu moczowego, częste oddawanie moczu, oddawanie moczu kroplami, zaburzenia erekcji, utrata libido, dyspareunia, suchość pochwy, anorgazmia

Objawy zaburzeń wydzielania potu: świąd, suchość skóry, utrata owłosienia kończyn, modzele skóry, obszary zaczerwienionej skóry

Objawy endokrynologiczne: brak odczuwania stanów hipoglikemii

Inne objawy: trudność w prowadzeniu pojazdów nocą, depresja, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze

Uogólniona neuropatia somatyczna

Jest to najczęściej spotykana postać neuropatii w przebiegu cukrzycy, która dotyczy około 40% pacjentów chorujących na tę chorobę dłużej niż 25 lat. Przebieg tego typu neuropatii jest przewlekły i postępujący. Klinicznie przyjmuje ona postać dystalnej symetrycznej polineuropatii czuciowo-autonomiczno-ruchowej, w której zazwyczaj dominują objawy czuciowe a słabiej wyrażone są objawy autonomiczne (najczęściej w postaci subklinicznej) i ruchowe (obiektywnie stwierdzany deficyt ruchowy występuje w niewielu przypadkach) [106].

Jest to jeden z najtrudniejszych diagnostycznie typów neuropatii, z racji długo trwającej skrytej fazy choroby. Postępujące uszkodzenie dystalnych włókien nerwowych początkowo nie wywołuje objawów istotnych klinicznie- ujawniają się one w fazie zaawansowanych zmian morfologicznych w nerwach.

Uszkodzenie nerwów obwodowych dotyczy najpierw nerwów zawierających najdłuższe aksony, czego rezultatem jest dystalna lokalizacja objawów w pierwszej fazie choroby, wywołując w kończynach dolnych charakterystyczne „skarpetkowe” zaburzenia czucia. Objawy rozszerzają się na obszar powyżej kolan, zmiany mogą pojawić się także w kończynach górnych (obszar „rękawiczek”), a następnie na tułowie [107].

Pierwszymi włóknami, które podlegają degeneracji są włókna bezmielinowe (włókna C) i cienkie włókna zmielinizowane (włókna A δ)- upośledzone zostaje czucie bólu, temperatury, delikatnego dotyku oraz ukłucia. W drugiej kolejności zaburzenia dotyczą grubszych włókien (A α i A β), osłabiając czucie wibracji, ułożenia

i dyskryminacji dotyku, upośledzając rozróżnianie dotyku ostrego od tępego, mogą także prowadzić do osłabienia odruchów głębokich i siły mięśniowej [108].

Zajęcie ruchowej części układu nerwowego powoduje deformacje stopy, wywołujące nieprawidłowy rozkład masy ciała w trakcie chodzenia i mogące prowadzić do powstawania modzeli i owrzodzeń w obrębie stóp, które są jednym z najpoważniejszych powikłań cukrzycy.

Zaburzenia propriocepcji objawiają się niepewnym chodem, z uczuciem stąpania po wacie. Wśród czuciowych objawów neuropatycznych wyróżniamy ubytkowe i podrażnieniowe. Do objawów ubytkowych należy uczucie zdrętwienia i inne formy osłabionego czucia w obrębie kończyn i tułowia. W skład objawów podrażnieniowych wchodzi: palący, strzelający, kłujący lub przeszywający ból, zmienione odczuwanie temperatury wywołujące dyskomfort, parestezje, przeczulica oraz allodynia (ból w odpowiedzi na bodziec normalnie go nie wywołujący). Nasilenie objawów bólowych w przebiegu neuropatii cukrzycowej charakteryzuje bardzo duża różnorodność- u jednych pacjentów mogą być bardzo nasilone, na drugim biegunie znajdują się formy bezbólowe, mogące się objawiać jako niewrażliwe owrzodzenie stopy [109].

Neuropatie ogniskowe

Zajęcie pojedynczego nerwu nazywamy mononeuropatią, jeśli zmiany dotyczą kilku pojedynczych nerwów określamy je jako mononeuropatię wieloogniskową. Początek objawów jest nagły, przebieg jest zwykle asymetryczny. Może dotyczyć nerwów czaszkowych, tułowia lub nerwów obwodowych. Objawy wycofują się spontanicznie w ciągu 3 - 12 miesięcy, w rzadkich przypadkach utrzymują się przez kilka lat.

Neuropatia nerwów czaszkowych najczęściej występuje u osób starszych i dotyczy nerwów: okoruchowego (III), błotkowego (IV), odwodzącego (VI) oraz twarzowego (VII; porażenie Bella). Neuropatyczna patologia nerwu okoruchowego powoduje zaburzenia ruchomości i ból gałki ocznej, podwójne widzenie i opadnięcie powieki. Reakcja źrenic na światło zazwyczaj jest zachowana (oftalmoplegia zewnętrzna) [110].

Objawowa polineuropatia tułowia jest rzadkim objawem, pojawiającym się przy długo trwającej cukrzycy, często współistniejąc z neuropatią kończynową. Objawia się zwykle w piątej lub szóstej dekadzie życia stopniowo narastającym bólem i dyzestezjami (nieprawidłowym odczuwaniem bodźców czuciowych) w dolnej części brzusznej strony klatki piersiowej lub górnej części brzucha, nasilającymi się w porze nocnej. W badaniu klinicznym można zaobserwować przeczulicę lub niedoczulicę w zajętych częściach tułowia, osłabienie mięśni brzucha powoduje wysklepienie brzucha powyżej poziomu klatki piersiowej [111].

Mononeuropatie obwodowe i neuropatie z uwięźnięcia stwierdzane w przebiegu cukrzycy dotyczą najczęściej nerwów: pośrodkowego, promieniowego, piszczelowego i strzałkowego. Chorzy na cukrzycę są bardziej predysponowani do rozwinięcia neuropatii z ucisku w porównaniu z osobami nieobciążonymi tą chorobą. Zmiany dotyczą najczęściej nerwu pośrodkowego w wyniku ucisku przez troczek mięśni zginaczy głębokich palców w kanale nadgarstka (zespół cieśni nadgarstka), natomiast rzadziej obejmują nerw łokciowy lub skórny boczny uda [112].

Amiotrofia cukrzycowa, inaczej zwana neuropatią udową lub proksymalną neuropatią ruchową, dotyczy częściej starszych mężczyzn powyżej 50 roku życia chorujących na typ 2 cukrzycy. Objawy zwykle występują obustronnie i związane są z utratą masy ciała. Powoduje osłabienie siły mięśniowej uda, różnie nasilone dolegliwości bólowe oraz zniesienie odruchu kolanowego. Chorzy mają trudności z wstawaniem z pozycji kucznej, w trakcie wchodzenia po schodach odczuwają ból. Zanik mięśni uda jest znaczący, powoduje upośledzenie ruchomości i zwykle jest ograniczony do mięśni biodrowo-lędźwiowego, czworogłowego i przywodziciela. W pewnych przypadkach obwód uda nie ulega znaczącej zmianie z powodu zastąpienia tkanki mięśniowej tkanką łączną. W nielicznych przypadkach zajęte mogą być także przednioboczne mięśnie łydki. Amiotrofia ma tendencję do nawrotów [113].

Neuropatia autonomiczna

Dotyka chorych zarówno z typem 1 jak i 2 cukrzycy. Może dotyczyć każdego organu zaopatrywanego przez włókna autonomiczne- zmiany obejmują włókna

współczulne i przywspółczulne, zmielinizowane i bezmielinowe. Chociaż jest poważnym powikłaniem, często pozostaje nierozpoznana lub nie w pełni zdiagnozowana. Wystąpić może w każdym stadium choroby [23], [24], zwykle u chorych z czasem trwania cukrzycy dłuższym niż 20 lat, ze złą kontrolą glikemii. W badaniach chorych na typ 2 cukrzycy po 10 latach trwania choroby stwierdzono dysfunkcję przywspółczulną u 65% i łączoną dysfunkcję współczulno-przywspółczulną u 15,2% pacjentów [114], ale szacunki te bywają zmienne w zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych [115]. Najczęstsze formy neuropatii autonomicznej to pocenie smakowe, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi oraz biegunki [116]. Skróconą charakterystykę pozostałych postaci umieszczono w tabeli nr 4.

Tabela nr 4. Cechy neuropatii autonomicznej [115]

1. Sercowo-naczyniowa
 - a. Ortostatyczne spadki ciśnienia
 - b. Tachykardia spoczynkowa
 - c. Bezbólowy zawał mięśnia sercowego
 - d. Nagły zgon (może być związany ze znieczuleniem ogólnym)
 - e. Wydłużenie odcinka QT w EKG
2. Żołądkowo-jelitowa
 - a. Zaburzenia koordynacji ruchowej przetyku
 - b. Upośledzenie perystaltyki żołądka (*gastroparesis diabeticorum*)
 - c. Kurcz odźwiernika
 - d. Zaburzenia koordynacji perystaltyki jelitowej (biegunki cukrzycowe)
 - e. Upośledzenie perystaltyki jelit (zaparcia)
 - f. Zaburzenia kurczliwości pęcherzyka żółciowego (cholecystopatia cukrzycowa)
 - g. Zaburzenia odbytniczo-odbytowe (nietrzymanie stolca)
3. Moczowo-płciowa
 - a. Zaburzenia pęcherza moczowego (zaburzone odczuwanie wypełnienia pęcherza, pęcherz atoniczny, wypływanie moczu kroplami po zakończeniu mikcji, upośledzona lub nadmierna kurczliwość mięśnia wypieracza moczu)
 - b. Impotencja
 - c. Zaburzenia ejakulacji
 - d. Zmniejszona wilgotność pochwy, dyspareunia
4. Oddechowa
 - a. Zaburzenia kontroli oddechowej (?)
 - b. Bezdechy senne (?)
5. Termoregulacyjna
 - a. Zaburzenia wydzielania potu
 - b. Zaburzenia naczynioruchowe
6. Żreniczna
 - a. Zwężenie źrenic
 - b. Zaburzone rozszerzanie źrenic
 - c. Objaw Argyll-Robertsona

Autonomiczna neuropatia sercowo-naczyniowa.

Ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego wzrasta u chorych na cukrzycę 2-4-krotnie [117]. U chorego ze stwierdzoną neuropatią autonomiczną ryzyko nagłej śmierci sercowej w pięcioletniej obserwacji wzrasta 5-krotnie w porównaniu do całej

populacji cukrzycowej [118]. Neuropatia sercowo-naczyniowa jest efektem uszkodzenia nerwów błędnych oraz włókien współczulnych zaopatrujących serce i naczynia krwionośne. W badaniu klinicznym można stwierdzić nietolerancję wysiłku, utrwalony częstoskurcz zatokowy, brak zmienności częstości akcji serca w rytmie dobowym [119] i w trakcie wysiłku lub bradykardię. Objęcie procesem chorobowym baroreceptorów skutkuje nadciśnieniem w pozycji leżącej. Zaburzenia autonomiczne u chorych z typem 1 cukrzycy powodują wydłużenie odcinka QT w EKG, co predysponuje do zagrażających życiu arytmii i nagłej śmierci [115]. W przebiegu neuropatii cukrzycowej może dojść do zmniejszonego odczuwania bólów niedokrwiennych serca, co może skutkować opóźnieniem wdrożenia terapii i prowadzić do zgonu [115]. Do oceny nasilenia neuropatii sercowo-naczyniowej może być wykorzystany pomiar ortostatycznego spadku ciśnienia tętniczego (test pionizacyjny) [118] lub 24-godzinna rejestracja EKG (Holter EKG) celem oceny zmienności rytmu serca.

Neuropatia naczynioruchowa

Neuropatia naczynioruchowa często powoduje ortostatyczne spadki ciśnienia, wpływając na trzewne i obwodowe łożysko naczyniowe. Obserwowane omdlenia i zawroty głowy cechuje codzienna zmienność. Terapia insuliną oraz okres poposiłkowy mogą zaostrzać powyższe objawy. W neuropatii cukrzycowej unerwienie naczyń obwodowych jest upośledzone lub zupełnie zniesione. Obwodowa niestabilność naczynioruchowa objawia się jako utrwalony nadmierny przepływ krwi (hiperemia) z obwodowymi obrzękami. Utrata napięcia współczulnego naczyń powoduje maksymalne ich rozszerzenie, co może prowadzić do uruchomienia połączeń tętniczo-żylnych (*shunting*) w obrębie tkanek miękkich i kości. Zwiększony przepływ krwi prowadzi do wypłukiwania wapnia zmagazynowanego w istocie korowej kości, zaburzając ich homeostazę i powodując demineralizację [120]. Obecność obwodowej niestabilności naczynioruchowej i obwodowych zaburzeń wydzielania potu jest określana jako „autosympatektomia”. Uważa się, że obecność autosympatektomii i symetrycznej polineuropatii dystalnej to warunki konieczne do rozwoju choroby Charcota (neuropatyczna artropatia cukrzycowa) [120]. Konsekwencją występowania neuropatii naczynioruchowej u

osób z cukrzycą mogą być zaburzenia autoregulacji przepływu mózgowego [121]. Zwiększa to ryzyko wystąpienia udaru mózgu.

Neuropatia potowydzielnicza

Neuropatyczne zaburzenia wydzielania potu mogą wywołać nadmierną potliwość i nietolerancję gorąca w górnej części tułowia lub brak wydzielania potu w kończynach dolnych. W rzadkich przypadkach temperatura ciała może być podwyższona. Na skórze kończyn może pojawić się świąd, ścieńczenie naskórka, utrata owłosienia, suchość, łuszczenie, pęknięcia, zwiększona tendencja do tworzenia modzeli oraz dystrofia paznokci. Cechy te zwiększają ryzyko cukrzycowego owrzodzenia kończyn dolnych [115].

Neuropatia żołądkowo-jelitowa

Może powodować niedrożność porażenną w każdym odcinku przewodu pokarmowego, uszkadzając zmielinizowane i bezmielinowe włókna nerwów trzewnych. Zmniejszona amplituda skurczów przełyku może powodować łagodną dysfagię. Biegunka cukrzycowa jest spowodowana skróconym lub nieskoordynowanym czasem przejścia pokarmu przez jelito cienkie, nadmiernym rozrostem flory bakteryjnej lub zwiększonym wydzielaniem jelitowym [122]. Posiew stolca i wykonanie kolonoskopii pozwalają wykluczyć inne przyczyny biegunki. Wydłużenie czasu przejścia pokarmu przez jelito grube może powodować zaparcia i powstanie czopów kałowych. Badanie radiologiczne uwidacznia wówczas rozdęte pętle jelitowe (*megacolon*) ze złogami kału. Efektem autonomicznych zaburzeń jelitowych może być także neuropatyczne nietrzymanie stolca oraz zmniejszone spoczynkowe napięcie zwieracza odbytu [123].

Neuropatia moczowo-płciowa

Neuropatia moczowa manifestuje się dysfunkcją pęcherza moczowego. Zaburzenia odczuwania wypełnienia pęcherza moczowego oraz zmniejszona aktywność mięśnia wypieracza moczu doprowadzają do niepełnego opróżniania i zalegania moczu w pęcherzu. Może to skutkować nietrzymaniem moczu z powodu przepełnienia pęcherza (wyciekanie moczu kroplami) oraz infekcjami dróg

moczowych. Hiperglikemia sama w sobie zwiększa produkcję moczu i ryzyko infekcji układu moczowego poprzez glikozurię [124], [125].

Zaburzenia erekcji u mężczyzn na cukrzycę mogą pojawić się już w młodym wieku [126]. W przedziale 20 – 59 lat stwierdza się je u 35% pacjentów, powyżej 60 roku życia u 65% chorych [127]. Pierwotną przyczyną jest neuropatia splotu miednicznego, na którą nakłada się zmniejszone wydzielanie tlenu azotu, niezbędnego do wywołania erekcji [127].

Dysfunkcja seksualna u kobiet w przebiegu neuropatii cukrzycowej może wywołać suchotę pochwy, osłabienie czucia w obrębie krocza, dyspareunię, obniżenie libido oraz anorgazmę [115].

2.2.4 Metody diagnostyczne

Rozpoznanie neuropatii cukrzycowej można postawić już za pomocą badania klinicznego, powinno ono być jednak w okresie późniejszym potwierdzone badaniami dodatkowymi (nieinwazyjnymi i inwazyjnymi). Wczesne rozpoznanie cukrzycy i modyfikacja współistniejących czynników ryzyka neuropatii (palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, nadciśnienie tętnicze) pozwala na zapobieganie, opóźnienie wystąpienia lub spowolnienie postępu neuropatii cukrzycowej [22], [28], [29], [128]. Czas rozpoznania neuropatii cukrzycowej ma szczególnie duże znaczenie, ponieważ efektywna interwencja terapeutyczna jest możliwa jedynie w przedklinicznej lub wczesnej fazie zaburzeń czynności.

Badanie przedmiotowe i podmiotowe

Elementy wywiadu i badania fizykalnego użyteczne w rozpoznawaniu neuropatii cukrzycowej wymieniono w tabeli nr 5.

Tabela nr 5. Elementy składowe procesu rozpoznawania i oceny neuropatii cukrzycowej [129].

Wywiad

Pytania ukierunkowane na objawy neuropatii cukrzycowej (por. Tabela nr 3)

Ocena dotychczasowego przebiegu cukrzycy, stosowanego leczenia, dzienniczka poziomu glikemii i poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})

Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy i neuropatii cukrzycowej

Analiza przyjmowanych leków, z uwzględnieniem leków wydawanych bez recepty, preparatów ziołowych i homeopatycznych oraz ekspozycji na czynniki środowiskowe

Wywiad w kierunku innych możliwych przyczyn neuropatii: niedoboru witaminy B₁₂, alkoholizmu, wpływu czynników toksycznych, leków, chorób nowotworowych i autoimmunologicznych

Badanie fizykalne

Parametry życiowe, skala oceny bólu

Pomiar ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej i stojącej celem oceny ortostatycznych spadków ciśnienia

Badanie układu sercowo-naczyniowego- obecność zaburzeń rytmu serca, tętna na naczyniach obwodowych, obrzęków, przedłużonego powrotu włośniczkowego

Badanie skóry- obecność owłosienia na kończynach (utrata?), zmiany skóry i paznokci (w tym modzele), obszary zaczerwienienia skóry, szczególnie między palcami

Badanie z użyciem nylonowego monofilamentu Semmes-Weinstein 5.07 (10g)

Badanie stóp- obecność asymetrii, palców młotkowatych, spłycenia wysklepienia stopy

Ocena objawów związanych z dolegliwościami zgłaszanymi w wywiadzie

Coroczne badanie chorego na cukrzycę

Badanie w kierunku neuropatii wg powyższego schematu

Badanie funkcji czuciowych, nerwów czaszkowych, ruchomości biernej i siły mięśniowej kończyn

Należy udokumentować rozkład, nasilenie i rodzaj zaburzeń czucia i funkcji ruchowych

Ocena funkcji cienkich włókien nerwowych za pomocą badania czucia temperatury, delikatnego dotyku lub ułucia

Ocena grubych włókien nerwowych za pomocą badania czucia wibracji, ułożenia, rozróżniania dotyku i ułucia, testu dyskryminacji dotyku oraz siły mięśniowej

Badanie układu autonomicznego z uwzględnieniem oceny ortostatycznych spadków ciśnienia krwi

Przy obecności neuropatii czuciowej należy rozważyć badanie zmienności akcji serca (Holter EKG)

Zmienność akcji serca powinna być oceniona przy czasie trwania choroby >10 lat w typie 1 i >5 lat w typie 2 cukrzycy. Rozpoczęcie programu ćwiczeń fizycznych powinno być poprzedzone testem wysiłkowym

Starannie zebrany wywiad chorobowy pełni ważną funkcję przy podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznych u osoby obciążonej cukrzycą.

Należy jednak pamiętać, że u większości pacjentów początkowa faza rozwijającej się neuropatii cukrzycowej przebiega w sposób skryty, nie dając subiektywnych objawów, pomimo postępującego uszkodzenia włókien nerwowych, które można potwierdzić badaniami dodatkowymi.

Badanie kliniczne jest tradycyjnym sposobem rozpoznania neuropatii cukrzycowej. Wymaga starannej oceny objawów pogorszenia funkcji czuciowej, ruchowej i autonomicznej. Dostarcza ono w szybki sposób informacji o obecności neuropatii. Zależność wyniku od doświadczenia osoby badającej ogranicza jednak powtarzalność i wiarygodność oceny [130].

Badanie funkcji czuciowych i ruchowych

Niezbędne jest bardzo szczegółowe badanie czucia, ponieważ podstawowe rutynowe badanie kliniczne wykrywa tylko zaburzenia o stosunkowo dużym stopniu zaawansowania. Nierzadkie są przypadki wybiórczego zajęcia poszczególnych typów włókien. Bardzo istotna jest współpraca pacjenta w trakcie badania.

Bodźce czuciowe różnych modalności są odbierane przez specyficzne receptory i przekazywane poprzez rdzeń kręgowy do wzgórza, z którego (z jądra brzuszno-tylno-bocznego) rozpoczyna się wspólna droga końcowa do pierwotnej kory czuciowej, czyli pól 3, 1 i 2 wg Brodmanna w obrębie zakrętu zaśrodkowego kory mózgu.

Czucie wibracji

Odczuwanie wibracji umożliwiają dwa rodzaje receptorów skórnych szybko adaptujących się- ciała Meissnera i ciała Paciniego. Ciała Meissnera odpowiadają za percepcję bodźców o niskich częstotliwościach (ok. 5-50 Hz), które odczuwane są jako dobrze zlokalizowane grubofaliste drganie. Ciała Paciniego odbierają bodźce o wysokiej częstotliwości (60-400 Hz), dając wrażenie bardziej rozproszonego drobnofalistego brzęczenia. Bodźce z obu rodzajów receptorów przekazywane są grubymi zmielinizowanymi włóknami A β drogą sznurów tylnych rdzenia kręgowego (pęczek smukły z kończyn dolnych, pęczek klinowaty z kończyn

górnych) do rdzenia przedłużonego, gdzie informacja ulega skrzyżowaniu na drugą stronę i trafia do wzgórza i dalej do kory mózgowej [131].

Próg odczuwania wibracji jest zwykle określany za pomocą stroika (kamertonu) o częstotliwości drgań 128 Hz, 256 Hz lub 64 Hz. Wynaleziony w 1711 przez Shore'a kamerton został wykorzystany do celów medycznych przez Rinnego w roku 1855 w diagnostyce głuchoty. Pierwsze zastosowanie neurologiczne stroika do badania zaburzeń czucia wibracji przypisuje się Rumpfowi w roku 1889 [132].

Odczuwanie drgań bada się rutynowo na czubku palucha stopy lub na kostce bocznej, w przypadku zaburzeń kolejno na piszczeli, w okolicy kolana i ewentualnie talerza biodrowego. W kończynie górnej w okolicy stawu międzypaliczkowego kciuka, ewentualnie w okolicy głowy kości łokciowej, wyrostka łokciowego i w okolicy ramienia. Stroiki kalibrowane, np. typu Rydel-Seiffer, dają możliwość oceny czucia wibracji w sposób półilościowy. Należy pamiętać, że badaniem czucia wibracji ocenia się tylko grube, zmielinizowane włókna [133].

Czucie delikatnego dotyku

Tego rodzaju bodźce są odbierane przez różnego rodzaju receptory skórne, głównie ciała Merkela (częściowo także ciała Ruffiniego, Meissnera, Paciniego, receptory mieszków włosowych, niektóre wolne zakończenia nerwowe) i przewodzone przez grube zmielinizowane włókna A α i A β drogą rdzeniowo-wzgórzową przednią oraz w obrębie sznurów tylnych do wzgórza i kory mózgowej [134], [135].

Do oceny delikatnego dotyku stosowane są monofilamenty Semmes-Weinstein (SWME), standardowo wywierające nacisk 10 g (5.07) lub 2 g (4.31) [120], [136]. Są to cienkie włókna nylonowe, którymi uciska się badane miejsce – ugięcie monofilamentu jest indykatorem wywieranego nacisku. Nieprawidłowy wynik badania 5.07/10 g SWME jest niezależnym czynnikiem ryzyka owrzodzenia stopy w przebiegu neuropatii cukrzycowej [137]. Wyniki badania SWME korelują z zaburzeniami czucia wibracji, nieprawidłowościami w badaniach przewodnictwa nerwowego (NCS) [138] a także z cechami neuropatii autonomicznej, takimi jak omdlenia [139]. Uważa się, że badanie SWME powinno być wykonywane w corocznym skriningu w poszukiwaniu neuropatii u osób z cukrzycą [140].

Czucie temperatury

Odczuwanie ciepła i zimna może być oceniane osobno. Receptorami skórnymi dla bodźców termicznych są wolne zakończenia nerwowe. Bodźce związane z ciepłem są przewodzone przez najcieńsze niezmielinizowane włókna typu C. Bodźce odczuwania zimna trafiają do ośrodkowego układu nerwowego poprzez cienkie zmielinizowane włókna Aδ. Oba rodzaje włókien tworzą drogę rdzeniowo-wzgórzową boczną, docierającą do wzgórza, skąd bodźce wędrują do kory mózgowej [141].

Badanie przyłóżkowe zwykle ma charakter jakościowy (czucie „ciepło / zimno”) i przeprowadzane jest przy użyciu różniących się temperaturą probówek z płynem lub końcówek specjalnych narzędzi (np. Twin-Tip, integrujący monofilament i końcówki do badania czucia temperatury), w większości przypadków jest jednak wystarczające do uzyskania podstawowej informacji na temat obecności nieprawidłowego odczuwania bodźców termicznych [142].

Funkcje ruchowe

Szczegółowe badanie poszczególnych grup mięśniowych może wykazać ewentualną obecność osłabienia siły mięśniowej, występuje ono jednak zdecydowanie rzadziej w porównaniu do zaburzeń czucia.

Ocena funkcji autonomicznej

Istnieją zarówno przyłóżkowe jak i zaawansowane metodycznie sposoby badania funkcji układu autonomicznego- zostaną one omówione łącznie w końcowej części niniejszego podrozdziału.

Kwestionariusze z użyciem skal klinimetrycznych

Próba ułatwienia i obiektywizacji klasycznego badania klinicznego w ocenie neuropatii było wprowadzenie skal klinimetrycznych. Obejmują one elementy wywiadu i badania fizykalnego, istotne w rozpoznawaniu i ocenie zaawansowania neuropatii cukrzycowej. Do najbardziej rozpowszechnionych należą *Neurological Symptoms Score (NSS)*, *Neurological Disability Score (NDS)* [143] oraz *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)* [144], [133]. Poza nimi w literaturze naukowej pojawia się wiele innych, w większości będących pochodnymi lub

modyfikacjami wyżej wymienionych [145], [146]. Stosowanie skal klinimetrycznych zwiększa powtarzalność uzyskiwanych wyników badania funkcji obwodowego układu nerwowego, a przez to ułatwia monitorowanie przebiegu neuropatii u danego pacjenta. Ma to istotne znaczenie przy ocenie metod prewencyjnych i terapeutycznych, między innymi przy badaniach nad skutecznością nowych leków [144], [147], [148].

Badania elektrofizjologiczne

Są szeroko stosowane w diagnostyce i monitorowaniu progresji neuropatii cukrzycowej. Zasadniczą metodą jest badanie przewodnictwa nerwowego (NCS), czyli elektroneurografia (ENG) [149], w pewnych sytuacjach zastosowanie znajduje także elektromiografia (EMG) [150].

Badanie przewodnictwa nerwowego

NCS jest przez wielu uważane za „złoty standard” rozpoznawania neuropatii, głównie ze względu na czułość, specyficzność i powtarzalność uzyskiwanych wyników [8], [151–154]. Metodą tą ocenia się zarówno włókna czuciowe jak i ruchowe, rejestrując amplitudę odpowiedzi- odpowiednio czuciowy potencjał czynnościowy (SNAP) i złożony ruchowy potencjał czynnościowy (CMAP) oraz wyznaczając szybkość przewodzenia i latencje końcowe włókien. Powyższe parametry pozwalają określić z dużym prawdopodobieństwem poziom uszkodzenia nerwów, odróżnić uszkodzenie o typie demielinizacyjnym od aksonalnego, ocenić stopień zajęcia włókien czuciowych i ruchowych oraz śledzić progresję zmian w czasie. Na obecność polineuropatii wskazuje zwolnienie szybkości przewodzenia oraz spadek amplitudy potencjału, które można stwierdzić już w fazie subklinicznej uszkodzenia [150], [153]. W cukrzycy obniżenie szybkości przewodzenia nerwów jest odzwierciedleniem zaburzeń metabolicznych, odcinkowej demielinizacji i remielinizacji włókien oraz częściowo utraty aksonów [101], [155–157]. Spadek amplitudy rejestrowanego potencjału wynika przede wszystkim ze zmniejszenia liczby prawidłowo przewodzących aksonów [157].

U pacjentów asymptomatycznych bądź z objawami łagodnej polineuropatii badanie NCS można ograniczyć do kończyn dolnych, przy czym w większości

przypadków wystarczające jest badanie jednostronne [158], [159]. Badanie obustronne oraz uwzględniające kończyny górne wykonuje się przy większym nasileniu objawów i dla potwierdzenia symetrii progresji choroby. W badaniu przesiewowym w kierunku neuropatii zwykle w pierwszej kolejności ocenia się nerw łydkowy, który jest czułym indykatorem uszkodzenia neuropatycznego oraz cechuje się dobrą dostępnością [160], [161].

Elektromiografia

W zapisie elektromiografii igłowej w przypadkach neuropatii rejestruje się zmiany wtórne, wynikające z uszkodzenia włókien nerwowych. Określa się je jako zapis neurogeny, a obejmują one fibrylacje i dodatnie potencjały odnerwienia. We wczesnych fazach neuropatii można je najłatwiej zarejestrować w krótkich mięśniach stopy i są one wówczas odzwierciedleniem zmian aksonalnych włókien. Ponieważ badanie EMG jest inwazyjne i mało przyjemne dla pacjenta, jest ono wykonywane raczej przy podejrzeniu zmian pierwotnie mięśniowych. Diagnostyka zmian neuropatycznych oparta jest przede wszystkim na badaniu przewodnictwa nerwowego [151], [153], [162].

Przy stosowaniu badań elektrofizjologicznych trzeba mieć na uwadze ich podstawowe ograniczenia. Badanie przewodnictwa nerwowego ocenia przede wszystkim grube, zmielinizowane włókna [133]. Natomiast pierwszymi włóknami ulegającymi uszkodzeniu w przebiegu neuropatii cukrzycowej są cienkie, niezmielinizowane włókna [163]. Z tego powodu badanie NCS może dać w początkowej fazie choroby wynik fałszywie ujemny. Niewielkie nasilenie demielinizacji we wczesnym stadium neuropatii może w podobny sposób odbić się na wiarygodności otrzymanych wyników. Amplituda odpowiedzi w NCS może być skorelowana z gęstością włókien nerwowych otrzymaną z badań populacyjnych, jednakże zmiana tego parametru w czasie może nie być natychmiast widoczna u konkretnego chorego z powodu znacznej zmienności osobniczej w kolejnych pomiarach amplitudy.

Badanie funkcji autonomicznej

Istnieją przyłóżkowe testy umożliwiające ewaluację autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej. Test Ewinga (tabela nr 6) ocenia funkcję układu przywspółczulnego (zmienność akcji serca w próbie Valsalvy, przy głębokim oddychaniu i po zmianie pozycji na stojącą) i współczulnego (zmienność ciśnienia tętniczego krwi przy zmianie pozycji na stojącą i po wysiłku fizycznym). Cechuje się on znaczną czułością, dając nieprawidłowy wynik u ponad 20% osób z cukrzycą, podczas gdy tylko niewielka ich grupa cierpi z powodu objawowej neuropatii autonomicznej [164]. Przy obecności niespecyficznych objawów, takich jak biegunka czy zaburzenia żołądkowe, wynik testów autonomicznych jest zawsze nieprawidłowy. Do oceny układu autonomicznego stosowane są także metody elektrofizjologiczne. Wyróżniamy wśród nich nieinwazyjne (współczulne potencjały skórne) oraz inwazyjne (mikroneuronografia). W przypadku mikroneuronografii w okolicę drobnych nerwów obwodowych zawierających włókna współczulne wprowadza się mikroelektrody igłowe, rejestrujące spontaniczną czynność włókien potowydzielniczych (SSNA) oraz naczynioruchowych (MSNA) [165]. Badanie współczulnych potencjałów skórnych (SSR) polega na rejestracji z użyciem elektrod powierzchniowych, a następnie analizie synchronicznej czynności gruczołów potowych wywołanej stymulacją włókien współczulnych przez nieoczekiwany bodziec [166]. Istnieje możliwość badania dodatkowych funkcji autonomicznych, jak choćby zmiany ciśnienia tętniczego krwi w odpowiedzi na izometryczny skurcz mięśni dłoni, funkcji źrenic, czy wydzielania łez (test Schirmera). Do zaawansowanej analizy zmienności rytmu zatokowego serca wykorzystuje się analizę widmową (spektralną) [167]. W ocenie dystalnego unerwienia autonomicznego wykorzystuje się biopsję skóry z ilościowym oznaczeniem gęstości włókien potowydzielniczych [168] czy włosoruchowych [169].

Tabela nr 6. Ocena autonomicznej funkcji sercowo-naczyniowej – test Ewinga [164].

	Norma	Wynik graniczny	Wynik poza normą
Układ przywspółczulny - zmienność akcji serca			
Próba Valsalvy (współczynnik Valsalvy)	$\geq 1,21$	1,11 - 1,20	$\leq 1,10$
Głębokie oddychanie (maks./min. akcja serca; uderzenia/min.)	≥ 15	11 - 14	≤ 10
Pionizacja (wskaźnik pionizacji 30:15; zmienność R-R)	$\geq 1,04$	1,01 - 1,03	$\leq 1,00$

Układ współczulny - zmienność ciśnienia tętniczego

Pionizacja (obniżenie skurczowego ciśnienia krwi; mmHg)	≤ 10	11 - 29	≥ 30
Wysiętek (wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi; mmHg)	≥ 16	11 - 15	≤ 10

Współczynnik Valsalvy- iloraz maksymalnego odstępu R-R krzywej EKG w fazie 4 próby Valsalvy (wzrost ciśnienia tętniczego krwi powyżej wartości stwierdzanych przed testem z następową bradykardią) do minimalnego odstępu R-R w fazie 2-3 (faza 2: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, a następnie jego normalizacja, czemu towarzyszy przyspieszenie czynności serca; faza 3: wzrost ciśnienia tętniczego krwi z przyspieszeniem czynności serca) [RR max. (4)/RR min. (2-3)]. Faza 1 próby Valsalvy obejmuje przejściowy wzrost ciśnienia krwi i obniżenie rytmu serca w wyniku zwiększenia napływu krwi do krążenia obwodowego.

Wskaźnik pionizacji 30:15- iloraz maksymalnego odstępu RR około 30 (zwykle 21-45) uderzenia serca do minimalnego odstępu RR około 15 (zwykle 5-25) uderzenia serca po pionizacji [RR max. (21-45)/RR min. (5-25)].

Ocena gęstości włókien nerwowych w naskórku

W tej metodzie konieczne jest wykonanie trepanobiopsji skóry z barwieniem immunohistochemicznym uzyskanego preparatu. U pacjenta miejscowo znieczulonego lignokainą z zachowaniem zasad aseptyki pobiera się wycinki skóry (średnicy 3-4 mm), które utrzuwa się w formalinie [170]. Są one następnie cięte na skrawki mrożone grubości 50 μm i poddawane obróbce immunohistochemicznej z użyciem dostępnych na rynku przeciwciał poliklonalnych skierowanych przeciwko ludzkiemu białku PGP 9,5. Tą metodą można określić ilościowo gęstość włókien nerwowych (IENFD) w próbce [171], ze zgodnością między badaczami (*interobserver agreement*) sięgającą 96% [172]. U chorych z neuropatią cukrzycową, zarówno w typie 1 jak i 2 cukrzycy, gęstość włókien nerwowych w naskórku jest obniżona [173]. Obniżenie to jest wprost proporcjonalne do stopnia nasilenia neuropatii [174]. Metodę uznaje się za odpowiednią do wykrywania zmian neuropatycznych we

wczesnym stadium [175]. W badaniach stwierdzono obniżony poziom substancji P i CGRP (peptydu pochodnego genu kalcytoniny) w próbkach z biopsji skóry pacjentów chorych na cukrzycę, którzy nie mieli żadnych klinicznych ani elektrofizjologicznych wykładników neuropatii [176]. U chorych z jawną klinicznie neuropatią w sposób postępujący spada bezwzględna ilość i gęstość włókien CGRP dodatnich w skórze [177]. W komórkach naskórka redukcji ulega także ekspresja VEGF [174], w przeciwieństwie do stężenia VEGF w surowicy chorych z neuropatią cukrzycową, które rośnie [178]. Przewagą połączenia trepanobiopsji skóry i barwienia immunohistochemicznego z użyciem specyficznych przeciwciał jest minimalna inwazyjność, wiarygodność, możliwość oceny ilościowej oraz wyraźna korelacja z definiowanym klinicznie stopniem zaawansowania choroby [175].

Ilościowe badanie czucia

Ilościowe badanie czucia (QST) ułatwia wczesne rozpoznanie i dokładną ocenę neuropatii cukrzycowej. W QST standaryzowana aparatura do badania czucia umożliwia stosowanie specyficznych bodźców o określonej intensywności do oznaczenia progów odczuwania [179–181]. Próg jest determinowany minimalną energią bodźca, który jest wykrywany w 50% przypadków. W ilościowym badaniu czucia najczęściej określa się parametry dla odczuwania wibracji i temperatury, ponieważ taka kombinacja charakteryzuje się najwyższą czułością i specyficznością w wykrywaniu neuropatii cukrzycowej [130]. Na rynku dostępnych jest kilka typów urządzeń do QST, różniących się nieznacznie sposobem prezentacji wyników, gabarytami i ceną. Pomiary uzyskiwane za pomocą tych urządzeń nadają się do oceny progresji neuropatii w czasie, także w zaawansowanych stadiach choroby [182]. QST dostarcza parametrycznej oceny funkcji czuciowych włókien o określonej średnicy. Nieprawidłowości w QST są odzwierciedleniem patologii aksonalnej lub zaburzeń w przekazywaniu bodźców czuciowych. Opublikowane badania wskazują, że u chorych na cukrzycę nieprawidłowości w poziomie neurotransmiterów peptydowych na dystalnych końcach obwodowych włókien nerwowych mogą pojawić się zanim utrata aksonów stanie się wykrywalna [183]. Badanie progu czucia wibracji (VPT) za pomocą QST pozwala wykryć subkliniczną neuropatię u dzieci i młodzieży ze stwierdzoną cukrzycą typu 1 [184]. Istnieją jednak dwa podstawowe

ograniczenia związane z QST. Po pierwsze jest to metoda półobiektywna, na wyniki której ma wpływ zarówno uwaga, jak i motywacja pacjenta. Po drugie nieprawidłowości wykrywane za pomocą QST mogą wynikać także z patologii rdzenia kręgowego czy uszkodzeń kory mózgowej. Tak więc QST charakteryzuje się dużą czułością w wykrywaniu neuropatii obwodowej, nie jest jednak specyficzna dla tego schorzenia [185].

Inne badania diagnostyczne

Ewaporymetria polega na ilościowym pomiarze wydzielanej przez skórę pary wodnej, co pozwala ocenić funkcję układu autonomicznego i naczynioruchową [186], [187].

Laserowe potencjały wywołane są przydatne szczególnie przy izolowanym uszkodzeniu cienkich włókien nerwowych, odpowiedzialnych za odczuwanie bólu i temperatury [188].

Metoda *LDIflare* pozwala oceniać cienkie włókna typu C, odpowiedzialne za przewodzenie bodźców termicznych i bólowych [189]. Bazuje ona na pomiarze za pomocą obrazowania dopplerowskiego z użyciem lasera obszaru, w którym w wyniku wywołania odruchu aksonalnego występuje pobudzenie. W pewnych doniesieniach czułość tej metody przewyższała QST i ocenę IENFD [190]. Metodą tą można także wykryć zaburzoną funkcję włókien C już w fazie nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT) [191].

Badanie gęstości włókien nerwowych w rogówce (CNFD), wykonywane za pomocą mikroskopii konfokalnej rogówki (CCM), dostarcza zbliżonej informacji do badania IENFD, jednakże w sposób szybszy i co ważniejsze nieinwazyjny. Wyniki pomiarów gęstości włókien w rogówce korelują z wynikami QST i podobnie jak IENFD pozwalają ocenić stan cienkich włókien nerwowych. Przewagą CNFD jest możliwość wykrycia uszkodzenia nerwów we wcześniejszym stadium [163].

2.2.5 Zapobieganie i leczenie

Efektywne zapobieganie neuropatii cukrzycowej i jej leczenie będzie możliwe dopiero wówczas, gdy uda się znaleźć skuteczne sposoby kontroli cukrzycy oraz poznane zostaną dokładne mechanizmy powstawania jej powikłań. Obecnie

najważniejszym celem pozostaje wczesne wykrycie i maksymalnie dobra kontrola cukrzycy oraz redukcja towarzyszących czynników ryzyka (palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, nadciśnienie tętnicze), co pozwala zapobiec pojawieniu się neuropatii cukrzycowej lub zwolnić jej przebieg [22], [28], [29], [105], [128].

Kontrola glikemii

Badanie DCCT pokazało, że ścisła kontrola glikemii może spowodować 60-procentową redukcję ryzyka rozwoju istotnej klinicznie neuropatii [28], [192]. Podobne wnioski uzyskano z obserwacji pacjentów poddanych zabiegowi przeszczepu wysp trzustkowych [193]. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę opublikowane w 2012 roku wyznacza ściśle określone kryteria wyrównania cukrzycy, w których istotne znaczenie ma poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}) (tabela nr 7) [194].

Tabela nr 7. Kryteria wyrównania cukrzycy

Kryterium ogólne:

- HbA_{1C} ≤ 7%

Kryteria szczegółowe:

- HbA_{1C} ≤ 6,5%
- cukrzyca typu 1
- krótkotrwała cukrzyca typu 2
- dzieci i młodzież
- HbA_{1C} ≤ 8%
- w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat), u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu)
- HbA_{1C} ≤ 6,1%
- Kobiety planujące ciążę lub będące w ciąży

Źródło: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012, rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne [194].

Osiągnięcie tych kryteriów jest w chwili obecnej najlepszym znanym sposobem zapobiegania powstawaniu neuropatii cukrzycowej i innych powikłań cukrzycy.

Pielęgnacja stóp

Codzienna pielęgnacja stóp ma zasadnicze znaczenie w zapobieganiu powikłaniom neuropatii cukrzycowej. Pacjent powinien zostać poinstruowany o konieczności codziennego kontrolowania stóp w kierunku obecności suchej lub pękającej skóry, szczelin, tworzenia się modzeli na podeszwie oraz objawów infekcji w przestrzeniach między palcami i wokół paznokci [167], [176]. Odpowiednio dobrane obuwie ma zasadnicze znaczenie. Nowe buty są częstą przyczyną owrzodzeń, stopy należy więc przyzwyczajać do nich stopniowo. Chorzy powinni także unikać źródeł możliwych urazów, a więc chodzenia boso, nieprawidłowego obcinania paznokci, kontaktu stóp z gorącymi przedmiotami lub substancjami chemicznymi, takimi jak woda utleniona, jodyna czy środki ściągające (np. oczar wirginijski). Przy każdej wizycie lekarz powinien ocenić wizualnie stopy pacjenta w celu stwierdzenia oznak neuropatii lub wczesnych uszkodzeń- pęknięć skóry, zaczerwienienia, obecności modzeli, osłabionego lub zniesionego tętna na grzbiecie stopy, opóźnionego wypełniania włośniczek (badane poprzez ucisk płytki paznokciowej), deformacji kostnych czy zniesienia tzw. czucia ochronnego. To ostatnie jest oceniane za pomocą badania SWME 5.07 (10 g) [120], [136]. *American Diabetes Association* zaleca dokładne badanie stóp u każdego chorego na cukrzycę co najmniej raz w roku. W przypadku rozpoznanej neuropatii cukrzycowej pielęgnacja stóp staje się podstawowym narzędziem zapobiegania owrzodzeniom, infekcjom i amputacjom [195], [196]. Chorzy wymagają w tym celu wielospecjalistycznej opieki.

Leczenie

Neuropatie ogniskowe najczęściej ulegają samoistnemu wyleczeniu lub nie wykazują reakcji na jakąkolwiek terapię. Działania lecznicze są więc skierowane głównie na dystalną symetryczną polineuropatię czuciowo-ruchową i leczenie objawów neuropatii autonomicznej. Ogólnie w leczeniu neuropatii cukrzycowej można wyróżnić dwa główne kierunki: (1) leczenie objawowe i (2) leczenie wspomagające regenerację nerwów.

Leczenie objawowe

Najczęstszym objawem jest ból, który może mieć różny charakter. Zapanowanie nad bólem jest trudne a efekty leczenia są często niezadowalające. Nie istnieje jednolity schemat postępowania u każdego chorego z neuropatią cukrzycową. Nieodzowna jest cierpliwość, zarówno po stronie pacjenta jak i lekarza, który często zmuszony jest metodą prób i błędów poszukiwać skutecznej terapii. Samo zapewnienie chorego, że ból nie jest elementem trwałym, powoduje jego złagodzenie, a także zmniejszenie związanych z bólem lęku i depresji. Do złagodzenia bólu można zastosować środki takie jak kapsaicyna, trójpierścieniowe leki antydepresyjne czy leki przeciwdrgawkowe. Klasyczne leki przeciwbólowe charakteryzują się niewielką skutecznością w bolesnej neuropatii cukrzycowej przy jednoczesnych licznych działaniach niepożądanych.

W neuropatii cukrzycowej próbuje się stosować także baklofen, klonidynę oraz lignokainę. Pewną rolę w terapii objawowej odgrywają preparaty witamin z grupy B, wspomagające procesy regeneracyjne w obrębie nerwów. Procedury nefarmakologiczne, charakteryzujące się ograniczoną skutecznością, obejmują sympatektomię, tzw. blokady farmakologiczne oraz elektryczną stymulację rdzenia kręgowego, mającą na celu zmodyfikowanie odczuwania bodźców bólowych. Dobre efekty w łagodzeniu bólu neuropatycznego w przebiegu bolesnej neuropatii osiągane są także za pomocą odpowiednio dostosowanej fizykoterapii.

Leczenie neuropatii autonomicznej ma charakter wyłącznie paliatywny i jego celem jest poprawienie jakości życia chorych z użyciem metod farmakologicznych i nefarmakologicznych.

Modyfikacja przebiegu cukrzycy

Postępowanie medyczne w dystalnej neuropatii cukrzycowej nie daje zadowalających efektów. Prowadzi się działania hamujące rozwój neuropatii (prewencja pierwotna) oraz mające na celu spowolnienie lub zahamowanie postępu już rozwiniętej neuropatii (prewencja wtórna). Najistotniejszym czynnikiem prewencyjnym jest optymalna kontrola glikemii. Inhibitory reduktazy aldozowej, niezbędne kwasy tłuszczowe czy leki wazodylatacyjne są w trakcie badań klinicznych, podczas gdy pozostałe substancje jedynie w fazie eksperymentalnej.

Zoptymalizowana kontrola glikemii – badania DCCT i UKPDS, kamienie milowe w badaniach nad cukrzycą, pokazały, że dobra kontrola glikemii pozwala zapobiec lub opóźnić rozwój neuropatii cukrzycowej [28], [192]. Efektywność normoglikemii w poprawie funkcji uszkodzonych nerwów została udowodniona u niektórych pacjentów poddanych łącznej transplantacji trzustki i nerek [197].

Inhibitory reduktazy aldozowej – zapobiegają przemianie glukozy w sorbitol w stanach hiperglikemii, hamując tym samym szlak poliolu. Do tej grupy leków zaliczamy alreostat, tolerestat, epalrestat, sorbinil i zopolrestat. Rezultaty przeprowadzonych u ludzi klinicznych badań kontrolnych są dużo bardziej rozczarowujące w porównaniu z widoczną poprawą funkcji nerwów w badaniach na zwierzętach z cukrzycą [198], [199].

Kwas γ -linolenowy (GLA) – jest ważnym elementem składowym fosfolipidów błony neuronalnej a także substratem w syntezie prostaglandyny E i prostacykliny, mających duże znaczenie w zachowaniu prawidłowej perfuzji nerwów. U chorych na cukrzycę upośledzona jest przemiana kwasu linolenowego w GLA i następny metabolizm tej substancji, co może mieć znaczenie w patogenezie neuropatii cukrzycowej. Badanie oceniające efekty stosowania GLA przez okres 12 miesięcy ukazało poprawę stanu klinicznego i wyników badań elektrofizjologicznych [200].

Trwają także badania możliwości zastosowania innych substancji, takich jak N-acetylo-L-karnityna, gangliozydy, końcowe produkty glikacji białek (AGE) czy ludzkie immunoglobuliny podawane dożylnie.

Kwas α -liponowy (ALA) – powoduje zmniejszenie stresu oksydacyjnego komórek i szybkości glikacji białek, obniżając przez to stężenie produktów nieenzymatycznej glikacji białek [201]. Dodatkowo powoduje obniżenie insulinooporności u chorych na cukrzycę typu 2 i wykazuje synergistyczne działanie z pochodnymi sulfonilomocznika. Jest szczególnie polecany w bolesnych postaciach neuropatii.

Leki wazoaktywne – ze względu na postulowaną teorię naczyniową powstawania neuropatii cukrzycowej stosuje się preparaty poprawiające ukrwienie tkanek i miejscowe krążenie krwi, takie jak pentoksyfilina, cynnaryzyna czy flunaryzyna.

Leczenie wspomagające regenerację nerwów

Substancje wspomagające regenerację nerwów określane są jako czynniki neurotroficzne. Są one definiowane jako naturalnie występujące białka, wydzielane przez docelowe tkanki zaopatrywane przez czynny neuron, wiążące się ze specyficznymi receptorami i następnie przemieszczane transportem wstecznym do ciała neuronu, gdzie regulują ekspresję genów poprzez układy przekaźników wtórnych [202].

Odkryto wiele czynników neurotroficznych wywierających wpływ na specyficzne populacje neuronów obwodowego układu nerwowego. Niektóre z nich mogą okazać się skuteczne w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej, jednakże dotychczas żaden z nich nie jest dostępny do rutynowego stosowania- są testowane w kontrolowanych badaniach klinicznych.

3 CEL PRACY

W niniejszej pracy badawczej wyznaczone zostały 2 cele:

1. Ocena powtarzalności uzyskiwanych wyników badania czucia wibracji i temperatury przeprowadzanego przy pomocy aparatury do ilościowego badania czucia (Vibratron II i NTE-2 Thermal Sensitivity Tester).
2. Zbadanie użyteczności ilościowej oceny czucia wibracji i temperatury w wykrywaniu powikłań, szczególnie neuropatycznych, u chorych z cukrzycą typu 1 oraz porównanie tej metody z innymi sposobami diagnostyki neuropatii.

4 METODY

U każdego z pacjentów włączonych do badania przeprowadzono analizę stanu klinicznego, uwzględniającą: (1) wywiad w oparciu o specjalnie przygotowany kwestionariusz, (2) ocenę obecności powikłań cukrzycy oraz (3) badania biochemiczne i ocenę wybranych parametrów układu krążenia. W drugiej kolejności wykonano ewaluację stanu neurologicznego z pomocą skal klinimetrycznych. W trzecim etapie przeprowadzono ilościowe badanie czucia przy użyciu dedykowanej aparatury.

Cała procedura badawcza odbywała się w jednym pomieszczeniu, w stałej temperaturze około 23 stopni Celsjusza, czas jej trwania wynosił 60-75 minut.

Protokół badania został zaaprobowany przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

4.1 OCENA STANU KLINICZNEGO PACJENTÓW

4.1.1 Kwestionariusz wywiadu i przebiegu cukrzycy

Dane dotyczące rozpoznania i dotychczasowego przebiegu cukrzycy, dodatkowych obciążeń i przyjmowanych leków były zbierane w oparciu o autorski kwestionariusz stworzony w Zakładzie Fizjologii Klinicznej GUMeD na potrzeby badań chorych na cukrzycę (załącznik nr 1).

Pytania w nim umieszczone, oprócz podstawowych danych demograficznych, dotyczyły:

- Wieku zachorowania i czasu trwania cukrzycy
- Dobowego zapotrzebowania na insulinę
- Wyniku ostatniego oznaczenia poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c})
- Faktu uprzedniego rozpoznania powikłań cukrzycy pod postacią:
 - Retinopatii
 - Nefropatii
 - Neuropatii

- Stopy cukrzycowej
- Obecności dodatkowych obciążeń:
 - Nadciśnienia tętniczego
 - Chorób serca
 - Palenia tytoniu
 - Spożywania alkoholu
- Aktywności fizycznej
- Przyjmowanych leków

4.1.2 Ocena obecności powikłań cukrzycy

Na podstawie zebranego od pacjenta wywiadu oraz dostępnych w dokumentacji wyników oceniano obecność powikłań cukrzycowych w momencie włączania do badania.

Retinopatia

Każdy z pacjentów był w okresie poprzedzającym włączenie do badania oceniany przez lekarza specjalistę chorób oczu pod kątem obecności retinopatii cukrzycowej. Za potwierdzenie retinopatii cukrzycowej uznawano także przebyty zabieg laseroterapii oka w okresie po postawieniu rozpoznania cukrzycy.

Nefropatia

Powikłanie to było rozpoznawane na podstawie przeprowadzonych badań biochemicznych krwi i moczu (wydalanie białka z moczem, poziom kreatyniny w surowicy, wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR).

W trakcie badania analizy krwi i moczu były powtarzane.

Neuropatia

Była wstępnie rozpoznawana na podstawie objawów zgłaszanych przez chorych diabetologowi prowadzącemu. Diagnoza ta była weryfikowana w trakcie badania przy użyciu badania neurologicznego oraz ilościowego badania czucia wibracji i temperatury przy użyciu dedykowanej aparatury.

Stopa cukrzycowa

Rozpoznanie było stawiane na podstawie oględzin stóp pacjenta oraz wywiadu przebytych amputacji w obrębie kończyn dolnych.

4.1.3 Ocena parametrów biochemicznych i układu krążenia

Badania biochemiczne

Od chorych uzyskiwano próbkę krwi oraz prowadzono dobową zbiórkę moczu. Oznaczano poziom kreatyniny w surowicy oraz wydalenie białka w moczu jako wykładników funkcji nerek, celem oceny obecności nefropatii cukrzycowej.

Ponadto oznaczano poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w celu oceny wyrównania cukrzycy w okresie poprzedzającym badanie.

Ocena parametrów układu krążenia

W ewaluacji obecności powikłań makroangiopatycznych i neuropatii autonomicznej oceniano parametry układu krążenia.

Pomiar ciśnienia tętniczego i akcji serca

W pierwszym etapie badania pacjent był proszony o przyjęcie pozycji leżącej na wznak. Po 10 minutach dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca automatycznym aparatem Omron 705CP (Omron Matsusaka Co., Ltd, Japonia) z mankietem do pomiaru ciśnienia zlokalizowanym na ramieniu pacjenta.

Ocena podatności naczyń

Procesy zwiększające sztywność tętnic wywołują zmianę ich podatności. Może to prowadzić do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [203]. Metodą o uznanej przydatności w ocenie elastyczności tętnic jest badanie prędkości fali tętna (PWV) [204]- im mniejsza elastyczność, tym większa prędkość rozchodzenia się fali tętna [205], [206]. Zwiększona sztywność naczyń spotykana jest już u młodych osób chorujących na cukrzycę typu 1 [207].

Po ok. 15 minutach adaptacji w pozycji leżącej u każdego z pacjentów włączonych do badania wykonywano ocenę PWV metodą opisaną przez Asmara [204]. Do rejestracji fali tętna wykorzystywano przetworniki ciśnieniowe TY-306 (Fukuda Co., Japonia) podłączone do urządzenia Complior (Colson, Francja).

Pomiary wykonywano rejestrując fale tętna jednocześnie z nad prawej tętnicy szyjnej wspólnej i prawej tętnicy udowej (tzw. szyjno-udowa PWV) poprzez prostopadłe przyłożenie przetworników w miejscach o dobrze wyczuwalnym tętnie. PWV była kalkulowana na podstawie różnicy czasu wystąpienia fali tętna w miejscach rejestracji i odległości pomiędzy przetwornikami. Za prędkość fali tętna uznawano średnią z wartości uzyskanych podczas 10 kolejnych pomiarów.

4.2 KLINIMETRYCZNA OCENA STANU NEUROLOGICZNEGO

Ocena poszczególnych funkcji układu nerwowego dokonywana była w oparciu o skale klinimetryczne, kładące szczególny nacisk na elementy badania neurologicznego istotne w diagnostyce neuropatii.

Dodatkowo analizowano także funkcje poznawcze oraz nastroj pacjentów.

4.2.1 Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

Skala MNSI jest szeroko stosowanym narzędziem służącym do szybkiej oceny neuropatii cukrzycowej, charakteryzującym się dobrą czułością i powtarzalnością [144], [208].

Składa się ona z dwóch części (załącznik nr 4), w oparciu o które oceniony został każdy uczestnik badania.

Pierwsza obejmuje ocenę obecności subiektywnych objawów neuropatii poprzez wypełnienie przez pacjenta kwestionariusza złożonego z 15 odpowiednio dobranych pytań.

Druga obejmuje badanie, w którego skład wchodzi ocena stóp pod kątem zmian skórnych i owrzodzeń, ocena odruchów skokowych, ocena czucia wibracji na paluchu stopy oraz badanie SWME.

Łączna punktacja uzyskana z obu części skali jest wyznacznikiem zaawansowania zmian neuropatycznych u pacjenta.

4.2.2 Neurological Symptoms Score (NSS) i Neurological Disability Score (NDS)

Te skale autorstwa Dycka służą łącznej ocenie zarówno subiektywnych, jak i obiektywnych objawów neuropatii u pacjenta [209] (załącznik nr 5).

Kwestionariusz NSS opiera się na wywiadzie od chorego, dotyczącym możliwych objawów neuropatii w formie ruchowej, czuciowej i autonomicznej.

Badanie neurologiczne oparte na NDS koncentruje się na ocenie deficytów neurologicznych obejmujących nerwy czaszkowe a także kończyny w aspekcie siły mięśniowej, czucia powierzchniowego i głębokiego oraz odruchów ścięgnistych.

U każdego chorego włączonego do badania sumowano punkty uzyskane w obu podskalach- łączny wynik był wykładnikiem zaawansowania neuropatii cukrzycowej.

4.2.3 Mini-Mental State Examination (MMSE)

Dane literaturowe jednoznacznie stwierdzają, że cukrzyca może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych [210–212].

U każdego z pacjentów włączonych do badania przeprowadzono podstawową ocenę funkcji poznawczych z wykorzystaniem kwestionariusza *Mini-Mental State Examination (MMSE)* [213], [214]. To szeroko rozpowszechnione narzędzie badawcze zawiera pytania dotyczące orientacji czasowo-przestrzennej, zdolności zapamiętywania nowych informacji i ich odtwarzania (załącznik nr 2).

4.2.4 Skala Depresji Becka (BDI)

Zaburzenia nastroju dotyczą większego odsetka chorych na cukrzycę w porównaniu do nieobciążonej populacji- depresję stwierdza się nawet u jednej trzeciej pacjentów z cukrzycą [215]. Istnieją doniesienia o biologicznym wpływie cukrzycy na wystąpienie depresji [216].

Obecność zaburzeń nastroju u chorych włączonych do badania oceniano na podstawie stworzonej w roku 1961 Skali Depresji Becka (BDI) [217]. W jej skład wchodzi 21 pytań, na które osoba badana odpowiada samodzielnie (załącznik nr 3). Pytania są tak sformułowane, aby wykryć objawy obniżonego nastroju, manifestujące się w różnych sferach życia osoby badanej.

4.3 ILOŚCIOWE BADANIE CZUCIA WIBRACJI I TEMPERATURY

4.3.1 Ocena czucia wibracji

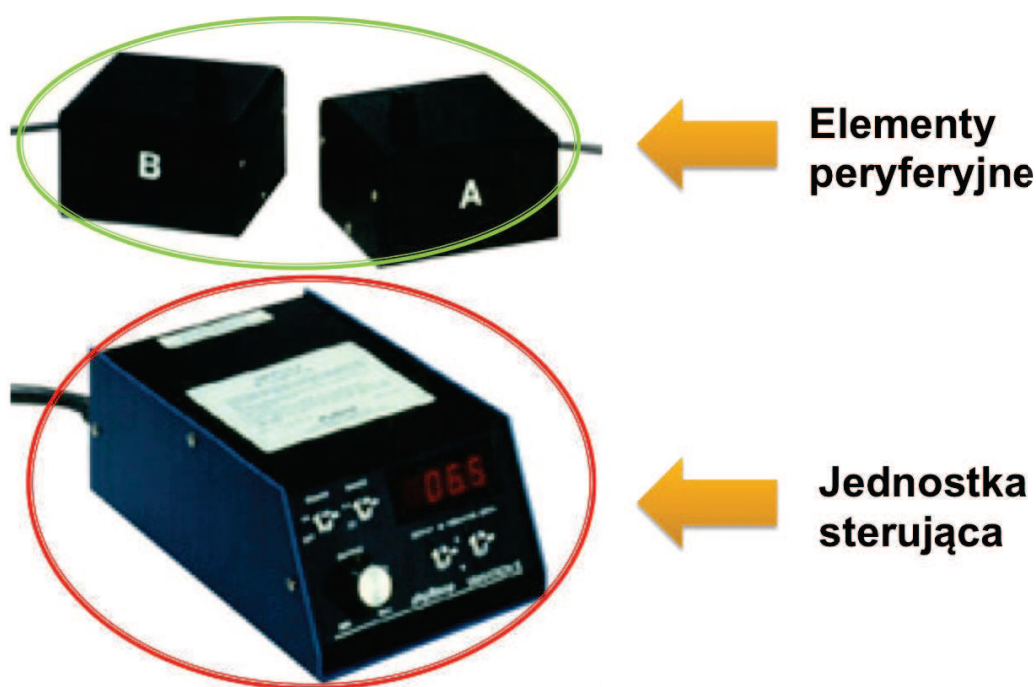
U każdej osoby włączonej do badania przeprowadzono ilościową ocenę czucia wibracji.

Na podstawie uzyskanych wyników obliczono próg czucia wibracji osobno dla kończyny górnej i dolnej.

Aparatura badawcza

Do oceny czucia wibracji w badaniu wykorzystano aparat Vibratron II (Physitemp Instruments, Inc., USA). Składa się on z jednostki sterującej, umożliwiającej ustalenie intensywności wibracji i wybór wibrującej końcówki oraz dwóch elementów peryferyjnych, zawierających wibrujące końcówki. Częstotliwość drgania wibrującej końcówki jest stała i wynosi 100 Hz.

Rycina nr 1. Aparat do ilościowego badania czucia wibracji Vibratron II.



Procedura badania

Przed rozpoczęciem badania osobie poddawanej badaniu pozostawiano około 15 minut na zaadaptowanie się do temperatury pomieszczenia. Po tym czasie

zapoznawano ją z aparatem używanym do badania oraz z rodzajem bodźców, których mogła się spodziewać w czasie badania. Przeprowadzający badanie instruował osobę poddawaną badaniu co do siły i długości nacisku, jaki powinien być wywierany na końcówki aparatu w czasie badania. Idealny czas kontaktu z końcówką wynosi około 1 sekundy, a siła nacisku powinna być minimum koniecznym do wykrycia wibracji. Czas przed badaniem był także wykorzystywany do ustalenia poziomu wibracji, od którego rozpoczynano właściwe badanie. W tym celu ustawiano i prezentowano osobie poddawanej badaniu kilka próbnych bodźców wibracji.

Próg odczuwania wibracji oznaczano jednostronnie, najpierw dla palca wskazującego, a następnie dla palucha po tej samej stronie ciała.

Badanie przeprowadzano metodą „wymuszonego wyboru z dwóch możliwości”. W czasie każdej próby tylko jedna końcówka aparatu wibrowała, a osoba poddawana badaniu musiała określić, która końcówka wibrowała w danym momencie. Ustawienie wibrującej końcówki było determinowane sekwencją randomizacyjną, natomiast intensywność wibracji w danej próbie wynikała z algorytmu badania.

W pierwszym teście właściwego badania ustawiano intensywność wibracji na poziomie, przy którym osoba poddawana badaniu w czasie prób przed badaniem wykrywała wibrację prawidłowo za każdym razem (100% trafnych wyborów). Dla wielu badanych między 20 a 50 rokiem życia początkowa intensywność wibracji na poziomie 6,5 v.u. (jednostek wibracji) jest wystarczająca. Poziom powinien być zwiększony w wypadku badania osób starszych oraz przy badaniu stóp.

Przy każdej próbie poziom intensywności wibracji oraz wybór osoby poddawanej badaniu był zapisywany w protokole badania.

Algorytm badania

Rozpoczynając badanie wibrującą końcówkę (A lub B) ustawiano według pierwszej kolumny matrycy A/B zamieszczonej w protokole badania. Gdy badany prawidłowo określił wibrującą końcówkę w pierwszej próbie, intensywność wibracji obniżano o około 10% i ustawiano wibrującą końcówkę według kolejnej pozycji w

pierwszej kolumnie matrycy. Proces ten kontynuowano aż do wystąpienia pierwszego błędu (nieprawidłowy wybór wibrującej końcówki).

Gdy badany nieprawidłowo określił wibrującą końcówkę, w następnej próbie wracano do poprzedniej wartości intensywności bodźca i ustawiano wibrującą końcówkę według kolejnej kolumny matrycy. Po prawidłowym rozpoznaniu kontynuowano obniżanie intensywności bodźca w kolejnych próbach o 10% według powyższego schematu, aż do wystąpienia kolejnego błędu. Stopień obniżania intensywności wibracji nie musi być przestrzegany bardzo rygorystycznie – ma to być wartość zbliżona do 10% intensywności poprzedniej.

Badanie kontynuowano aż do wystąpienia całkowitej liczby 5 błędów. Po piątym błędzie badanie kończono, bez względu na to, przy jakiej intensywności wibracji to następowało. Przy badaniu poniżej poziomu 1,0 v.u., każda próba była wykonywana dwukrotnie, nawet gdy badany prawidłowo określił wibrującą końcówkę w pierwszym podejściu.

Pojedynczy błąd zdarza się często już na początku badania. Nie ma to wpływu na końcowy wynik, gdyż jest to kompensowane w trakcie obliczania progu wibracji.

Wskazówki techniczne

Aby uzyskać wiarygodne wyniki badania progu odczuwania wibracji, przestrzegano następujących zasad:

1. Sposób, długość i siła nacisku wywieranego na końcówki aparatu przez osobę poddawaną badaniu powinny być w miarę możliwości jednakowe w czasie całego badania. Dla zachowania ciągłości badania wydawano dodatkowe instrukcje typu: „Proszę naciskać mocniej/słabiej”.
2. W czasie całego badania, pomiędzy kolejnymi próbami, osoba przeprowadzająca badanie prezentowała ruchy i dźwięki związane ze zmianą lokalizacji wibrującej końcówki. Gdy w kolejnej próbie lokalizacja wibrującej końcówki nie ulegała zmianie, używano pasywnego przełącznika. Obydwa przełączniki – aktywny i pasywny – były używane pomiędzy kolejnymi próbami w celu zamaskowania aktualnej pozycji (A lub B) wibrującej końcówki.

3. W czasie badania osoba poddawana badaniu nie mogła dotykać plastikowej pokrywy ani metalowej obudowy jednostek wibrujących. Dotykała wyłącznie wibrującej końcówki.
4. Ustawienia na aparacie oraz protokół badania umieszczano w ten sposób, aby osoba poddawana badaniu nie mogła ich widzieć.
5. Końcówki aparatu były sprawdzane przed każdym badaniem, żeby upewnić się, czy ich ruchomość nie jest zaburzona i czy nie kontaktują się z plastikową pokrywą obudowy.
6. Rozpoczynano od odpowiednio wysokiego poziomu intensywności wibracji, żeby badanie miało wartość statystyczną. Badanie uznawano za ważne, jeśli przeprowadzono co najmniej 18 prób lub jeśli w pierwszych 8 próbach osoba poddawana badaniu popełniła nie więcej niż 1 błąd. Gdy te kryteria nie były spełnione, badanie przeprowadzano ponownie, rozpoczynając od wyższego wyjściowego poziomu intensywności wibracji.

Opracowanie danych

Pierwszym krokiem w obliczaniu progu odczuwania wibracji było wybranie ustawień intensywności wibracji przy 5 popełnionych błędach oraz 5 najniższych prawidłowych rozpoznaniach, a następnie wpisanie ich w odpowiednie pola protokołu badania. Najwyższa i najniższa wartość z wybranych 10 była odrzucana, a z pozostałych 8 obliczano wartość średnią, która jest progiem odczuwania wibracji. Wynik określony jest w jednostkach wibracji (v.u.).

Interpretacja jakościowa progu odczuwania wibracji

Średni próg wibracji dla palca wskazującego w populacji zdrowych osób dorosłych nie starszych niż 65 lat wynosi 0.76 ± 0.43 v.u. Wartość dla palucha w tej samej populacji wynosi 1.28 ± 0.55 v.u. Zależność kategorii funkcji nerwów w odniesieniu do progu wibracji uwzględniająca węższe przedziały wiekowe została przedstawiona w tabeli nr 8.

Tabela nr 8. Kategoryzacja funkcji nerwów w oparciu o próg czucia wibracji w zależności od wieku badanych osób oraz ocenianego miejsca.

Wiek (lata)	Kategoria funkcji nerwów			
	Norma	Łagodna dysfunkcja	Umiarkowana dysfunkcja	Ciężka dysfunkcja
Palec wskazujący				
< 35	< 1,58	1,58 - 2,30	2,31 - 3,02	> 3,02
36-50	< 1,82	1,82 - 2,68	2,69 - 3,54	> 3,54
51-65	< 2,10	2,10 - 3,12	3,13 - 4,14	> 4,14
> 65	< 2,45	2,45 - 3,69	3,70 - 4,93	> 4,93
Paluch				
< 35	< 2,39	2,39 - 3,35	3,36 - 4,31	> 4,31
36-50	< 2,56	2,56 - 3,60	3,61 - 4,64	> 4,64
51-65	< 2,89	2,89 - 4,07	4,08 - 5,25	> 5,25
> 65	< 3,43	3,43 - 4,87	4,88 - 6,31	> 6,31

Wartości progów odczuwania wibracji podane w tabeli wyrażone są w jednostkach wibracji (v.u.). Dane wg firmy Physitemp dla aparatu Vibratron II.

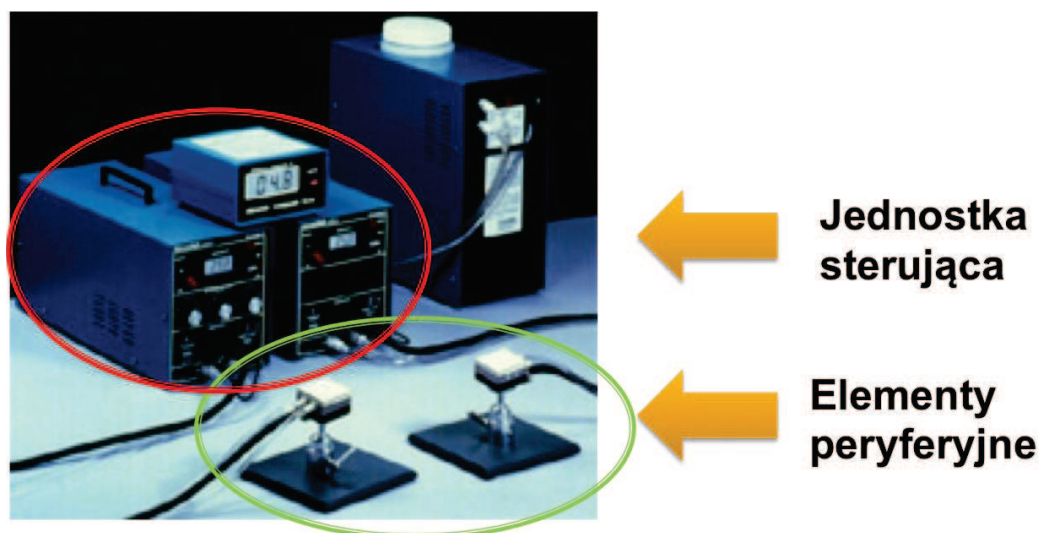
4.3.2 Ocena czucia temperatury

U każdej osoby włączonej do badania wyznaczono próg czucia różnicy temperatury dla kończyny górnej i dolnej.

Aparatura badawcza

Czucie temperatury oznaczano na aparacie NTE-2 Thermal Sensitivity Tester firmy Physitemp. Składa się on z jednostki sterującej i dwóch elementów peryferyjnych zawierających metalowe płytki o temperaturze regulowanej jednostką sterującą. Płytki są zbudowane z dwóch metali różniących się przewodnictwem cieplnym- dzięki zjawisku Peltiera prąd płynący przez złącze metali powoduje zmianę temperatury ich powierzchni.

Rycina nr 2. Aparat do ilościowego badania czucia temperatury NTE-2 Thermal Sensitivity Tester



© Physitemp Inc., Clifton, New Jersey, USA

Procedura badania

Przed rozpoczęciem badania osobie poddawanej badaniu pozostawiano około 15 minut na zaadaptowanie się do temperatury pomieszczenia. Po tym czasie zapoznawano ją ze sposobem badania oraz sprzętem do niego używanym. W tym czasie ustawiano próbne różnice temperatury między płytkami i prezentowano je osobie poddawanej badaniu, aby zaznajomić ją z typem bodźców, jakich mogła spodziewać się w czasie badania. Osobę poddawaną badaniu instruowano także co do długości i siły nacisku, który powinna wywierać na płytki w czasie badania.

W warunkach idealnych kontakt z płytką powinien trwać około 1 sekundy, a siła nacisku powinna być wystarczająca do wywołania zblednięcia płytki paznokcia badanego palca. Kolejne próby przeprowadzano w odstępie około 15 sekund.

Rutynowy test obejmował 2 lokalizacje:

1. Dłoniową powierzchnię paliczka dalszego palca wskazującego ręki
2. Podeszwową powierzchnię palucha tej samej strony ciała

W czasie każdego testu osoba poddawana badaniu dotykała obu płytek, a jej zadaniem było określenie, która z płytek była w danym momencie zimniejsza. Osoba przeprowadzająca badanie na podstawie sekwencji randomizacyjnej, znajdującej się w dołączonej do protokołu badania tabeli, ustawiała zimniejszą płytkę. Różnica temperatur płytek była determinowana wiekiem osoby poddawanej badaniu.

Algorytm badania

Badanie rozpoczynano przy ustawionej różnicy temperatur odpowiadającej poziomowi 5,0 sd (*standard deviation*), odpowiednio dla wieku osoby badanej. Różnica temperatur między płytkami była odczytywana bezpośrednio z cyfrowego termometru wchodzącego w skład zestawu.

Ustawienie zimniejszej płytki (A lub B) przez osobę przeprowadzającą badanie było określane na podstawie sekwencji randomizacyjnej, umieszczonej w formularzu badania. Sekwencję można rozpocząć w dowolnym miejscu tabeli, ale trzeba podążać według niej aż do końca badania, niezależnie od lokalizacji. Kolejne litery sekwencji z tabeli oznaczają, która płytka ma być ustawiona jako aktywna, czyli zimniejsza – druga płytka jest płytką pasywną i miała w czasie próby temperaturę 25,0 °C.

Przeprowadzano 3 próby na poziomie 5,0 sd, jeśli we wszystkich osoba poddawana badaniu prawidłowo określiła zimniejszą płytkę, ustawiano różnicę temperatur płytek wg poziomu 3,5 sd i wykonywano dodatkowe 3 próby. Przy 3 prawidłowych rozpoznaniach ustawiano różnicę wg poziomu 2,5 sd i wykonywano kolejne 3 próby. Gdy osoba poddawana badaniu prawidłowo rozpoznała zimniejsze płytki, kończono badanie (całkowita liczba prób 9).

Przy każdej próbie dokumentowano ustawienia temperatury oraz wybory osoby poddawanej badaniu w odpowiednich kolumnach protokołu badania.

Gdy osoba poddawana badaniu nieprawidłowo określiła zimniejszą płytkę w 1, 2 lub wszystkich 3 próbach na poziomie 5,0 sd, kolejne próby przeprowadzano przy większej różnicy temperatur (6,5 sd). Gdy osoba poddawana badaniu prawidłowo określiła zimniejszą płytkę we wszystkich 3 próbach na tym poziomie, kończono badanie (całkowita liczba prób 6). W wypadku nieprawidłowego wyniku 1, 2 lub wszystkich 3 prób na tym poziomie, przeprowadzano dodatkowe 3 próby przy jeszcze większej różnicy temperatur (8,0 sd). Po 3 próbach na tym poziomie badanie kończono (całkowita liczba prób 9).

Przy prawidłowym wyniku wszystkich prób na poziomie 5,0 sd i nieprawidłowym wyniku 1, 2 lub 3 prób na poziomie 3,5 sd kończono badanie (całkowita liczba prób 6).

Kategorię progu termicznego osoby badanej (prawidłowy, graniczny prawidłowy, łagodna neuropatia itd.) określa najniższa różnica temperatur, przy której wszystkie próby rozpoznawania zimniejszej płytki były prawidłowe.

Interpretacja jakościowa testu różnicowania temperatury

Wartość średnia osiągnięta w teście różnicowania temperatury jest zależna od wieku badanych osób. Dopuszczalny zakres błędu jest mniejszy w przypadku badania dla palca wskazującego niż dla palucha. W tabeli nr 9 przedstawione zostały opracowane przez firmę Physitemp (producenta urządzenia NTE-2 Thermal Sensitivity Tester) wartości, służące wyznaczeniu kategorii funkcji nerwów.

Tabela nr 9. Kategoryzacja funkcji nerwów w oparciu o najmniejszą bezbłędnie rozpoznawaną różnicę temperatur w zależności od wieku badanych osób oraz ocenianego miejsca.

	Kategoria funkcji nerwów					
	Prawidłowa	Graniczna prawidłowa	Łagodna neuropatia	Łagodna umiarkowana neuropatia	Ciężka umiarkowana neuropatia	Ciężka neuropatia
Wiek (lata)	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Palec wskazujący						
< 30	1,4	1,7	2,1	2,6	3	> 3,0
31-45	1,4	1,8	2,2	2,7	3,2	> 3,2
46-60	1,6	1,9	2,5	3	3,5	> 3,5
> 60	1,9	2,3	2,9	3,6	4,2	> 4,2
Paluch						
< 30	2,4	3	3,9	4,7	5,6	> 5,6
31-45	2,5	3,2	4,1	5	6	> 6,0
46-60	3	3,7	4,9	5,8	6,9	> 6,9
> 60	3,5	4,3	5,5	6,7	8	> 8,0

Wartości w tabeli oznaczają najmniejszą bezbłędnie rozpoznawaną różnicę temperatury dla danej lokalizacji. Różnica została podana w stopniach Celsjusza [° C]. Dane wg firmy Physitemp dla aparatu NTE-2 Thermal Sensitivity Tester.

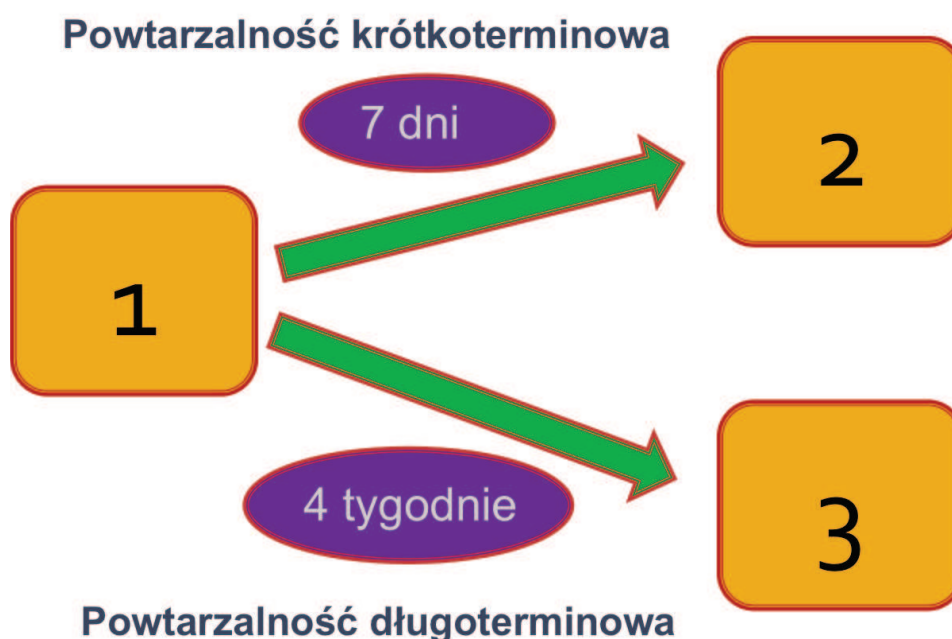
4.4 OCENA POWTARZALNOŚCI ILOŚCIOWEGO BADANIA CZUCIA WIBRACJI I TEMPERATURY U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW

Aby sprawdzić wiarygodność metody badawczej podjęto się oceny krótko- i długoterminowej powtarzalności uzyskiwanych wyników ilościowego badania czucia wibracji i temperatury w grupie zdrowych osób.

Schemat badania

U każdej z badanych osób wykonano trzykrotnie ilościowe badanie czucia wibracji i czucia temperatury wg protokołu opisanego wyżej. W celu określenia powtarzalności krótkookresowej drugie badanie przeprowadzano po 7 dniach od pierwszego. Dla oceny powtarzalności długoterminowej przeprowadzono kolejne, trzecie badanie po 4 tygodniach od badania pierwszego.

Rycina nr 3. Schemat oceny powtarzalności wyników ilościowego badania czucia.



W badaniu oznaczano próg czucia wibracji i próg czucia różnicy temperatury. Do ich oznaczenia użyto metody „wymuszonego wyboru z dwóch możliwości”. Przeprowadzano badanie prawego palca wskazującego i prawego palucha. Przed rozpoczęciem osoba poddawana badaniu otrzymywała szczegółowe instrukcje

dotyczące protokołu badania i miała możliwość zapoznania się z aparaturą badawczą poprzez serię próbnych bodźców.

Badanie przeprowadzano w pomieszczeniu, w którym temperatura była stała i wynosiła 23°C. W pokoju znajdowały się tylko osoba przeprowadzająca badanie i osoba poddawana badaniu. Przed rozpoczęciem osoba poddawana badaniu przez 15 minut przebywała w pomieszczeniu badawczym w celu zaadaptowania się do warunków badania. Czas trwania całości badania nie przekraczał 45 minut.

4.5 ANALIZA STATYSTYCZNA I FINANSOWANIE BADAŃ

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano program Statistica w wersji 10 (StatSoft, Inc., USA), nr licencji JGNP1087539310AR-B.

Dane ilościowe opracowano wstępnie wyliczając podstawowe miary: średnie, mediany, maksima, minima i odchylenia standardowe. Dla danych jakościowych przygotowano tabele wielodzidelcze. Rozkład danych oceniano testem Shapiro-Wilk.

W ocenie parametrów ilościowych o rozkładzie normalnym stosowano test t-Studenta oraz test ANOVA przy ocenie zmienności w powtarzanych pomiarach.

Dla parametrów o rozkładzie innym od normalnego wykorzystywano test U Manna-Whitney'a i test Wilcozona.

W ocenie parametrów jakościowych używano testu chi-kwadrat.

Korelacje parametrów oceniano z pomocą testu Pearsona oraz testu Spearmana.

W analizie podgrup chorych na cukrzycę wykorzystano test proporcji.

Za istotne statystycznie przyjęto wyniki, dla których poziom prawdopodobieństwa wynosił $p < 0,05$.

Finansowanie badań

Na realizację niniejszego projektu uzyskano finansowanie z Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego w postaci grantu promotorskiego (nr projektu N N402 434038, nr umowy z MNiSW 4340/B/P01/2010/38).

5 MATERIAŁ

5.1 GRUPA OSÓB ZDROWYCH

5.1.1 Ochotnicy w ocenie powtarzalności wyników ilościowego badania czucia

W badaniu wzięły udział 22 zdrowe osoby (ochotnicy, 14 kobiet i 8 mężczyzn) w wieku 22 – 36 lat (średni wiek $26,7 \pm 4,1$ lat). Osoby te podpisały formularz świadomej zgody na udział w próbie, po czym zostały poddane trzykrotnemu badaniu czucia wibracji i temperatury, które było przeprowadzone przez tę samą osobę (S.Sz.).

Osoby zakwalifikowane do udziału w badaniu nie stosowały żadnych używek, nie były narażone na działanie substancji toksycznych, nie przyjmowały żadnych leków na stałe; żadna z kobiet biorących udział w badaniu nie była w tym czasie w ciąży. Badanie neurologiczne u tych osób nie wykazywało nieprawidłowości.

5.1.2 Grupa kontrolna w badaniu chorych na cukrzycę typu 1

Grupę kontrolną przy porównywaniu wyników ilościowego badania czucia stanowiły 32 osoby, 16 mężczyzn i 16 kobiet, będące zdrowymi ochotnikami w wieku od 24 do 51 lat (średnia $33,21 \pm 7,11$ lat). Nie stosowały żadnych używek, nie podlegały wpływom substancji toksycznych, nie przyjmowały żadnych leków na stałe. Kobiety biorące udział w badaniu nie były w ciąży w trakcie przeprowadzania testów. Z badania wyłączone zostały osoby, u których w badaniu neurologicznym stwierdzono jakiekolwiek odchylenia od stanu prawidłowego.

Od każdej osoby uzyskano świadomą zgodę na udział w próbie z możliwością cofnięcia jej w każdym momencie badania a następnie wykonano ilościowe badanie czucia zgodnie z przyjętym protokołem.

5.2 GRUPA CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1

Do badania włączonych zostało 61 osób, 25 mężczyzn i 36 kobiet w wieku od 21 do 55 lat (średnia $35,7 \pm 6,59$ lat), obciążonych cukrzycą typu 1, pozostających pod opieką Regionalnego Centrum Diabetologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Z badania wyłączono osoby:

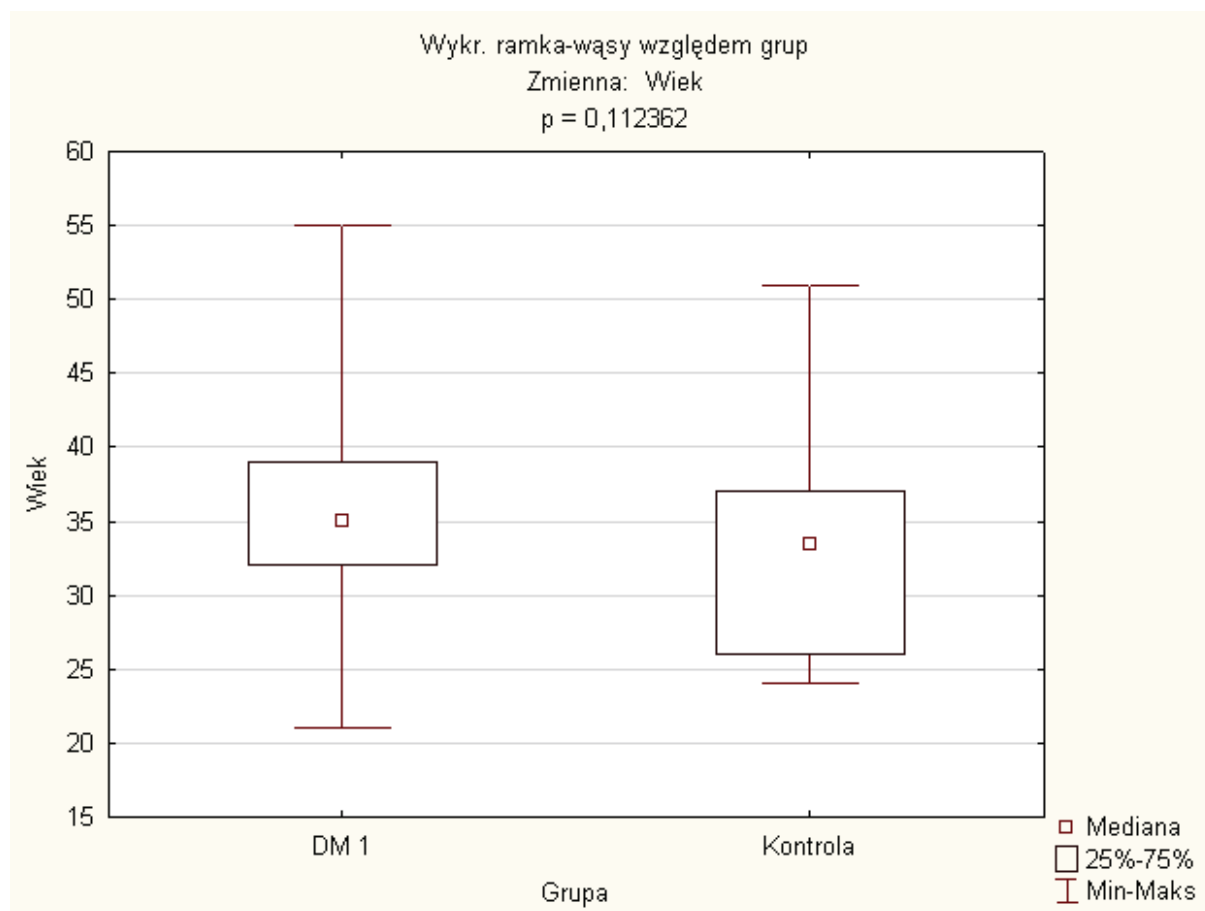
- Ze stwierdzonym przed przystąpieniem do badania uszkodzeniem układu nerwowego, a szczególnie neuropatią, o etiologii innej niż cukrzycowa
- Leczone z powodu neuropatii
- Stosujące substancje mogące potencjalnie wpływać na układ nerwowy

Żadna z kobiet uczestniczących w badaniu nie była w trakcie jego trwania w ciąży.

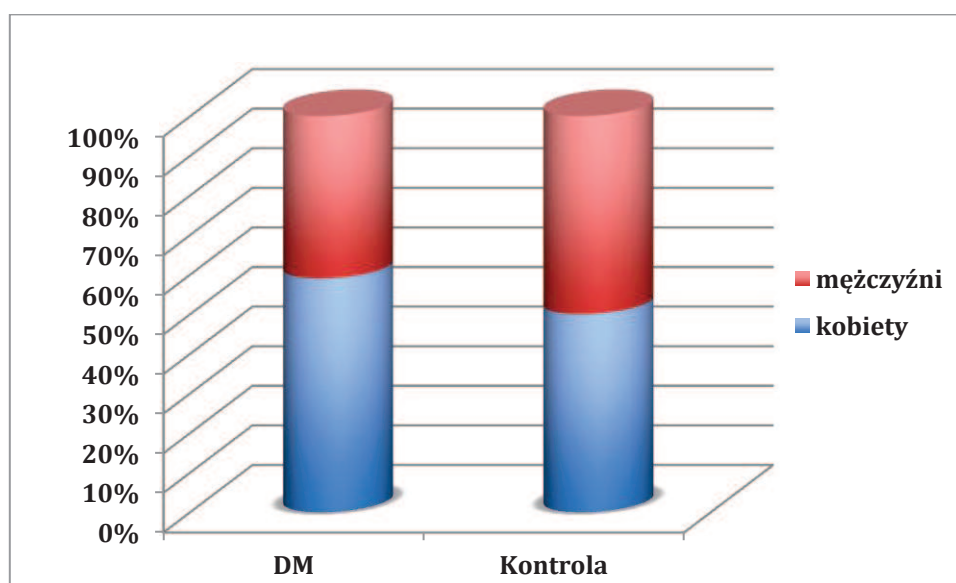
Każda z osób rekrutowanych do badania otrzymywała na wstępie pełną informację na temat zaplanowanych procedur (załączniki nr 7 i 8) i miała możliwość zadawania pytań dotyczących przebiegu i przesłanek merytorycznych badania. W przypadku akceptacji protokołu pacjent podpisywał formularz świadomej zgody na udział w badaniu (załącznik nr 6), z zastrzeżeniem możliwości jej cofnięcia na każdym etapie wykonywanych badań.

Grupa badanych chorych nie różniła się statystycznie pod względem wieku i rozkładu płci od grupy kontrolnej.

Rycina nr 4. Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem wieku



Wykres nr 1. Struktura płci grupy badanej i grupy kontrolnej



Dane kliniczne

Przebieg cukrzycy

Wiek zachorowania na cukrzycę mieścił się w przedziale od 3. do 36. roku życia (średnio powyżej osiemnastego roku życia – $18,33 \pm 6,96$).

Czas trwania cukrzycy w momencie przeprowadzania badań wynosił średnio $17,41 \pm 6,9$ lat (zakres od 5 do 35 lat).

Średnie dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosiło w badanej grupie $54,8 \pm 15,7$ jednostek (od 19 do 90 jednostek).

Powikłania cukrzycy

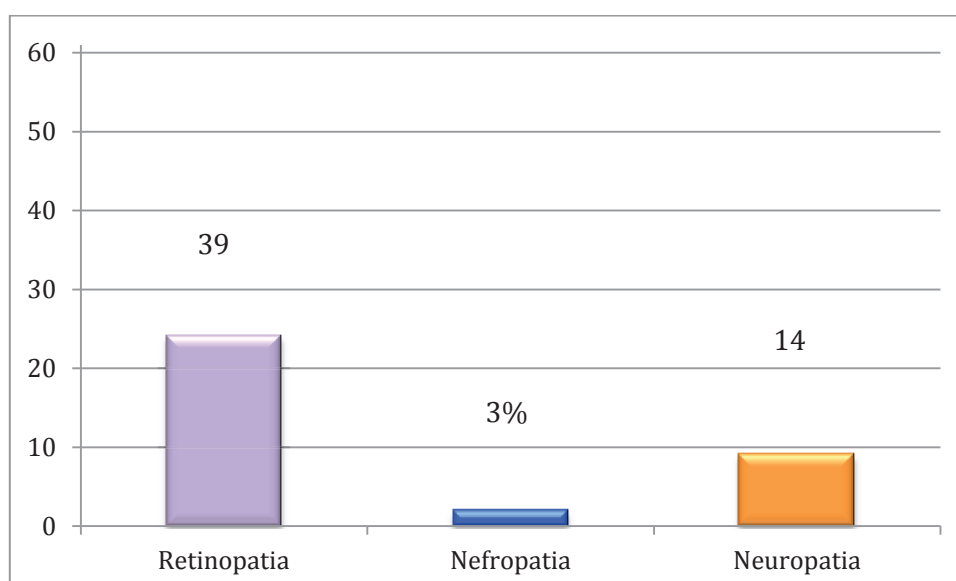
Na podstawie wywiadu i wcześniej wykonanych badań oceniono obecność powikłań cukrzycy przed przystąpieniem do niniejszej ewaluacji chorych.

W badaniu dna oka w okresie poprzedzającym udział w testach u prawie 40% osób z grupy badanej (24 z 61) wykryto retinopatię cukrzycową.

Nefropatia została rozpoznana u 2 osób (3% badanych).

Neuropatię na podstawie objawów zgłaszanych przez pacjenta rozpoznano u 9 pacjentów z cukrzycą (14,7% grupy badanej), nie przeprowadzano jednak badań dodatkowych potwierdzających diagnozę ani nie włączano u żadnej z tych osób leczenia.

Wykres nr 2. Powikłania cukrzycy w grupie chorych na cukrzycę w momencie włączania do badania



Łącznie przed przystąpieniem do badania powikłania mikroangiopatyczne stwierdzono u ponad 40% chorych (25 z 61 osób).

Powikłania makroangiopatyczne dotyczyły natomiast 18% pacjentów- 11 osób z cukrzycą było obciążonych nadciśnieniem tętniczym, 1 osoba chorobą wieńcową.

Dane antropometryczne

BMI Wyliczona na podstawie wzrostu i masy ciała średnia wartość współczynnika BMI (ang. *Body-mass index*) wyniosła $24,51 \pm 3,12$ (zakres 20,45 – 33,81). Prawidłowa masa ciała mieści się w przedziale BMI od 18,5 do 25. Wartości od 25 do 30 oznaczają nadwagę. BMI powyżej 30 upoważnia do rozpoznania otyłości [218].

W badanej grupie chorych nadwagę zaobserwowano u 19 osób, 5 kobiet i 14 mężczyzn (31% grupy badanej, 13,8% kobiet i 56% mężczyzn).

Otyłość stwierdzono u 3 osób- 2 mężczyzn i 1 kobiety (4,9% grupy badanej, 2,7% kobiet i 8% mężczyzn).

Nie obserwowano wartości współczynnika BMI poniżej normy w badanej grupie.

WHR U pacjentów z cukrzycą wykonano pomiar obwodu w pasie i biodrach i wyliczono stosunek tych obwodów, tzw. WHR (ang. *Waist-to-hip ratio*). Wartości prawidłowe tego parametru są mniejsze od 0,8 u kobiet i 0,9 u mężczyzn. Przekroczenie wartości 0,85 u kobiet i 1,0 u mężczyzn jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu [219].

Podwyższony współczynnik WHR stwierdzono u 2 kobiet (5,5% kobiet) i 11 mężczyzn (44% mężczyzn), sumarycznie u 21,3% osób z grupy badanej. Cztery z tych osób (2 kobiety i 2 mężczyzn) miało wskaźnik zwiększony powyżej poziomu istotnego ryzyka.

Palenie tytoniu

Ponad połowa badanych pacjentów nigdy nie paliła tytoniu (36 z 61 osób, 59%). Palenie w wywiadzie deklarowało 11 osób (18%). Czynnymi palaczami było 14 osób (23%).

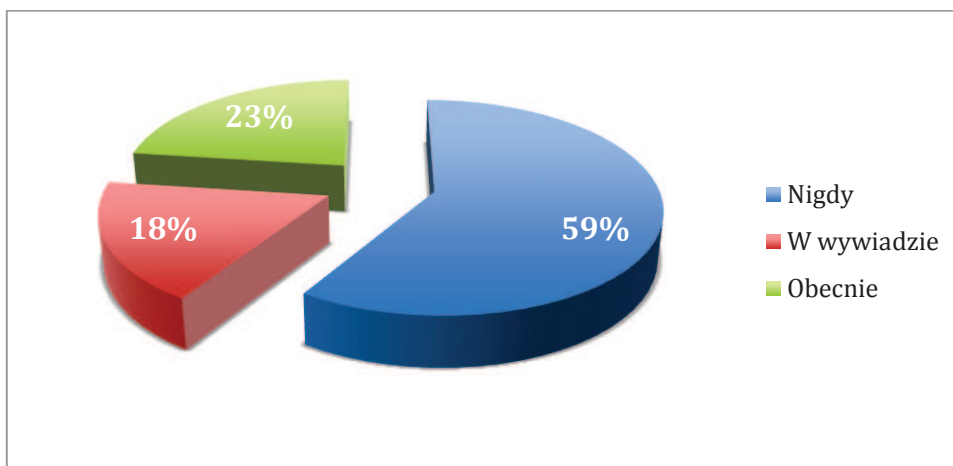
Spożycie alkoholu

Abstynencję od alkoholu zadeklarowało 28% uczestników badania. Okazjonalne spożywanie alkoholu (rzadziej niż raz w tygodniu) odnotowano u 52% pacjentów. Do regularnego spożywania alkoholu (co najmniej raz w tygodniu) przyznało się 12 pacjentów (prawie 20% grupy badanej), nikt z chorych nie przyjmował alkoholu codziennie.

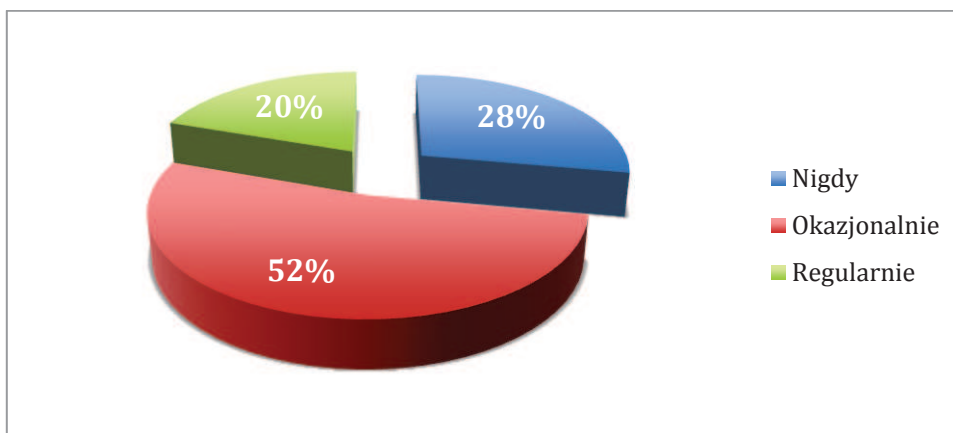
Aktywność fizyczna

W grupie badanych chorych 16 osób (26%) zadeklarowało regularną (co najmniej 2 razy w tygodniu po 30 minut) aktywność fizyczną. Pozostałe osoby negowały aktywność fizyczną lub miała ona charakter nieregularny.

Wykres nr 3. Palenie tytoniu w grupie badanych chorych



Wykres nr 4. Spożycie alkoholu w grupie badanych chorych



Wykres nr 5. Aktywność fizyczna w grupie badanych chorych

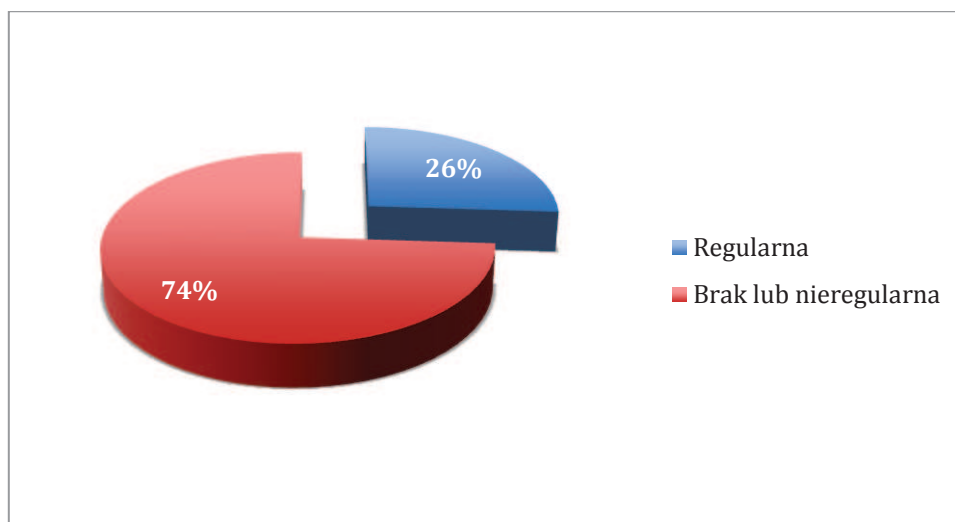


Tabela nr 10. Dane demograficzne, antropometryczne i przebiegu cukrzycy osób z grupy badanej

	Średnia	SD	Minimum	Maksimum
Wiek	35,70	6,59	21,00	55,00
Wiek zachorowania	18,33	6,96	3,00	36,00
Czas trwania cukrzycy	17,41	6,90	5,00	35,00
Insulina na dobę	54,83	15,66	19,00	90,00
Masa ciała	72,49	14,01	54,00	112,00
Wzrost	171,40	10,24	153,00	198,00
BMI	24,51	3,12	20,45	33,81
Obwód w pasie	82,54	11,52	65,00	110,00
Obwód w biodrach	100,22	6,18	90,00	118,00
WHR	0,82	0,09	0,65	1,01

Wiek, wiek zachorowania oraz czas trwania cukrzycy podane są w latach; zapotrzebowanie na insulinę na dobę w jednostkach [j.]; masa ciała w kilogramach; wzrost, obwód w pasie i biodrach w centymetrach; BMI- *Body-Mass Index*, obliczany jako iloraz masy ciała pacjenta w kilogramach i wzrostu w metrach podniesionego do kwadratu; WHR- *Waist-to-hip ratio*, stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach; SD- odchylenie standardowe

6 WYNIKI BADAŃ

6.1 OCENA POWTARZALNOŚCI ILOŚCIOWEGO BADANIA CZUCIA WIBRACJI I TEMPERATURY U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW

Ocenę powtarzalności wyników ilościowego badania czucia wibracji i temperatury przeprowadzono w odniesieniu do uzyskanych wartości progowych oraz wyniku kategoryzacji funkcji nerwów opartej na normach przytoczonych w tabelach nr 8 i 9.

6.1.1 Czucie wibracji

Powtarzalność ilościowej oceny czucia wibracji

Wartości maksymalne, minimalne oraz wyznaczane na ich podstawie wartości progowe dla wizyty pierwszej nie różniły się w sposób istotny statystycznie (test t-Studenta) w porównaniu z odpowiednimi wartościami wyznaczonymi dla wizyty drugiej i trzeciej. Porównanie wartości progowych określonych dla wskaziciela i palucha wykazało, że stwierdzona podczas pierwszego badania istotna statystycznie różnica wartości (wyższy próg w kończynie dolnej) występowała także przy okazji kolejnych wizyt (tabela nr 11).

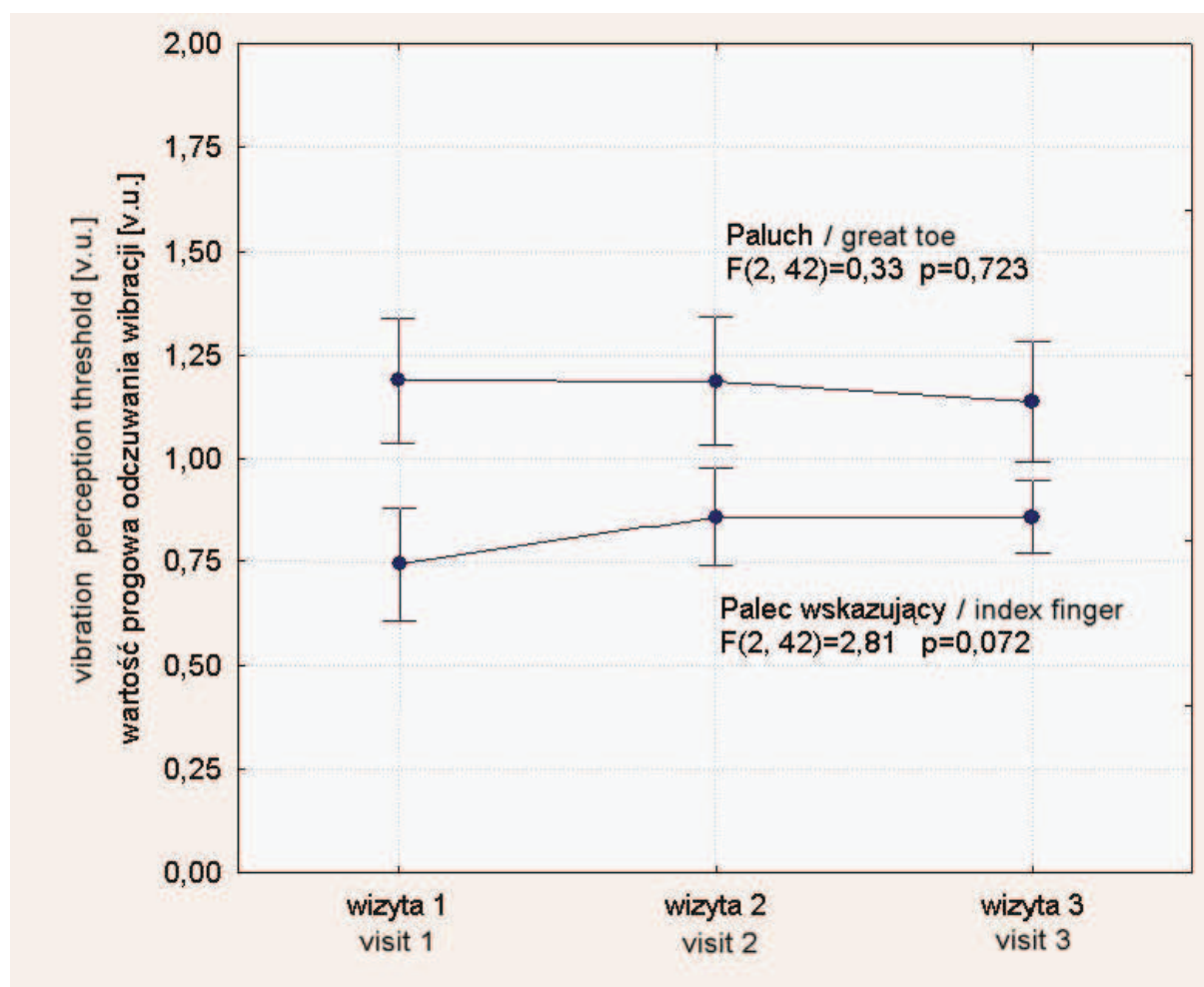
Tabela nr 11. Wartości charakteryzujące odczuwanie wibracji na wskazicielu i paluchu podczas kolejnych wizyt.

	Badanie 1		Badanie 2		Badanie 3	
	Średnia (SD)	Zakres	Średnia (SD)	Zakres	Średnia (SD)	Zakres
Wskaziciel						
wartość maksymalna	0,97 (0,39)	0,5 - 2,1	1,05 (0,34)	0,6 - 1,7	1,02 (0,28)	0,6 - 1,8
wartość progowa	0,75 (0,31)	0,21 - 1,86	0,86 (0,27)	0,36 - 1,5	0,86 (0,2)	0,59 - 1,31
wartość minimalna	0,63 (0,32)	0,1 - 1,7	0,74 (0,24)	0,3 - 1,3	0,74 (0,18)	0,5 - 1,1
Paluch						
wartość maksymalna	1,48 (0,53)	0,8 - 2,5	1,56 (0,44)	1 - 2,6	1,35 (0,36)	0,8 - 2,4
wartość progowa	1,19 * (0,34)	0,66 - 1,96	1,19 * (0,35)	0,7 - 2,13	1,14 ** (0,33)	0,59 - 2,03
wartość minimalna	1,02 (0,28)	0,6 - 1,7	0,96 (0,29)	0,5 - 1,7	0,97 (0,3)	0,4 - 1,7

* - $p < 0,001$; ** - $p < 0,002$ dla porównania ze wskazicielem

Ocena powtarzalności przeprowadzona przy pomocy analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów również nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla porównań wartości progowych oraz minimalnych odczuwania wibracji wyznaczanych podczas kolejnych wizyt, zarówno w odniesieniu do wskaziciela jak i palucha. Wartości maksymalne dla wskaziciela, ale nie dla palucha, również nie różniły się istotnie w trakcie powtarzanych ocen (rycina nr 5).

Rycina nr 5. Wynik analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów czucia wibracji (wizyty 1-3) dla palucha i palca wskazującego (wartości w jednostkach wibracji [v.u.]).



Powtarzalność jakościowej oceny czucia wibracji

Wartości progowe odczuwania wibracji określone dla każdej badanej osoby podczas kolejnych wizyt poddane zostały kategoryzacji zgodnie z tabelą nr 8. Kategorię funkcjonalną określoną w tabeli jako NORMA stwierdzono w przypadku oceny odczuwania na paluchu dla wszystkich osób poddawanych badaniu podczas każdej z wizyt. Kategoryzacja przeprowadzona dla wartości progowych określonych dla wskaziciela przyniosła niemal identyczny wynik. Poza lekką dysfunkcją funkcji nerwów określoną dla jednej z osób poddawanych badaniu podczas wizyty pierwszej, wszystkie pozostałe oceny wartości progowej odpowiadały prawidłowej funkcji nerwów.

6.1.2 Czuć temperatury

Powtarzalność ilościowej oceny czucia temperatury

Wielkości wartości średniej wyznaczanej w teście różnicowania temperatury nie różniły się istotnie pomiędzy wizytami. Podobnie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wielkości wyznaczanego dla każdego pomiaru odchylenia standardowego temperatur (tabela nr 12).

Porównanie wielkości wyznaczanych średnich różnic temperatury dla palucha i palca wskazującego wykazało, że podczas każdej z wizyt wartości wyznaczane dla palca wskazującego były istotnie mniejsze (test t-Studenta; $p < 0.001$) w porównaniu do określanych dla palucha.

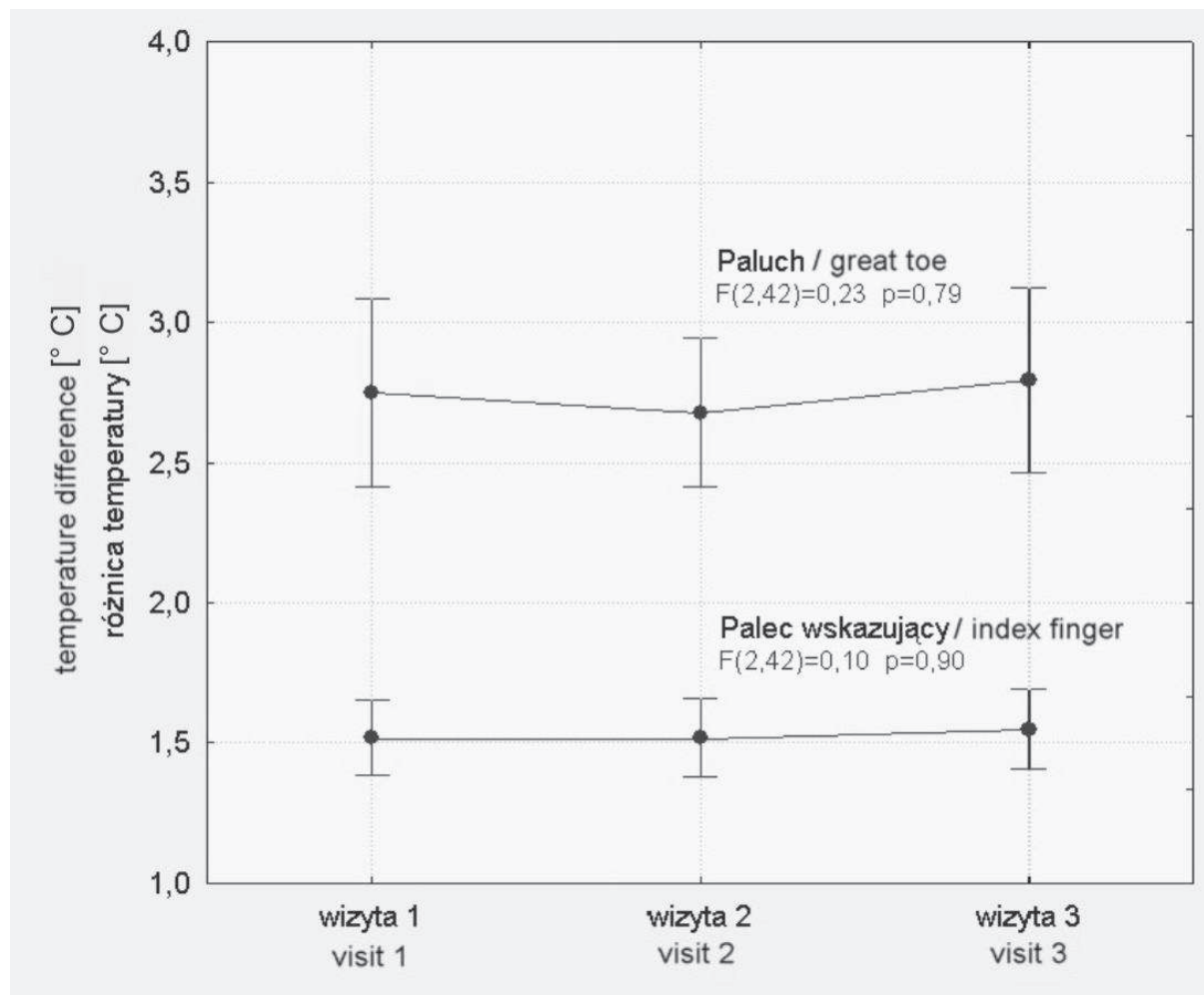
Tabela nr 12. Wartości określone w czasie powtarzanego testu różnicowania temperatury.

	Badanie 1		Badanie 2		Badanie 3	
	Średnia (SD)	Zakres	Średnia (SD)	Zakres	Średnia (SD)	Zakres
Wskaziciel						
różnica - temperatura	1,5 (0,3)	1,4 - 2,6	1,5 (0,3)	1,4 - 2,7	1,6 (0,3)	1,4 - 2,6
różnica - kategorie	2,9 (1)	2,5 - 6,5	2,9 (1)	2,5 - 6,5	3 (1,1)	2,5 - 6,5
Paluch						
różnica - temperatura	2,8 * (0,8)	2,4 - 5,6	2,7 * (0,6)	2,4 - 4,7	2,8 * (0,7)	2,4 - 5
różnica - kategorie	3,1 (1,3)	2,5 - 8	2,9 (1)	2,5 - 6,5	3,1 (1,2)	2,5 - 6,5

* - $p < 0,001$ – dla porównania ze wskazicielem; wartości temperatury w [° C].

Porównanie wartości średnich różnic wyznaczanych podczas kolejnych ocen różnicowania temperatury, zarówno w odniesieniu do wskaziciela jak i palucha, przy pomocy analizy wariancji dla układu powtarzanych pomiarów, nie wykazało istotnych statystycznie różnic w wielkości badanej zmiennej (rycina nr 6).

Rycina nr 6. Wynik analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów odczuwania różnic temperatury (wizyty 1-3) dla palucha i palca wskazującego (wartości w stopniach Celsjusza).



Powtarzalność jakościowej oceny czucia temperatury

W oparciu o kategoryzację wartości uzyskanych w teście różnicowania temperatury zgodnie z tabelą nr 9 stwierdzono, że u 12 z badanych 22 osób (55%) wyznaczona kategoria funkcji nerwów była identyczna w trakcie wszystkich trzech wizyt, zarówno w przypadku badania palucha jak i wskaziciela.

Odsetek osób, u których tak określona kategoria funkcji nerwów nie zmieniła się w odstępie tygodnia (badanie 1 vs 2), wynosiła 55% i 73% odpowiednio dla palucha i wskaziciela. Kategorię funkcji nerwów stwierdzaną w czasie badania 1 obserwowano po upływie miesiąca odpowiednio u 64% i 73% osób (badanie 1 vs 3).

Częstość występowania sytuacji, w której 2 z 3 uzyskanych kategorii były takie same, wyniosła w przypadku palucha 86%, a wskaziciela 100%.

6.2 OCENA PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH I UKŁADU KRAŻENIA U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1

6.2.1 Badania biochemiczne

Dobowe wydalenie białka w moczu u badanych chorych wynosiło średnio $33,52 \pm 60,5$ mg (zakres od 0 do 328,9 mg z medianą równą 15 mg).

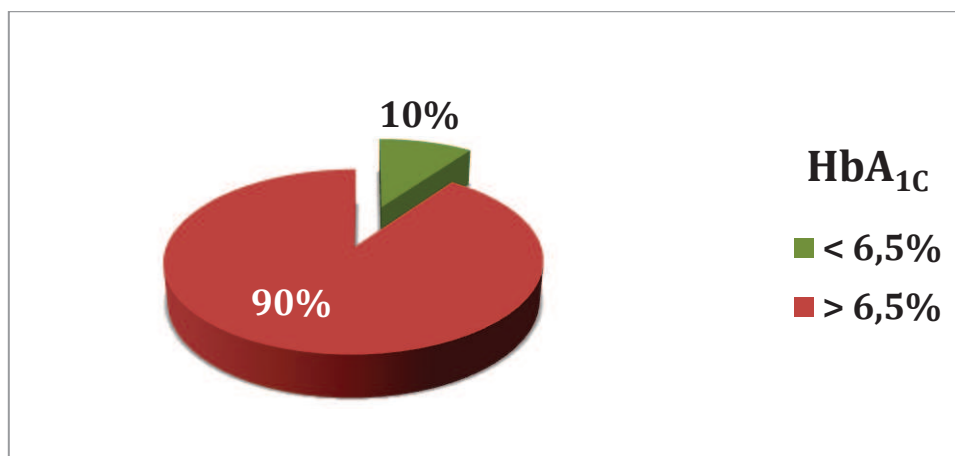
Kryteria rozpoznania mikroalbuminurii (wydalanie powyżej 30 mg białka na dobę) spełniło 12 pacjentów (19,6% grupy). Białkomocz (wydalanie powyżej 300 mg na dobę) stwierdzono u 1 chorego (1,6%).

Średni poziom kreatyniny w surowicy wynosił $0,89 \pm 0,15$ mg/dl (zakres 0,65 – 1,32, mediana 0,88 mg/dl).

Przy interpretacji wyniku oznaczenia poziomu kreatyniny za normę przyjęto wartości 0,7 – 1,3 mg/dl (norma Centralnego Laboratorium Klinicznego w Uniwersyteckim Centrum Medycyny Laboratoryjnej przy Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku, gdzie wykonywano badania). Przekroczenie normy tego parametru stwierdzono u 1 pacjenta (1,6%), u 3 pacjentów poziom kreatyniny znajdował się poniżej normy (4,9%).

Poziom glikemii z ostatnich 3 miesięcy znajduje swoje odzwierciedlenie w poziomie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}) we krwi. U badanych chorych wyniósł on średnio $7,89\% \pm 1,16\%$ (od 5,8 do 11,79; mediana 7,9%). Wartość prawidłową, która dla badanej grupy wynosi mniej niż 6,5%, stwierdzono u 6 osób (10% chorych).

Wykres nr 6. Kontrola glikemii w ciągu ostatnich 3 miesięcy w oparciu o poziom HbA_{1c}.



6.2.2 Parametry układu krążenia

Pomiar ciśnienia tętniczego i akcji serca

U 11 pacjentów z grupy chorych na cukrzycę rozpoznano nadciśnienie tętnicze przed przystąpieniem do niniejszego badania. Leczenie farmakologiczne stosowało 8 osób, 3 pozostawały bez leków.

W badanej grupie średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego wyniosła 131 ± 16 mmHg, rozkurczowego 77 ± 11 mmHg (mediana 129/77 mmHg).

W trakcie badania zmierzone ciśnienie tętnicze przekroczyło wartości prawidłowe (140/90 mmHg) u 8 osób (13% badanych).

U 4 osób w trakcie badania stwierdzono bradykardię (akcja serca poniżej 60/min.), także u 4 tachykardię (akcja serca powyżej 100/min.). U wszystkich badanych osób w badaniu fizykalnym akcja serca była miarowa.

Badanie podatności tętnic

Parametr ten oceniano poprzez pomiar szybkości fali tętna (PWV) w układzie tętnica szyjna – tętnica udowa. Opierając się na metaanalizie Khoshdel i wsp. [220] za normę przyjęto wartości (dla odpowiednich przedziałów wiekowych), przekroczenie których wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych (wartość 95 centyla dla grupy wiekowej).

Średnia wartość szybkości fali tętna w grupie badanej wynosiła $9,31 \pm 2,22$ m/s (mediana 8,88; zakres 6,99 – 21,12 m/s).

W grupie badanej wartości powyżej przyjętej normy stwierdzono u 4 osób (6,5%).

6.3 KLINIMETRYCZNA OCENA STANU NEUROLOGICZNEGO

6.3.1 Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

Wywiad

W pierwszej części chorzy wypełniali kwestionariusz możliwych subiektywnych objawów neuropatii złożony z 15 pytań. Maksymalna ilość punktów możliwa do uzyskania w tej części wynosi 13 (2 pytania kontrolne niepunktowane).

Średnia ilość uzyskanych punktów w grupie chorych na cukrzycę wyniosła $2,02 \pm 2,27$ (zakres od 0 do 10).

Za wartość nieprawidłową przyjmuje się uzyskanie w tej części skali co najmniej 4 punktów [144]. Taką punktację uzyskało 12 osób z cukrzycą, co stanowi prawie 20% grupy.

Badanie kliniczne

Druą część MNSI obejmuje badanie kliniczne, skupiające się na ocenie stóp pacjentów. Najpierw poddane zostały oględzinom pod kątem zmian widocznych gołym okiem, takich jak suchość skóry, pęknięcia, modzele, deformacje czy owrzodzenia. Następnie oceniono odruchy skokowe, czucie wibracji na paluchu oraz wykonano badanie SWME.

Maksymalna ilość punktów możliwych do uzyskania dla każdej ze stóp wynosi 5. Za wynik nieprawidłowy uznaje się zdobycie co najmniej 2,5 punktów [144].

Średnia dla badanej grupy wyniosła $2,1 \pm 1,87$ punktów (zakres od 0 do 8). Wynik poza granicą normy uzyskało 18 osób (29,5%).

Jako dodatek wykonano także *Dynamic Allodynia Test*, sprawdzający obecność allodynii, czyli wystąpienia bólu w reakcji na bodźce nie wywołujące go w

warunkach prawidłowych (w tym wypadku dotyk pędzelkiem). U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono allodynii.

6.3.2 Neurological Symptoms Score (NSS)

Jest to kwestionariusz składający się z 17 pytań zadawanych pacjentowi, celem oceny obecności objawów neuropatii.

Pytania dotyczą deficytów ruchowych (nerwy czaszkowe i kończyny), zaburzeń czucia (objawy ubytkowe i podrażnieniowe) oraz objawów neuropatii autonomicznej. Maksymalna ilość punktów do uzyskania wynosi 16 dla kobiet i 17 dla mężczyzn (dodatkowe pytanie o impotencję). Im większa ilość uzyskanych punktów, tym większe nasilenie neuropatii. Za wynik nieprawidłowy uznaje się uzyskanie już 1 punktu [221].

Średnia dla całej grupy wyniosła $1,48 \pm 1,58$ punktów (od 0 do 7 punktów). Wynik powyżej normy (co najmniej 1 punkt) uzyskało 90% pacjentów z grupy badanej (55 osób).

6.3.3 Neurological Disability Score (NDS)

W drugiej części skali klinimetrycznej wykonano badanie neurologiczne, obejmujące ocenę nerwów czaszkowych, siły mięśniowej, czucia powierzchniowego i głębokiego. Uzyskanie powyżej 6 punktów w tej części uznaje się za wynik nieprawidłowy [221].

Dla całej badanej grupy chorych z cukrzycą średnia liczba uzyskanych punktów wynosiła $13,52 \pm 14,45$ (zakres 0 – 67, mediana 9 punktów).

Wynik powyżej przyjętej normy uzyskały 22 osoby (36%), 11 kobiet i 11 mężczyzn.

Nieprawidłowy wynik obu skal klinimetrycznych, NSS i NDS stwierdzono u 18 pacjentów (29,5%), 9 kobiet i 9 mężczyzn.

6.3.4 Mini-Mental State Examination (MMSE)

Kwestionariusz zawiera pytania sprawdzające orientację, zapamiętywanie, uwagę, przypominanie, zdolności językowe oraz kopiowanie obiektu. Maksymalna

ilość punktów możliwych do uzyskania w badaniu MMSE wynosi 30. Średnia dla całej grupy badanej wyniosła $29,18 \pm 0,97$ punktów.

U trzech osób z cukrzycą (4,9%) uzyskana w teście MMSE punktacja upoważniała do rozpoznania zaburzeń funkcji poznawczych (zakres między 24 a 27 punktów)- jedna osoba uzyskała 26 punktów, dwie po 27 punktów.

6.3.5 Skala Depresji Becka (BDI)

Skala składa się z 21 pytań, za które osoba badana otrzymuje od 0 do 3 punktów. Maksymalna ilość punktów wynosi 63, minimalna 0. Większa ilość uzyskanych punktów oznacza większe nasilenie zaburzeń nastroju.

Interpretacja wyniku zależy od wcześniejszej historii pacjenta. U chorych z rozpoznaną depresją wynik powyżej 11 punktów oznacza postać łagodną, powyżej 17 umiarkowaną, powyżej 30 ciężką. U osób nieobciążonych depresją punktem odcięcia jest wartość 21 uzyskanych punktów [222].

U żadnej z osób włączonych do badania nie rozpoznawano wcześniej zaburzeń nastroju, w tym depresji.

Średni wynik u badanych pacjentów z cukrzycą typu 1 wyniósł $5,39 \pm 5,83$ punktów (zakres od 0 do 24).

U trzech badanych osób (4,9%) łączny wynik był równy lub większy od 21, co kwalifikowało do rozpoznania zaburzeń nastroju.

6.4 ILOŚCIOWE BADANIE CZUCIA WIBRACJI I TEMPERATURY

U każdej osoby z grupy chorych na cukrzycę i grupy kontrolnej przeprowadzono ilościowe badanie czucia wibracji i temperatury w oparciu o schemat opisany w rozdziale 4.3. Na podstawie uzyskanych wartości obliczono progi czucia wibracji i progi czucia różnicy temperatury, osobno dla kończyny górnej i kończyny dolnej. Progi czucia wibracji były wyznaczone w jednostkach wibracji (*v.u.*), progi czucia różnicy temperatury w stopniach Celsjusza.

Kategoryzację ilościowych wyników przeprowadzono w oparciu o progi czynnościowe umieszczone w tabeli nr 8 i 9.

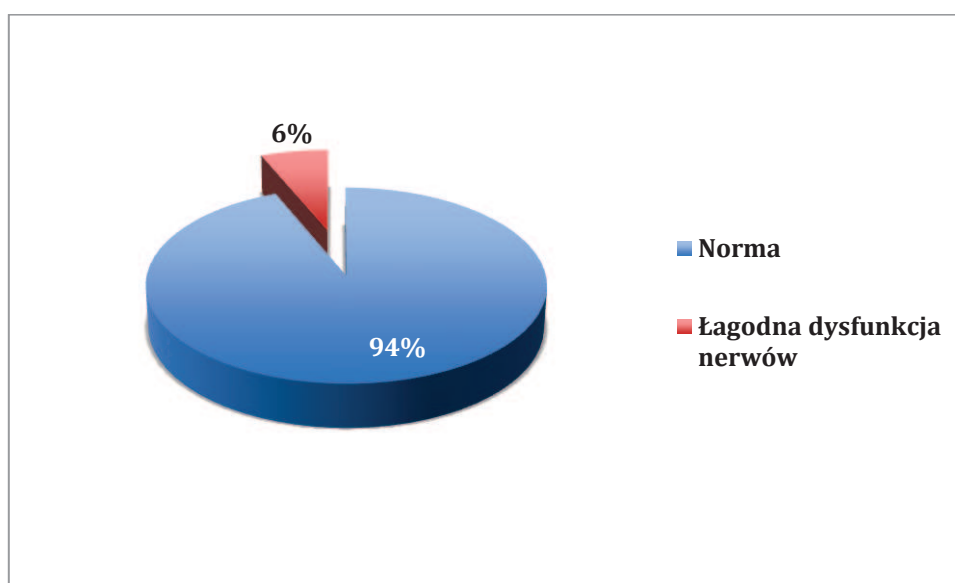
6.4.1 Grupa kontrolna

Czucie wibracji

Kończyna górna

Próg czucia wibracji powyżej normy dla wieku odnotowano u 2 osób z grupy badanej (6,25%) - w klasyfikacji czynnościowej wynik odpowiadał lekkiej dysfunkcji nerwów. U pozostałych osób próg czucia wibracji mieścił się w granicach normy.

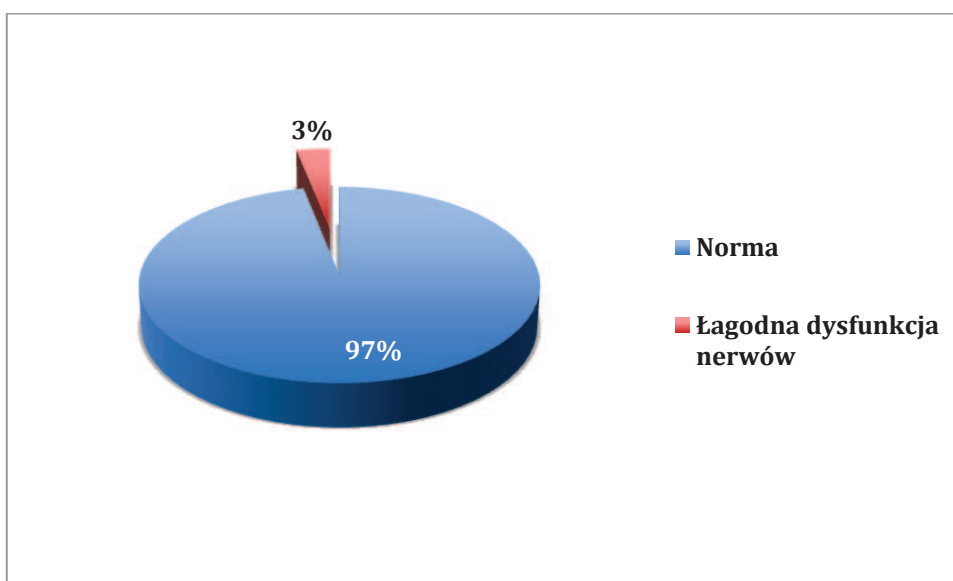
Wykres nr 7. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia wibracji w kończynie górnej u osób z grupy kontrolnej.



Kończyna dolna

Jedynie u jednej osoby (3,1%) na podstawie progu wibracji na paluchu stopy możliwe było stwierdzenie lekkiej dysfunkcji nerwów. Progi wibracji pozostałych osób mieściły się w granicach normy wiekowej.

Wykres nr 8. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia wibracji w kończynie dolnej u osób z grupy kontrolnej.



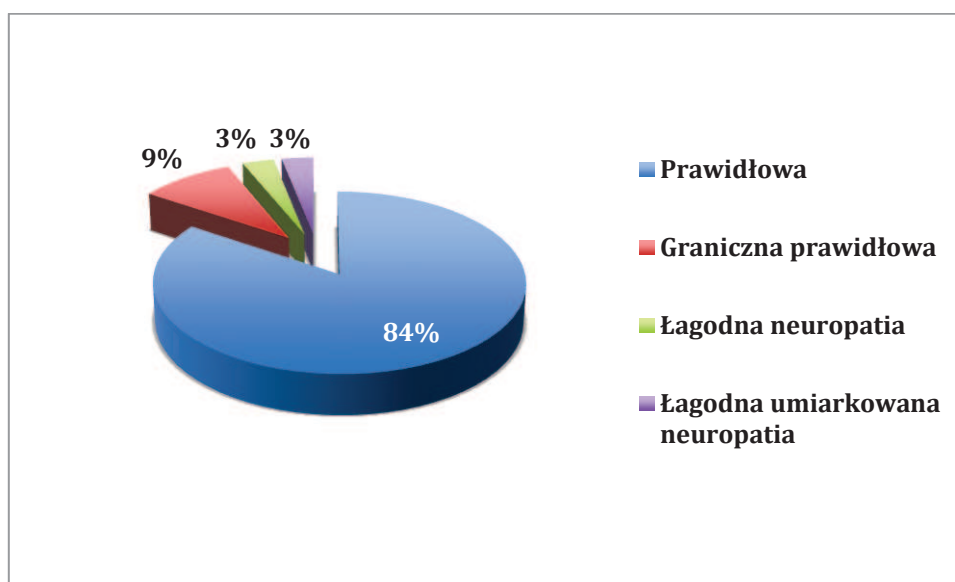
Czucie temperatury

Kończyna górna

Próg czucia różnicy temperatury mieścił się w granicach normy dla wieku u 84% osób z grupy kontrolnej (27 z 32 badanych).

U 5 osób próg przekroczył normę- u trzech został zakwalifikowany jako kategoria czynnościowa „Graniczna prawidłowa” (9% grupy), jedna osoba została przyporządkowana do kategorii „Łagodna neuropatia” (3%), u jednej osoby możliwe było rozpoznanie „Łagodnej umiarkowanej neuropatii” (3% grupy kontrolnej).

Wykres nr 9. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia temperatury w kończynie górnej u osób z grupy kontrolnej.

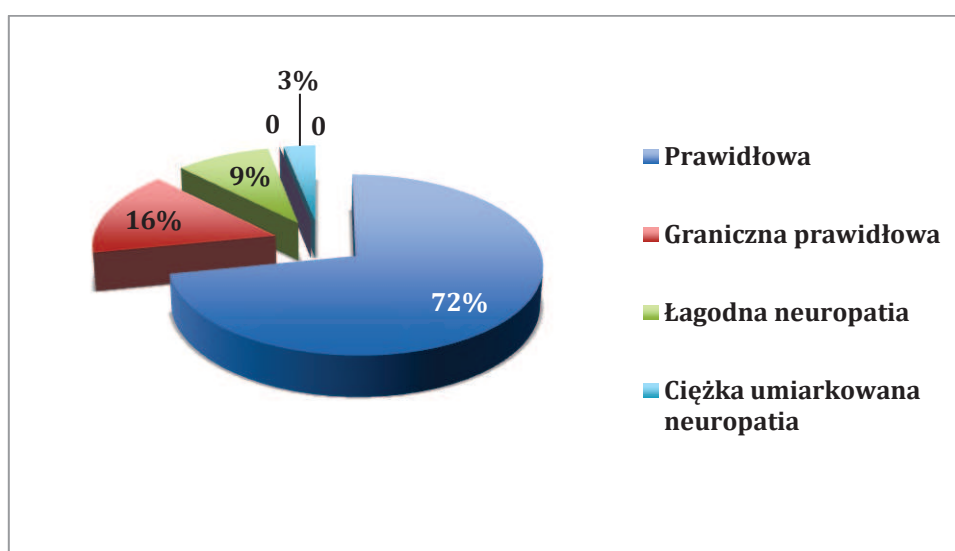


Kończyna dolna

Prawidłowy próg czucia różnicy temperatury stwierdzono u 23 osób z grupy badanej (72%).

U 9 osób próg przekraczał granicę normy dla wieku. Pięć osób zakwalifikowano do kategorii czynnościowej „Graniczna prawidłowa” (16%). U 3 osób rozpoznano „Łagodną neuropatię” (9%), u jednej osoby „Ciężką umiarkowaną neuropatię” (3% grupy kontrolnej).

Wykres nr 10. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia temperatury w kończynie dolnej u osób z grupy kontrolnej.



Ocena łączna progów czucia wibracji i różnicy temperatury

U 3 osób z grupy kontrolnej stwierdzono jednocześnie przekroczenie normy progu czucia różnicy temperatury w kończynie górnej i dolnej.

Jednocześnie przekroczenie w kończynach dolnych progu czucia wibracji i różnicy temperatury zanotowano u jednej osoby.

Także u jednej osoby zaobserwowano jednocześnie przekroczenie progu czucia wibracji w kończynie górnej i progu czucia temperatury w kończynie dolnej.

U żadnej osoby z grupy kontrolnej nie odnotowano jednoczesnego przekroczenia 3 lub 4 progów (wibracji i temperatury w kończynie górnej i dolnej).

Przekroczenie co najmniej 1 progu czucia stwierdzono u 12 osób (37,5% grupy badanej).

6.4.2 Grupa chorych na cukrzycę typu 1

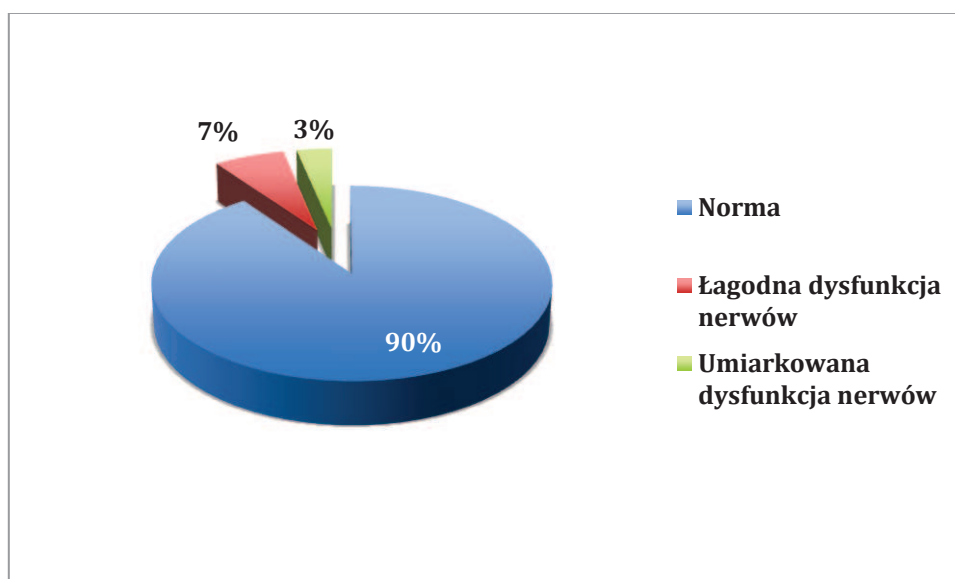
Czucie wibracji

Kończyna górna

Na podstawie progu czucia wibracji rozpoznanie łagodnej dysfunkcji nerwów postawiono u 4 chorych (6,5%). Kryterium umiarkowanej dysfunkcji nerwów spełniały 2 osoby (3,2%).

Wynik powyżej normy wystąpił łącznie u 6 chorych (9,8%). U pozostałych osób badanych wynik badania mieścił się granicach normy (90% grupy).

Wykres nr 11. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia wibracji w kończynie górnej u chorych na cukrzycę typu 1.



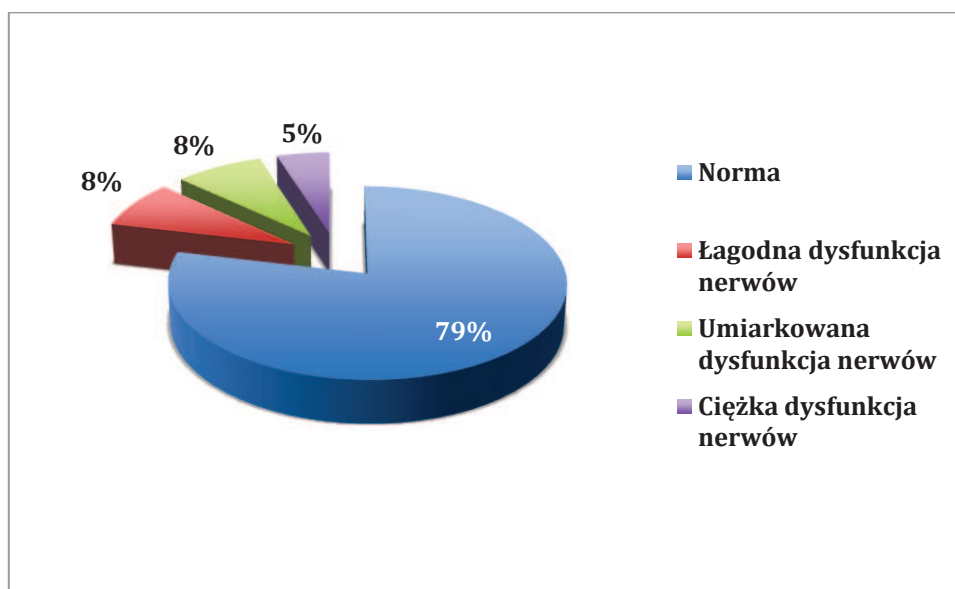
Kończyna dolna

W granicach normy zakwalifikowano wyniki 79% osób z grupy badanej (48 osób).

Łagodną dysfunkcję nerwów rozpoznano u 5 chorych (8,1%), umiarkowaną dysfunkcję nerwów także u 5 chorych (8,1%). Ciężką dysfunkcję nerwów można było stwierdzić u 3 pacjentów (4,9%).

Łącznie nieprawidłowy próg czucia wibracji w kończynie dolnej stwierdzono u 13 pacjentów (21,3%).

Wykres nr 12. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia wibracji w kończynie dolnej u chorych na cukrzycę typu 1.



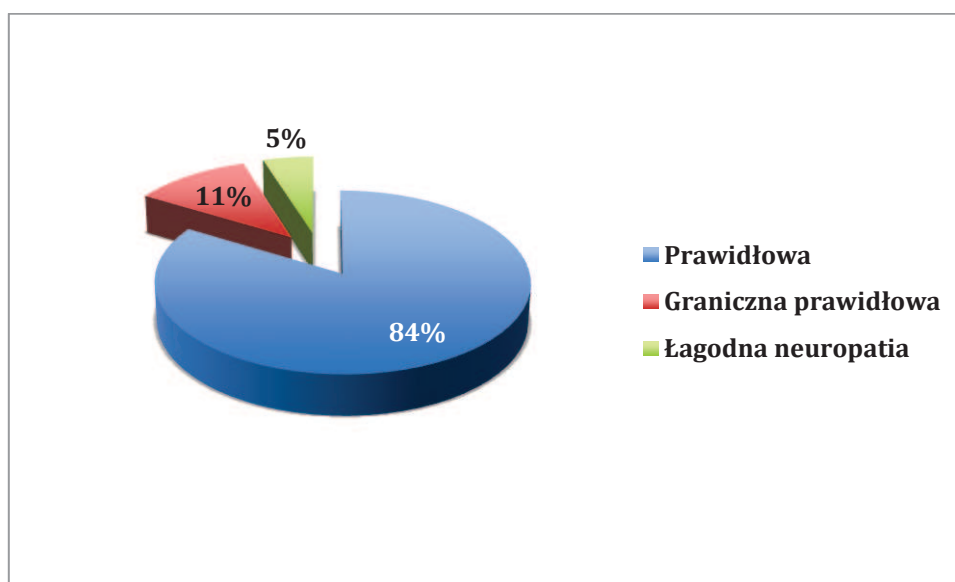
Czucie temperatury

Kończyna górna

Czucie temperatury w granicach normy dla wieku stwierdzono u 51 osób z grupy chorych na cukrzycę typu 1 (84%).

U 10 osób próg czucia różnicy temperatury przekraczał normę wiekową- 7 osób spełniało kryteria rozpoznania kategorii funkcjonalnej „Graniczna prawidłowa” (11% chorych), 3 osoby zakwalifikowano do kategorii „Łagodna neuropatia” (5% grupy chorych).

Wykres nr 13. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia temperatury w kończynie górnej u osób chorych na cukrzycę typu 1.



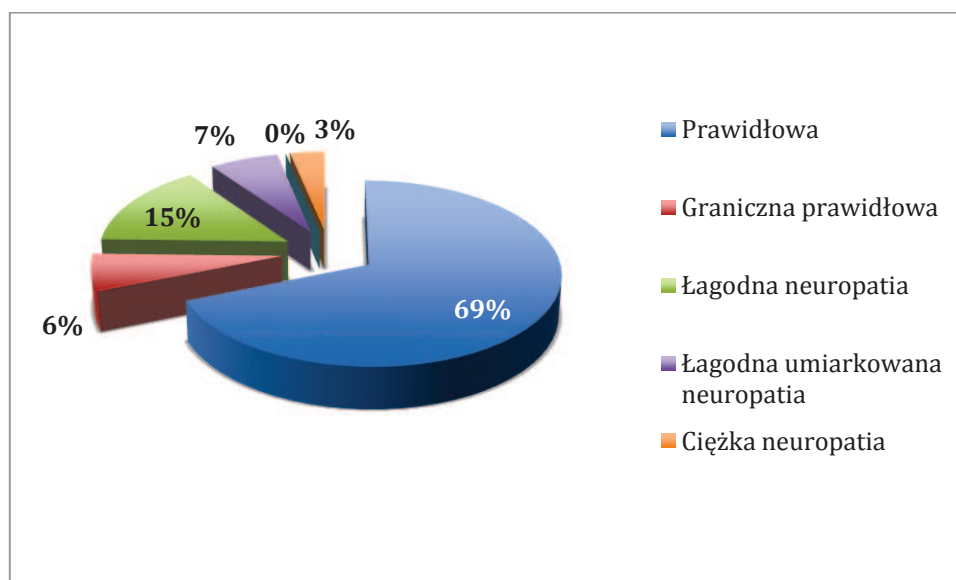
Kończyna dolna

Prawidłową funkcję nerwów kończyn dolnych w zakresie czucia temperatury stwierdzono u 42 badanych pacjentów z cukrzycą typu 1 (69% grupy).

U 31% chorych z cukrzycą próg przekraczał wartości prawidłowe. Kategorię „Graniczna prawidłowa” stwierdzono u 7% badanych (4 osoby), kategorię „Łagodna neuropatia” u 15% badanych (9 osób). Kolejne 4 osoby zaklasyfikowano do kategorii „Łagodna umiarkowana neuropatia” (7% grupy chorych). Dwie osoby spełniały

kryteria rozpoznania najbardziej zaawansowanych zmian- kategorii „Ciężka neuropatia” (3% badanych chorych).

Wykres nr 14. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia temperatury w kończynie dolnej u osób chorych na cukrzycę typu 1.



Ocena łączna progów czucia wibracji i różnicy temperatury

Próg czucia wibracji był poza granicami normy jednocześnie w kończynie górnej i dolnej u 2 osób z cukrzycą. W przypadku progu czucia różnicy temperatury taka sytuacja wystąpiła u 4 chorych.

Jednoczesne podwyższenie progu czucia dla obu modalności (wibracji i temperatury) w kończynie górnej wystąpiło u 1 osoby, w kończynie dolnej u 5 pacjentów.

Dwóch pacjentów z cukrzycą miało jednocześnie podwyższony próg czucia wibracji w kończynie górnej i czucia różnicy temperatury w kończynie dolnej.

Przekroczenie granicy normy progu czucia wibracji w kończynie górnej i progu czucia temperatury obu kończyn (górnej i dolnej) stwierdzono u 3 pacjentów.

U żadnej z osób badanych nie odnotowano jednoczesnego przekroczenia wszystkich 4 progów (czucia wibracji i temperatury w kończynie górnej i dolnej).

Przekroczenie co najmniej jednego progu czucia wystąpiło u 33 osób (54% grupy badanej).

6.5 PORÓWNANIE GRUPY CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1 Z GRUPĄ KONTROLNĄ

Obliczone progi czucia wibracji i różnicy temperatury dla kończyny górnej i kończyny dolnej porównano między grupami.

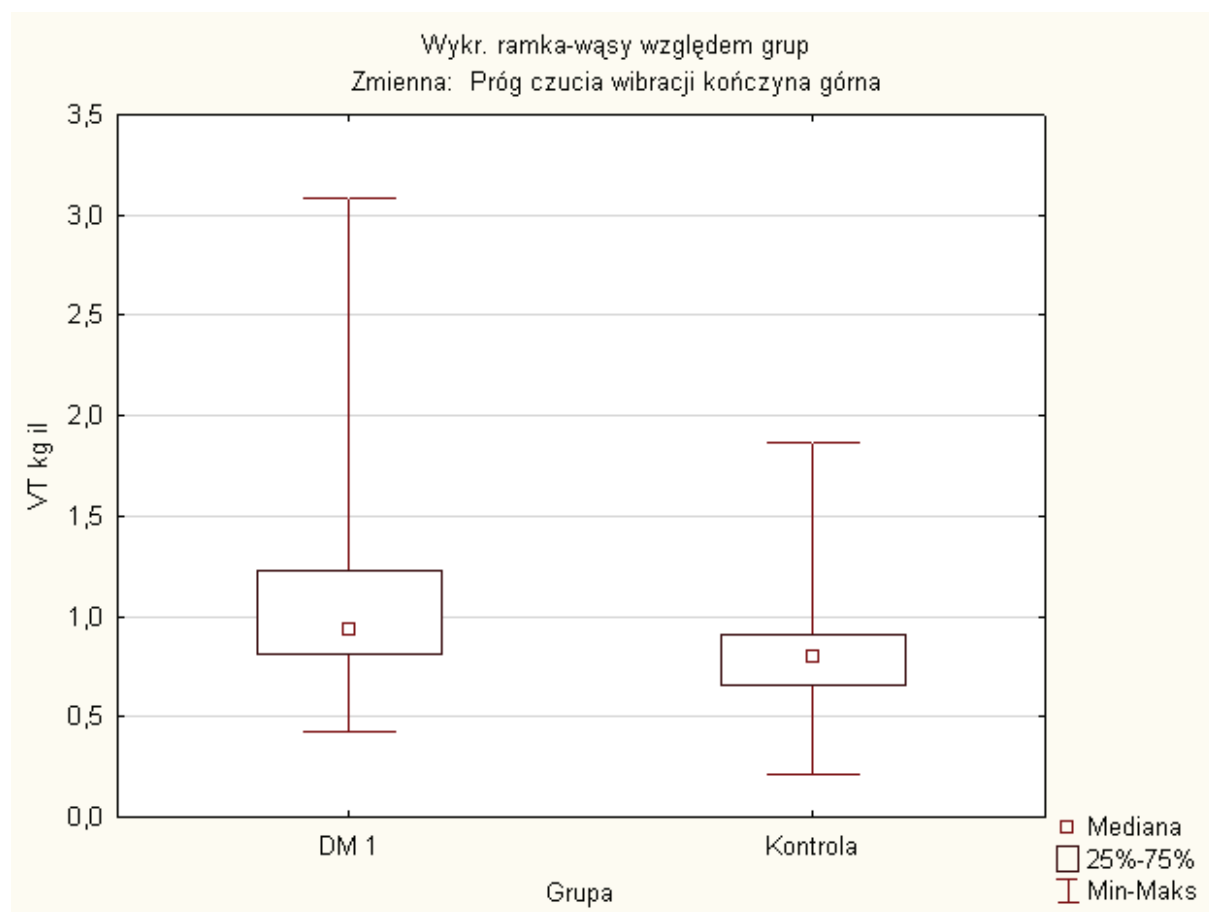
W analizie ilościowej stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą chorych na cukrzycę typu 1 a grupą kontrolną w zakresie progu czucia wibracji, zarówno w kończynie górnej, jak i dolnej.

Nie stwierdzono natomiast statystycznej różnicy w zakresie czucia temperatury pomiędzy grupami.

Tabela nr 13. Porównanie progów czucia wibracji i różnicy temperatury pomiędzy grupą chorych na cukrzycę typu 1 a grupą kontrolną.

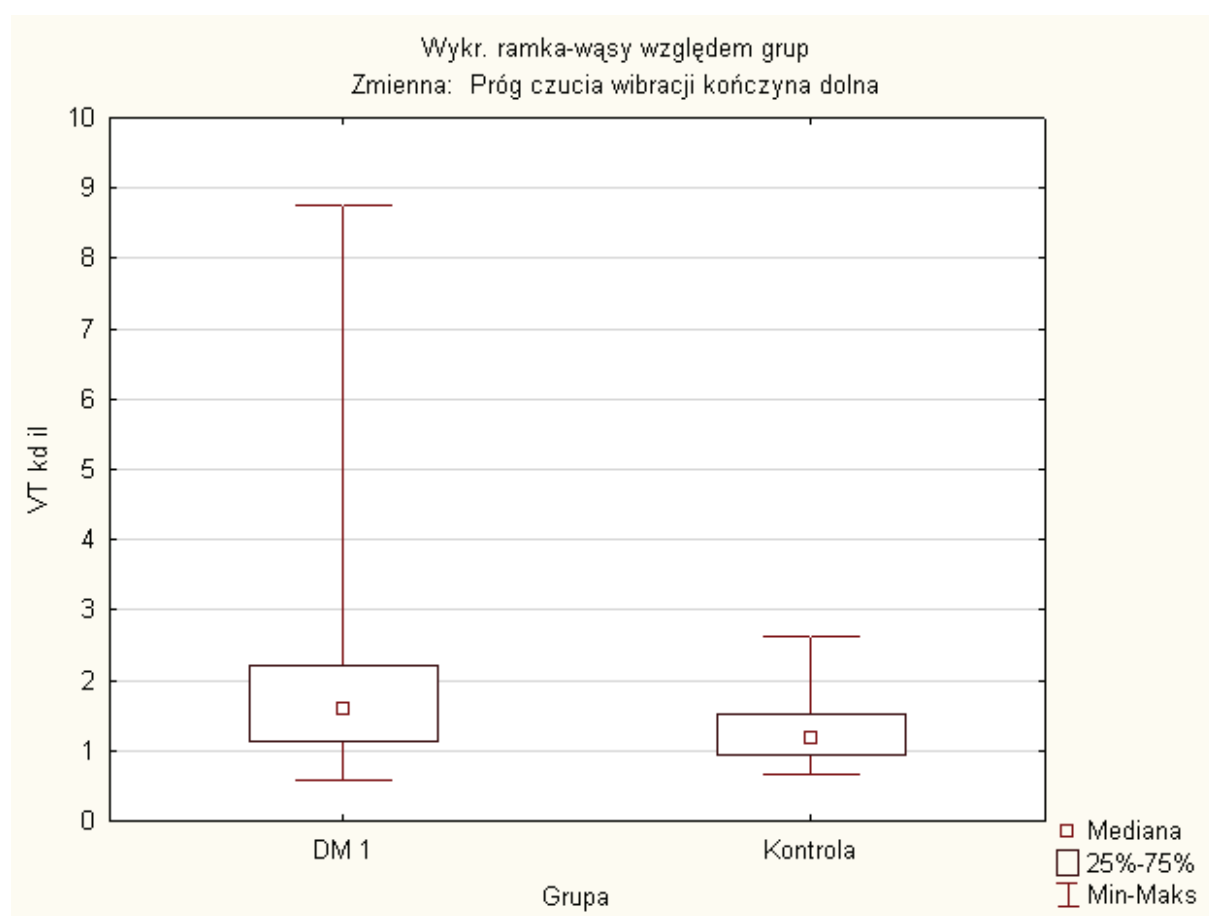
Porównanie progów odczuwania wibracji (VT) i różnicy temperatury (TT)										
Kończyna górna- kg; kończyna dolna- kd										
Test U Manna-Whitneya - zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$										
	Sum. rang (DM1)	Sum. rang (Kontrola)	U	Z	p	Z (popraw.)	p	N ważn. (DM1)	N ważn. (Kontrola)	2*1str. (dokł. p)
VT kg	3259,5	1111,5	583,5	3,170	0,002	3,171	0,002	61	32	0,001
VT kd	3236,5	1134,5	606,5	2,984	0,003	2,984	0,003	61	32	0,003
TT kg	2878,0	1493,0	965,0	0,085	0,932	0,116	0,908	61	32	0,933
TT kd	3043,0	1328,0	800,0	1,419	0,156	1,504	0,133	61	32	0,157

Rycina nr 7. Porównanie progu czucia wibracji w kończynie górnej pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą a grupą kontrolną – wykres ramka-wąsy.



VT kg – próg czucia wibracji w kończynie górnej wyrażony w „jednostkach wibracji” [v.u.]

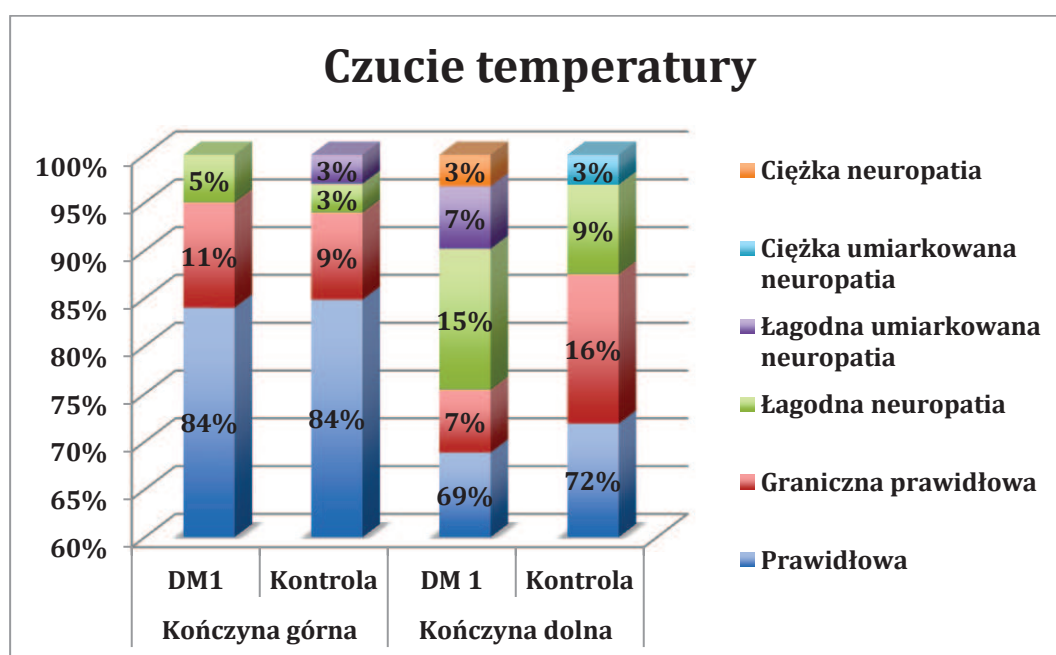
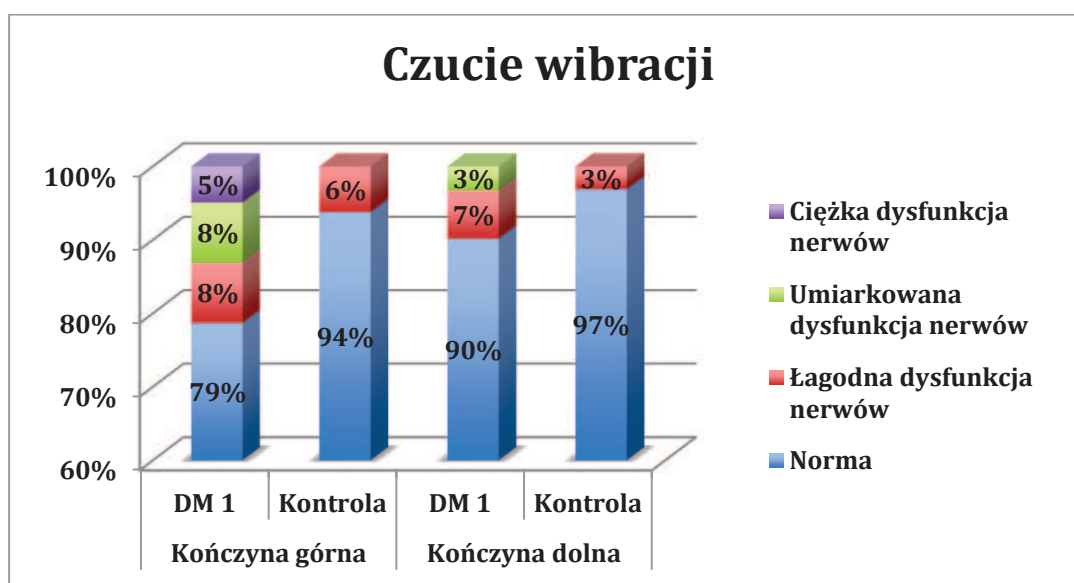
Rycina nr 8. Porównanie progu czucia wibracji w kończynie dolnej pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą a grupą kontrolną – wykres ramka-wąsy.



VT kd – próg czucia wibracji w kończynie dolnej wyrażony w „jednostkach wibracji” [v.u.]

Otrzymane ilościowe progi czucia zostały przyporządkowane do odpowiednich kategorii czynnościowych w oparciu o tabele nr 8 i 9 i porównane między grupami. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupą chorych na cukrzycę a grupą kontrolną w zakresie przyporządkowanych kategorii.

Wykres nr 15. Porównanie kategorii czynnościowych nerwów obwodowych pomiędzy grupą chorych na cukrzycę typu 1 a grupą kontrolną.



6.6 ANALIZA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY PARAMETRAMI STANU KLINICZNEGO U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 1

Wyliczone progi czucia wibracji i różnicy temperatury zostały skorelowane z pozostałymi parametrami stanu klinicznego pacjentów. Oceniono także wpływ wieku pacjentów oraz czasu trwania cukrzycy na te parametry.

6.6.1 Czucie wibracji

Kończyna górna

Próg czucia wibracji na kończynie górnej został skorelowany z pozostałymi parametrami opisującymi stan pacjenta. Wśród nich znalazły się dane demograficzne i antropometryczne, dane opisujące dotychczasowy przebieg cukrzycy, dane na temat obciążeń i czynników ryzyka oraz wyniki oceny klinimetrycznej pacjentów.

Stwierdzono słabe dodatnie korelacje z obecnością powikłań cukrzycy (retinopatia i nefropatia oraz powikłania łącznie), punktacją z wywiadu skali MNSI oraz wynikiem skali NSS. Próg czucia wibracji na kończynie górnej był także zależny od wieku badanych chorych.

Kończyna dolna

Na kończynie dolnej dość słabe dodatnie korelacje stwierdzono pomiędzy progiem czucia wibracji a płcią osoby badanej, poziomem hemoglobiny glikowanej, dobowym zapotrzebowaniem na insulinę, obecnością powikłań cukrzycy (retinopatią, powikłaniami mikroangiopatycznymi sumarycznie oraz powikłaniami makroangiopatycznymi), wynikiem uzyskanym w części dotyczącej badania fizykalnego MNSI oraz w skalach NSS i NDS, szybkością fali tętna, wzrostem i masą ciała pacjentów oraz obwodem w pasie i współczynnikiem WHR. Podobnie jak w kończynie górnej, próg korelował z wiekiem chorych, w kończynie dolnej także z czasem trwania cukrzycy.

Tabela nr 14. Zależność progu czucia wibracji na kończynie górnej i innych parametrów ocenianych u pacjentów.

Korelacja porządku rang Spearmana			
	N	R	p
VT kg & Płeć	61	0,029	0,822
VT kg & Wiek	61	0,347	0,006
VT kg & Wiek zach	61	0,188	0,148
VT kg & Lata DM	61	0,144	0,269
VT kg & HbA1C	59	0,153	0,248
VT kg & INS_24h	60	0,120	0,359
VT kg & Retinopatia	61	0,293	0,022
VT kg & Nefropatia	61	0,256	0,046
VT kg & powikłania	61	0,259	0,044
VT kg & makroangiopatia	61	0,179	0,167
VT kg & Tytoń	61	0,231	0,073
VT kg & Alkohol	61	-0,089	0,494
VT kg & Aktywn Fiz	61	-0,051	0,697
VT kg & MMSE	61	-0,162	0,213
VT kg & Beck	61	0,174	0,181
VT kg & MNSI_wywiad	61	0,277	0,031
VT kg & MNSI_badanie	61	0,181	0,162
VT kg & NSS	61	0,357	0,005
VT kg & NDS	61	-0,021	0,874
VT kg & PWV	60	0,134	0,306
VT kg & Wzrost	61	-0,065	0,621
VT kg & Masa ciała	61	0,022	0,868
VT kg & BMI	61	0,074	0,570
VT kg & Waist	60	0,087	0,510
VT kg & WHR	61	0,006	0,960

VT kg- próg czucia wibracji na kończynie górnej; Wiek zach- wiek zachorowania; Lata DM- czas trwania cukrzycy; INS_24h- dobowe zapotrzebowanie na insulinę; Aktywn Fiz- regularna aktywność fizyczna; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; MNSI - punktacja w Michigan Neuropathy Screening Instrument: wywiad- w części dotyczącej wywiadu, badanie- w części dotyczącej badania; NSS – punktacja w Neurological Symptoms Score; NDS – punktacja w Neurological Disability Score; PWV- szybkość fali tętna; BMI- indeks masy ciała; Waist- obwód w pasie; WHR- stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

Tabela nr 15. Zależność progu czucia wibracji na kończynie dolnej i innych parametrów ocenianych u pacjentów.

Korelacja porządku rang Spearmana			
	N	R	p
VT kd & Płeć	61	0,311	0,015
VT kd & Wiek	61	0,378	0,003
VT kd & Wiek zach	61	0,107	0,410
VT kd & Lata DM	61	0,306	0,017
VT kd & HbA1C	59	0,257	0,050
VT kd & INS_24h	60	0,385	0,002
VT kd & Retinopatia	61	0,331	0,009
VT kd & Nefropatia	61	0,241	0,062
VT kd & powikłania	61	0,300	0,019
VT kd & makroangiopatia	61	0,305	0,017
VT kd & Tytoń	61	0,118	0,367
VT kd & Alkohol	61	0,127	0,331
VT kd & Aktywn Fiz	61	0,155	0,234
VT kd & MMSE	61	-0,221	0,088
VT kd & Beck	61	0,142	0,276
VT kd & MNSI_wywiad	61	0,197	0,128
VT kd & MNSI_badanie	61	0,378	0,003
VT kd & NSS	61	0,304	0,017
VT kd & NDS	61	0,304	0,017
VT kd & PWV	60	0,428	0,001
VT kd & Wzrost	61	0,307	0,016
VT kd & Masa ciała	61	0,342	0,007
VT kd & BMI	61	0,195	0,132
VT kd & Waist	60	0,355	0,005
VT kd & WHR	61	0,314	0,014

VT kd- próg czucia wibracji na kończynie dolnej; Wiek zach- wiek zachorowania; Lata DM- czas trwania cukrzycy; INS_24h- dobowe zapotrzebowanie na insulinę; Aktywn Fiz- regularna aktywność fizyczna; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; MNSI - punktacja w Michigan Neuropathy Screening Instrument: wywiad- w części dotyczącej wywiadu, badanie- w części dotyczącej badania; NSS – punktacja w Neurological Symptoms Score; NDS – punktacja w Neurological Disability Score; PWV- szybkość fali tętna; BMI- indeks masy ciała; Waist- obwód w pasie; WHR- stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

6.6.2 Czucie temperatury

Kończyna górna

Badanie zależności progu czucia różnicy temperatury wykazało korelacje z płcią pacjentów, obecnością powikłań cukrzycy, wynikami skal klinimetrycznych (MNSI, NSS, NDS), szybkością fali tętna oraz czasem trwania cukrzycy.

Kończyna dolna

Dla kończyny dolnej stwierdzono korelacje progu czucia różnicy temperatury z płcią i wiekiem pacjentów, czasem trwania cukrzycy, wynikiem części badawczej MNSI, wynikiem oceny skalą NSS oraz szybkością fali tętna.

Tabela nr 16. Zależność progu czucia różnicy temperatury na kończynie górnej i innych parametrów ocenianych u pacjentów.

Korelacja porządku rang Spearmana			
	N	R	p
TT kg & Płeć	61	0,324	0,011
TT kg & Wiek	61	0,228	0,077
TT kg & Wiek zach	61	-0,003	0,983
TT kg & Lata DM	61	0,288	0,024
TT kg & HbA1C	59	0,081	0,543
TT kg & INS_24h	60	0,029	0,825
TT kg & Retinopatia	61	0,278	0,030
TT kg & Nefropatia	61	0,302	0,018
TT kg & powikłania	61	0,258	0,044
TT kg & makroangiopatia	61	0,303	0,018
TT kg & Tytoń	61	0,158	0,224
TT kg & Alkohol	61	-0,062	0,633
TT kg & Aktywn Fiz	61	-0,121	0,354
TT kg & MMSE	61	0,218	0,092
TT kg & Beck	61	0,012	0,929
TT kg & MNSI_wywiad	61	0,354	0,005
TT kg & MNSI_badanie	61	0,300	0,019
TT kg & NSS	61	0,395	0,002
TT kg & NDS	61	0,386	0,002
TT kg & PWV	60	0,272	0,036
TT kg & Wzrost	61	0,083	0,527
TT kg & Masa ciała	61	0,078	0,552
TT kg & BMI	61	0,090	0,489
TT kg & Waist	60	0,137	0,297
TT kg & WHR	61	0,097	0,457

TT kg- próg czucia różnicy temperatury na kończynie górnej; Wiek zach- wiek zachorowania; Lata DM- czas trwania cukrzycy; INS_24h- dobowe zapotrzebowania na insulinę; Aktywn Fiz- regularna aktywność fizyczna; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; MNSI - punktacja w Michigan Neuropathy Screening Instrument: wywiad- w części dotyczącej wywiadu, badanie- w części dotyczącej badania; NSS – punktacja w Neurological Symptoms Score; NDS – punktacja w Neurological Disability Score; PWV- szybkość fali tętna; BMI- indeks masy ciała; Waist- obwód w pasie; WHR- stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

Tabela nr 17. Zależność progu czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej i innych parametrów ocenianych u pacjentów.

Korelacja porządku rang Spearmana			
	N	R	p
TT kd & Płeć	61	0,257	0,046
TT kd & Wiek	61	0,353	0,005
TT kd & Wiek zach	61	-0,039	0,766
TT kd & Lata DM	61	0,435	0,000
TT kd & HbA1C	59	0,138	0,298
TT kd & INS_24h	60	0,219	0,093
TT kd & Retinopatia	61	0,239	0,064
TT kd & Nefropatia	61	0,225	0,081
TT kd & powikłania	61	0,225	0,081
TT kd & makroangiopatia	61	0,214	0,098
TT kd & Tytoń	61	-0,004	0,977
TT kd & Alkohol	61	0,054	0,682
TT kd & Aktywn Fiz	61	-0,130	0,319
TT kd & MMSE	61	-0,014	0,917
TT kd & Beck	61	0,073	0,576
TT k & MNSI_wywiad	61	0,199	0,123
TT kd & MNSI_badanie	61	0,400	0,001
TT kd & NSS	61	0,301	0,018
TT kd & NDS	61	0,221	0,087
TT kd & PWV	60	0,323	0,012
TT kd & Wzrost	61	0,113	0,385
TT kd & Masa ciała	61	0,151	0,245
TT kd & BMI	61	0,157	0,227
TT kd & Waist	60	0,134	0,307
TT kd & WHR	61	0,139	0,284

TT kd- próg czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej; Wiek zach- wiek zachorowania; Lata DM- czas trwania cukrzycy; INS_24h- dobowe zapotrzebowania na insulinę; Aktywn Fiz- regularna aktywność fizyczna; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; MNSI - punktacja w Michigan Neuropathy Screening Instrument: wywiad- w części dotyczącej wywiadu, badanie- w części dotyczącej badania; NSS – punktacja w Neurological Symptoms Score; NDS – punktacja w Neurological Disability Score; PWV- szybkość fali tętna; BMI- indeks masy ciała; Waist- obwód w pasie; WHR- stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

6.6.3 Wiek pacjentów

W przeprowadzonej analizie parametrów stanu klinicznego chorych na cukrzycę i ich wieku stwierdzono dodatnie korelacje z wynikiem części badawczej skali MNSI, wynikiem skali NSS a także z progiem czucia wibracji na kończynie górnej i dolnej, progiem czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej, szybkością fali tętna oraz współczynnikami BMI i WHR.

Tabela nr 18. Zależność wieku i innych parametrów ocenianych u pacjentów.

Korelacja porządku rang Spearmana				
	N	R	p	
Wiek & MNSI_wywiad	61	0,100	0,444	
Wiek & MNSI_badanie	61	0,402	0,001	
Wiek & NSS	61	0,268	0,037	
Wiek & NDS	61	0,129	0,321	
Wiek & VT kg	61	0,347	0,006	
Wiek & VT kd	61	0,378	0,003	
Wiek & TT kg	61	0,228	0,077	
Wiek & TT kd	61	0,353	0,005	
Wiek & HbA1C	59	0,014	0,917	
Wiek & INS_24h	60	0,095	0,469	
Wiek & Retinopatia	61	0,174	0,180	
Wiek & Nefropatia	61	0,089	0,495	
Wiek & Mikroalbumin	53	0,192	0,169	
Wiek & powikłania	61	0,219	0,090	
Wiek & makroangiopatia	61	0,120	0,356	
Wiek & MMSE	61	-0,089	0,494	
Wiek & Beck	61	0,020	0,879	
Wiek & PWV	60	0,311	0,016	
Wiek & BMI	61	0,280	0,029	
Wiek & WHR	61	0,297	0,020	

VT kg- próg czucia wibracji na kończynie górnej; VT kd- próg czucia wibracji na kończynie dolnej; TT kg- próg czucia różnicy temperatury na kończynie górnej; TT kd- próg czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej; MNSI - punktacja w Michigan Neuropathy Screening Instrument: wywiad- w części dotyczącej wywiadu, badanie- w części dotyczącej badania; NSS – punktacja w Neurological Symptoms Score; NDS – punktacja w Neurological Disability Score; INS_24h- dobowe zapotrzebowania na insulinę; Mikroalbumin- mikroalbuminuria; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; PWV- szybkość fali tętna; BMI- indeks masy ciała; WHR- stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

Korelacja progów czucia z wiekiem dawała się wykazać także przy ocenie łącznej grupy chorych na cukrzycę typu 1 i grupy kontrolnej i dotyczyła tych samych parametrów.

Tabela nr 19. Zależność wieku i wyniku ilościowego badania czucia dla grupy chorych na cukrzycę typu 1 i grupy kontrolnej łącznie.

Korelacja porządku rang Spearmana				
	N	R	p	
Wiek & VT kg	93	0,395	0,000	
Wiek & VT kd	93	0,335	0,001	
Wiek & TT kg	93	0,188	0,072	
Wiek & TT kd	93	0,447	0,000	

VT kg- próg czucia wibracji na kończynie górnej; VT kd- próg czucia wibracji na kończynie dolnej; TT kg- próg czucia różnicy temperatury na kończynie górnej; TT kd- próg czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej;

6.6.4 Czas trwania cukrzycy

Oceniano zależność czasu trwania cukrzycy i parametrów stanu klinicznego pacjentów. Za wyjątkiem progu czucia temperatury na kończynie górnej, wszystkie inne parametry ilościowej oceny czucia wykazywały dodatnią korelację z czasem trwania cukrzycy. Podobną korelację wykazywały wyniki skal klinimetrycznych (MNSI, NSS, NDS), obecność powikłań (retinopatia, nefropatia oraz powikłania mikroangiopatyczne sumarycznie) oraz szybkość fali tętna.

6.6.5 Wyrównanie cukrzycy

W kolejnym etapie analizy oceniano powiązanie stopnia wyrównania cukrzycy wyrażonego poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) z innymi parametrami stanu klinicznego chorych.

Wykryto dodatnie korelacje z mikroalbuminurią, wynikami skal klinimetrycznych (BDI, MNSI i NSS) oraz progiem czucia wibracji na kończynie dolnej.

Tabela nr 20. Zależność czasu trwania cukrzycy i innych parametrów ocenianych u pacjentów.

Korelacja porządku rang Spearmana			
	N	R	p
Lata DM & MNSI_wywiad	61	0,360	0,004
Lata DM & MNSI_badanie	61	0,399	0,001
Lata DM & NSS	61	0,530	0,000
Lata DM & NDS	61	0,281	0,028
Lata DM & VT kg	61	0,144	0,269
Lata DM & VT kd	61	0,306	0,017
Lata DM & TT kg	61	0,288	0,024
Lata DM & TT kd	61	0,435	0,000
Lata DM & HbA1C	59	0,161	0,223
Lata DM & INS_24h	60	-0,020	0,878
Lata DM & Retinopatia	61	0,714	0,000
Lata DM & Nefropatia	61	0,272	0,034
Lata DM & Mikroalbumin	53	0,269	0,051
Lata DM & powikłania	61	0,717	0,000
Lata DM & makroangiopatia	61	0,178	0,169
Lata DM & MMSE	61	0,014	0,913
Lata DM & Beck	61	0,020	0,876
Lata DM & PWV	60	0,314	0,015
Lata DM & BMI	61	0,066	0,613
Lata DM & WHR	61	0,029	0,823

VT kg- próg czucia wibracji na kończynie górnej; VT kd- próg czucia wibracji na kończynie dolnej; TT kg- próg czucia różnicy temperatury na kończynie górnej; TT kd- próg czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej; MNSI - punktacja w Michigan Neuropathy Screening Instrument: wywiad- w części dotyczącej wywiadu, badanie- w części dotyczącej badania; NSS – punktacja w Neurological Symptoms Score; NDS – punktacja w Neurological Disability Score; INS_24h- dobowe zapotrzebowania na insulinę; Mikroalbumin- mikroalbuminuria; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; PWV- szybkość fali tętna; BMI- indeks masy ciała; WHR- stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

Tabela nr 21. Zależność stopnia wyrównania cukrzycy i innych parametrów ocenianych u pacjentów.

Korelacja porządku rang Spearmana				
	N	R	p	
HbA1C & Lata DM	59	0,161	0,223	
HbA1C & Wiek	59	0,014	0,917	
HbA1C & Wiek zach	59	-0,037	0,779	
HbA1C & INS_24h	59	0,199	0,131	
HbA1C & Retinopatia	59	0,254	0,052	
HbA1C & Nefropatia	59	0,050	0,710	
HbA1C & Mikroalbumin	51	0,361	0,009	
HbA1C & powikłania_kat	59	0,254	0,052	
HbA1C & makroangiopatia	59	0,248	0,058	
HbA1C & Tytoń	59	0,054	0,686	
HbA1C & Alkohol	59	-0,010	0,939	
HbA1C & Aktywn Fiz	59	-0,089	0,502	
HbA1C & MMSE	59	-0,011	0,932	
HbA1C & Beck	59	0,262	0,045	
HbA1C & MNSI_wywiad	59	0,399	0,002	
HbA1C & MNSI_badanie	59	0,314	0,016	
HbA1C & NSS	59	0,316	0,015	
HbA1C & NDS	59	0,240	0,067	
HbA1C & VT kg	59	0,153	0,248	
HbA1C & VT kd	59	0,257	0,050	
HbA1C & TT kg	59	0,081	0,543	
HbA1C & TT kd	59	0,138	0,298	
HbA1C & PWV	58	0,177	0,185	
HbA1C & Wzrost	59	-0,078	0,555	
HbA1C & Masa ciała	59	0,034	0,801	
HbA1C & BMI	59	0,125	0,347	
HbA1C & Waist	58	0,024	0,859	
HbA1C & WHR	59	0,038	0,778	

VT kg- próg czucia wibracji na kończynie górnej; VT kd- próg czucia wibracji na kończynie dolnej; TT kg- próg czucia różnicy temperatury na kończynie górnej; TT kd- próg czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej; MNSI - punktacja w Michigan Neuropathy Screening Instrument: wywiad- w części dotyczącej wywiadu, badanie- w części dotyczącej badania; NSS – punktacja w Neurological Symptoms Score; NDS – punktacja w Neurological Disability Score; INS_24h- dobowe zapotrzebowania na insulinę; Mikroalbumin- mikroalbuminuria; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; PWV- szybkość fali tętna; BMI- indeks masy ciała; WHR- stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

6.6.6 Obecność powikłań

W ostatnim etapie analizy korelacji oceniano powiązania obecności powikłań mikroangiopatycznych i pozostałych elementów oceny klinicznej.

Stwierdzono ujemną korelację z wiekiem zachorowania na cukrzycę oraz wzrostem pacjentów. Dodatnia korelacja wystąpiła pomiędzy obecnością powikłań mikroangiopatycznych a czasem trwania cukrzycy, wynikami skal klinimetrycznych (część MNSI – wywiad oraz NSS) oraz wyliczonymi progami czucia (oprócz czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej).

Tabela nr 22. Zależność obecności powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy i innych parametrów ocenianych u pacjentów.

Korelacja porządku rang Spearmana			
	N	R	p
powikłania & Płeć	61	-0,084	0,518
powikłania & Wiek	61	0,219	0,090
powikłania & Wiek zach	61	-0,423	0,001
powikłania & Lata DM	61	0,717	0,000
powikłania & HbA1C	59	0,254	0,052
powikłania & INS_24h	60	-0,019	0,887
powikłania & Tytoń	61	0,197	0,129
powikłania & Alkohol	61	-0,192	0,139
powikłania & Aktywn Fiz	61	-0,118	0,365
powikłania & MMSE	61	0,060	0,644
powikłania & Beck	61	0,092	0,479
powikłania & MNSI_wywiad	61	0,448	0,000
powikłania & MNSI_badanie	61	0,241	0,061
powikłania & NSS	61	0,580	0,000
powikłania & NDS	61	0,221	0,087
powikłania & VT kg	61	0,259	0,044
powikłania & VT kd	61	0,300	0,019
powikłania & TT kg	61	0,258	0,044
powikłania & TT kd	61	0,225	0,081
powikłania & PWV	60	0,229	0,079
powikłania & Wzrost	61	-0,318	0,013
powikłania & Masa ciała	61	-0,194	0,134
powikłania & BMI	61	0,009	0,948
powikłania & Waist	60	-0,047	0,720
powikłania & WHR	61	-0,022	0,868

VT kg- próg czucia wibracji na kończynie górnej; VT kd- próg czucia wibracji na kończynie dolnej; TT kg- próg czucia różnicy temperatury na kończynie górnej; TT kd- próg czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej; MNSI - punktacja w Michigan Neuropathy Screening Instrument: wywiad- w części dotyczącej wywiadu, badanie- w części dotyczącej badania; NSS – punktacja w Neurological Symptoms Score; NDS – punktacja w Neurological Disability Score; INS_24h- dobowe zapotrzebowania na insulinę; Mikroalbumin- mikroalbuminuria; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; PWV- szybkość fali tętna; BMI- indeks masy ciała; WHR- stosunek obwodu w pasie do obwodu w biodrach

6.7 OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA POWIKŁAŃ CUKRZYCY W PODGRUPACH WYDZIELONYCH NA PODSTAWIE ILOŚCIOWEGO BADANIA CZUCIA

Zgodnie z tematem niniejszej pracy doktorskiej, w grupie chorych na cukrzycę typu 1 przeprowadzono analizę zależności pomiędzy funkcją nerwów obwodowych, ocenianą przy pomocy ilościowego badania czucia wibracji i temperatury, a obecnością powikłań cukrzycy, w szczególności mikroangiopatycznych. Przy ocenie występowania powikłań cukrzycy przyjęto zasadę „wszystko albo nic” - całą grupę chorych podzielono na 2 podgrupy: pacjentów obciążonych powikłaniami cukrzycy i pacjentów wolnych od powikłań.

W pierwszym etapie na podstawie uzyskanych w trakcie badania pacjentów z cukrzycą typu 1 wartości progów czucia wibracji i różnicy temperatury wyznaczono wartości centylowe, dzielące grupę na odpowiednie przedziały (centyle 10, 25, 50, 75 i 90) (tabela nr 23).

Tabela nr 23. Wartości centyli wyznaczonych na podstawie progów czucia wibracji i różnicy temperatury w grupie chorych na cukrzycę.

	centyl 10	centyl 25	centyl 50	centyl 75	centyl 90
VT kg	0,68	0,81	0,94	1,23	1,60
VT kd	0,95	1,13	1,60	2,21	3,74
TT kg	1,40	1,40	1,40	1,40	1,80
TT kd	2,40	2,50	2,50	3,70	4,10

VT- próg czucia wibracji (wyrażony w v.u.); TT- próg czucia różnicy temperatury (wyrażony w stopniach Celsjusza); kg- kończyna górna; kd- kończyna dolna

Próg czucia obliczony dla pacjenta był więc czynnikiem decydującym o przyporządkowaniu go do właściwej grupy, wyznaczonej wartością odpowiedniego centyla. Jeśli wartość progu przekraczała wartość centyla, pacjent był przyporządkowywany poza obszarem tej grupy. Wartość progu niższa od wartości centyla włączała chorego do danej grupy.

Tak wyznaczone podgrupy porównywano następnie pod kątem ilości powikłań cukrzycowych.

Początkowo oceniano osobno wyniki dla każdej modalności w odpowiedniej lokalizacji (czucie wibracji na kończynie górnej, czucie wibracji na kończynie dolnej, czucie temperatury na kończynie górnej, czucie temperatury na kończynie dolnej). W dalszym etapie oceniano mieszane zestawienia modalności i lokalizacji- początkowo parami (6 zestawień), następnie trójkami (4 zestawienia) i ostatecznie wszystkie 4 progi łącznie- razem przeprowadzono analizę 15 kombinacji (każda po 5 przedziałów centylowych = 75 możliwości).

W analizach pojedynczych modalności nie stwierdzono istotnej statycznie różnicy pomiędzy grupami centylowymi wyznaczonymi wartościami progów czucia wibracji i różnicy temperatury dla kończyny górnej i dolnej (tabela nr 24).

Tabela nr 24. Rozmieszczenie powikłań w przedziałach centylowych wyznaczonych na podstawie wartości progów czucia wibracji i różnicy temperatury - analizy pojedyncze.

		centyl 10	centyl 25	centyl 50	centyl 75	centyl 90
VT kg	pow_in	1 / 6	4 / 15	9 / 30	16 / 45	21 / 55
	pow_out	24 / 55	21 / 46	16 / 31	9 / 16	4 / 6
	p	0,202	0,194	0,086	0,148	0,178
VT kd	pow_in	0 / 6	3 / 15	9 / 30	16 / 45	21 / 55
	pow_out	25 / 55	22 / 46	16 / 31	9 / 16	4 / 6
	p	n.a.	0,057	0,086	0,148	0,178
TT kg	pow_in	4 / 6	8 / 15	12 / 30	16 / 45	21 / 55
	pow_out	21 / 55	17 / 46	13 / 31	9 / 16	4 / 6
	p	0,178	0,263	0,878	0,148	0,178
TT kd	pow_in	0 / 6	6 / 15	11 / 30	17 / 45	21 / 55
	pow_out	25 / 55	19 / 46	14 / 31	8 / 16	4 / 6
	p	n.a.	0,929	0,500	0,393	0,178

VT- próg czucia wibracji (wyrażony w v.u.); TT- próg czucia różnicy temperatury (wyrażony w stopniach Celsjusza); kg- kończyna górna; kd- kończyna dolna; pow_in- liczba powikłań u osób wewnątrz grupy centylowej; pow_out- liczba powikłań u osób poza grupą centylową

W analizie podwójnych kombinacji stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami wyznaczonymi 90 centylem wartości progów czucia. W grupie pacjentów, u których wartość co najmniej jednego z dwóch analizowanych progów czucia przekraczała wartość 90 centyla wyznaczonego dla całej grupy dla 3 kombinacji (próg czucia wibracji na kończynie górnej i dolnej, próg czucia wibracji i różnicy temperatury na kończynie górnej oraz próg czucia wibracji na kończynie górnej i próg czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej) stwierdzono istotnie częstsze występowanie powikłań cukrzycy (odpowiednio: 73% vs. 34%, 67% vs. 35% i 67% vs. 35%) (tabela nr 25).

Podobny wynik uzyskano w analizie potrójnej. Dla 2 kombinacji 3 progów (próg czucia wibracji na kończynie górnej i dolnej oraz próg czucia różnicy temperatury na kończynie górnej lub dolnej) przekroczenie wartości 90 centyla wyznaczonego dla całej grupy któregośkolwiek z nich wyznaczało grupę chorych o istotnie częstszym występowaniu powikłań mikroangiopatycznych (w obu przypadkach 67% vs. 33%) (tabela nr 26).

Także łączna analiza wszystkich 4 progów okazała się przydatna w identyfikacji osób o zwiększonym ryzyku powikłań cukrzycowych. Podgrupa chorych na cukrzycę, u których którykolwiek z analizowanych progów czucia przekraczał wartość 90 centyla dla całej grupy, charakteryzowała się istotnie częstszym występowaniem powikłań (61% vs. 33%) (tabela nr 26).

Tabela nr 25. Rozmieszczenie powikłań w przedziałach centylowych wyznaczonych na podstawie wartości progów czucia wibracji i różnicy temperatury – analizy podwójne.

		centyl 10	centyl 25	centyl 50	centyl 75	centyl 90
VT kgkd	pow_in	0 / 2	1 / 7	5 / 19	13 / 37	17 / 50
	pow_out	25 / 59	24 / 54	20 / 42	12 / 24	8 / 11
	p	n.a.	0,127	0,117	0,249	0,018
TT kgkd	pow_in	0 / 1	5 / 8	9 / 20	13 / 34	20 / 52
	pow_out	25 / 60	20 / 53	16 / 41	12 / 27	5 / 9
	p	n.a.	0,184	0,656	0,624	0,336
VT kg_TTkg	pow_in	1 / 2	3 / 6	6 / 16	13 / 36	17 / 49
	pow_out	24 / 59	22 / 55	19 / 45	12 / 25	8 / 12
	p	0,792	0,636	0,741	0,353	0,044
VT kd_TTkd	pow_in	0 / 4	1 / 7	5 / 17	12 / 33	19 / 51
	pow_out	25 / 57	24 / 54	20 / 44	13 / 28	6 / 10
	p	n.a.	0,127	0,253	0,426	0,181
VT kg_TTkd	pow_in	0 / 1	2 / 8	5 / 19	11 / 34	17 / 49
	pow_out	25 / 60	23 / 53	20 / 42	14 / 27	8 / 12
	p	n.a.	0,324	0,117	0,124	0,044
VT kd_TTkg	pow_in	0 / 0	2 / 4	5 / 14	12 / 35	19 / 51
	pow_out	25 / 61	23 / 57	20 / 47	13 / 26	6 / 10
	p	n.a.	0,704	0,648	0,217	0,181

VT- próg czucia wibracji (wyrażony w v.u.); TT- próg czucia różnicy temperatury (wyrażony w stopniach Celsjusza); kg- kończyna górna; kd- kończyna dolna; pow_in- liczba powikłań u osób wewnątrz grupy centylowej; pow_out- liczba powikłań u osób poza grupą centylową

Ponieważ z punktu widzenia klinicznego najbardziej przydatna wydaje się ocena obu modalności czucia (wibracji i temperatury) w obu lokalizacjach (kończynie górnej i dolnej), przeanalizowano dokładniej podgrupy wyznaczone 90 centylem dla wszystkich 4 wyznaczanych progów czucia.

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie progu czucia wibracji w kończynie górnej oraz progu czucia różnicy temperatury w

kończynie górnej i dolnej, co w tym przypadku jest czynnikiem różnicującym podgrupy.

Dodatkowo podgrupy różniły się istotnie w zakresie czasu trwania cukrzycy (podgrupa powyżej 90 centyla miała dłuższy czas trwania cukrzycy), części przedmiotowej (badanie kliniczne) kwestionariusza *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (większa średnia wartość uzyskanych punktów w grupie powyżej 90 centyla = większa nasilenie neuropatii) oraz w zakresie kwestionariuszy *Neurological Symptoms Score* i *Neurological Disability Score* (wyższe średnie wartości uzyskanych punktów w grupie powyżej 90 centyla = większa nasilenie neuropatii) (tabela nr 28).

Tabela nr 26. Rozmieszczenie powikłań w przedziałach centylowych wyznaczonych na podstawie wartości progów czucia wibracji i różnicy temperatury – analizy potrójne i poczwórna.

		centyl 10	centyl 25	centyl 50	centyl 75	centyl 90
VT kgkd_TTkg	pow_in	0 / 0	1 / 3	3 / 9	11 / 29	15 / 46
	pow_out	25 / 61	24 / 58	22 / 52	14 / 32	10 / 15
	p	n.a.	0,782	0,613	0,644	0,020
VT kgkd_TTkd	pow_in	0 / 1	0 / 4	3 / 13	10 / 28	15 / 46
	pow_out	25 / 60	25 / 57	22 / 48	15 / 33	10 / 15
	p	n.a.	n.a.	0,139	0,441	0,020
TTkgkd_VTkg	pow_in	0 / 0	2 / 5	4 / 11	10 / 27	16 / 46
	pow_out	25 / 61	23 / 56	21 / 50	15 / 34	9 / 15
	p	n.a.	0,963	0,731	0,576	0,085
TTkgkd_VTkd	pow_in	0 / 0	1 / 3	4 / 10	10 / 25	18 / 48
	pow_out	25 / 61	24 / 58	21 / 51	15 / 36	7 / 13
	p	n.a.	0,782	0,945	0,896	0,288
VTkgkd_TTkgkd	pow_in	0 / 0	0 / 2	3 / 8	9 / 21	14 / 43
	pow_out	25 / 61	25 / 59	22 / 53	16 / 40	11 / 18
	p	n.a.	n.a.	0,830	0,829	0,039

VT- próg czucia wibracji (wyrażony w v.u.); TT- próg czucia różnicy temperatury (wyrażony w stopniach Celsjusza); kg- kończyna górna; kd- kończyna dolna; pow_in- liczba powikłań u osób wewnątrz grupy centylowej; pow_out- liczba powikłań u osób poza grupą centylową

Tabela nr 27. Parametry porównywane pomiędzy podgrupami wyznaczonymi 90 centylem dla wartości wszystkich 4 progów czucia analizowanych łącznie (tabela nr 28) – wartości dla całej grupy chorych na cukrzycę.

zmienna	N61	N61	N61	N61	N61	N61
	N	średnia	SD	C50	min	max
powikłania	25					
VT kg	61	1,11	0,54	0,00	0,43	3,09
VT kd	61	2,04	1,49	0,00	0,58	8,76
TT kg	61	1,50	0,21	0,00	1,40	2,20
TT kd	61	3,09	1,01	0,00	2,40	6,10
Wiek zach	61	18,3	7,0	18,0	3,0	36,0
Lata DM	61	17,4	6,9	17,0	5,0	35,0
HbA1C	59	7,9	1,2	7,9	5,8	11,8
INS_24h	60	54,8	15,7	54,0	19,0	90,0
Mikroalbumin	53	33,5	60,5	15,0	0,0	328,9
Kreat w sur	54	0,9	0,1	0,9	0,7	1,3
MMSE	61	29,2	1,0	0,0	26,0	30,0
Beck	61	5,4	5,8	0,0	0,0	24,0
MNSI_wywiad	61	2,0	2,3	0,0	0,0	10,0
MNSI_badanie	61	2,1	1,9	0,0	0,0	7,5
NSS	61	1,5	1,6	0,0	0,0	7,0
NDS	61	13,5	14,4	0,0	0,0	67,0

VT- próg czucia wibracji [v.u.]; TT próg czucia różnicy temperatury [stopnie Celsjusza]; kg- kończyna górna; kd- kończyna dolna; Wiek zach- wiek zachorowania na cukrzycę [w latach]; DM- cukrzyca; HbA1C- poziom hemoglobiny glikowanej [%]; INS_24h- dobowe zapotrzebowanie na insulinę [jednostki insuliny]; Mikroalbumin- dobowe wydalenie białka w moczu [mg]; Kreat w sur- poziom kreatyniny w surowicy [mg/dl]; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; MNSI- Michigan Neuropathy Screening Instrument; NSS- Neurological Symptoms Score; NDS- Neurological Disability Score; SD- odchylenie standardowe; C50- mediana; min- wartość minimalna; max- wartość maksymalna

Tabela nr 28. Porównanie wybranych parametrów pomiędzy podgrupami wyznaczonymi 90 centylem dla wartości wszystkich 4 progów czucia analizowanych łącznie.

p M-W	zmienna	OUT			OUT			OUT			OUT			IN			IN		
		N	średnia	SD	C50	min	max	N	średnia	SD	C50	min	max	N	średnia	SD	C50	min	max
	powikłania	11						14											
0,041	VT kg	18	1,49	0,81	1,18	0,63	3,09	43	0,95	0,25	0,94	0,43	1,53						
0,063	VT kd	18	3,01	2,28	1,93	0,80	8,76	43	1,63	0,70	1,58	0,58	3,49						
0,000	TT kg	18	1,69	0,29	1,60	1,40	2,20	43	1,42	0,08	1,40	1,40	1,80						
0,002	TT kd	18	3,78	1,37	3,35	2,50	6,10	43	2,80	0,64	2,50	2,40	4,10						
0,666	Wiek zach	18	17,7	8,4	18,0	3,0	33,0	43	18,6	6,4	19,0	6,0	36,0						
0,004	Lata DM	18	21,7	6,9	20,0	13,0	35,0	43	15,6	6,1	16,0	5,0	35,0						
0,742	HbA1C	16	7,9	0,8	8,0	6,4	9,9	43	7,9	1,3	7,9	5,8	11,8						
0,661	INS_24h	17	56,1	13,7	56,0	34,0	80,0	43	54,3	16,5	54,0	19,0	90,0						
1,000	Mikroalbumin	16	43,8	74,5	16,7	0,0	252,0	37	29,1	54,0	15,0	1,3	328,9						
0,250	Kreat w sur	15	0,9	0,2	0,9	0,7	1,3	39	0,9	0,1	0,9	0,7	1,2						
0,546	MMSE	18	29,3	0,8	30,0	28,0	30,0	43	29,1	1,0	29,0	26,0	30,0						
0,318	Beck	18	7,9	8,2	3,5	0,0	24,0	43	4,3	4,2	4,0	0,0	21,0						
0,054	MNSI_wywiad	18	3,1	3,0	3,0	0,0	10,0	43	1,6	1,7	1,0	0,0	7,0						
0,002	MNSI_badanie	18	3,4	2,2	3,3	0,0	7,5	43	1,6	1,4	1,0	0,0	6,5						
0,003	NSS	18	2,6	2,0	2,0	0,0	7,0	43	1,0	1,1	1,0	0,0	4,0						
0,002	NDS	18	20,2	13,9	19,5	3,0	53,0	43	10,7	13,9	6,0	0,0	67,0						

VT- próg czucia wibracji [v.u.]; TT próg czucia różnicy temperatury [stopnie Celsjusza]; kg- kończyna góra; kd- kończyna dolna; Wiek zach- wiek zachorowania na cukrzycę [w latach]; DM- cukrzyca; HbA1C- poziom hemoglobiny glikowanej [%]; INS_24h- dobowe zapotrzebowanie na insulinę [jednostki insuliny]; Mikroalbumin- dobowe wydalenie białka w moczu [mg]; Kreat w sur- poziom kreatyniny w surowicy [mg/dl]; MMSE- Mini-Mental State Examination; Beck- Skala Depresji Becka; MNSI- Michigan Neuropathy Screening Instrument; NSS- Neurological Symptoms Score; NDS- Neurological Disability Score; p M-W- istotność statystyczna w teście Manna-Whitney'a; IN- grupa pacjentów, których wartości progów czucia nie przekraczały 90 centyla dla całej grupy; OUT- grupa pacjentów, których wartości progów czucia przekraczały 90 centyl dla całej grupy; SD- odchylenie standardowe; C50- mediana; min- wartość minimalna; max- wartość maksymalna

7 DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

7.1 ROZWAŻANIA OGÓLNE

Zachorowalność i chorobowość na cukrzycę wzrastają systematycznie na całym świecie [223]. Wzrost ten dotyczy szczególnie krajów rozwijających się, do których pod względem epidemiologii cukrzycy należy też Polska. W przeciągu najbliższych 20 lat (od roku 2010 do 2030) prognozuje się ok. 70-procentowy wzrost liczby chorych w tych rejonach świata. W krajach rozwiniętych liczba pacjentów z cukrzycą ma wzrosnąć o 20% [223]. Skutki społeczno-zdrowotne cukrzycy jako choroby cywilizacyjnej będą coraz bardziej istotne.

W niniejszej pracy podjęto się oceny chorych z typem 1 cukrzycy, którzy w zależności od regionu świata stanowią do 5% do 20% całej populacji pacjentów z cukrzycą [5]. Jest to ważna grupa pacjentów ze względu na wczesny początek choroby, czego skutkiem jest długi okres życia z cukrzycą, a przez to zwiększone ryzyko powikłań, niepełnosprawności i wykluczenia społecznego. Z racji mniejszego rozpowszechnienia w porównaniu do typu 2, wyniki łącznej oceny populacji chorych na cukrzycę są niejako ekstrapolowane na typ 1, co nie do końca odpowiada rzeczywistemu profilowi tej grupy.

Wraz ze wzrostem liczby chorych rośnie bezwzględna liczba powikłań cukrzycy. Jednym z najczęściej spotykanych i jednocześnie najpoważniejszych jest neuropatia cukrzycowa. Dotyczy ona średnio ok. 28% populacji osób chorych na cukrzycę [15], [19], chociaż w specyficznych grupach może osiągać nawet 70-90% [224]. Częstość jej występowania rośnie wraz z czasem trwania cukrzycy oraz z wiekiem chorego, różni się także pomiędzy typem 1 i 2 cukrzycy (odpowiednio 22% i 32%) [15]. Kliniknie neuropatia cukrzycowa przyjmuje najczęściej postać dystalnej symetrycznej polineuropatii czuciowo-ruchowej z różnie wyrażonymi objawami uszkodzenia układu autonomicznego. Problemem w przypadku neuropatii jest jej skryty początek i przebieg bez objawów subiektywnych w pierwszej fazie. Bardzo ważną kwestią jest tutaj nieodwracalność zmian neuropatycznych w obwodowym

układzie nerwowym. Wczesne wykrycie neuropatii ma więc decydujące znaczenie dla podjęcia działań mogących zahamować postęp tego powikłania oraz zapobiec wywołanemu neuropatią inwalidztwu pacjenta.

Ze względu na możliwość dość jednoznacznego określenia początku choroby, w typie 1 cukrzycy łatwiej kontrolować rozwój powikłań, co jest utrudnione w typie 2.

Diagnostyka powikłań neuropatycznych ma charakter złożony. Rozpoznanie można postawić już na podstawie badania klinicznego, wymaga ono jednak potwierdzenia badaniami dodatkowymi. Idealne badanie diagnostyczne powinno cechować się wysoką czułością i specyficznością oraz powtarzalnością uzyskiwanych wyników. Powinno być także szeroko dostępne, co warunkowane jest ceną procedury i szkoleniem osób ją wykonujących.

Podstawowe badanie neurologiczne dostarcza ważnych informacji na temat obecności objawów neuropatii u pacjenta. Jego wadą jest niska powtarzalność i zmienność wyników w zależności od osoby przeprowadzającej badanie. Istotne znaczenie ma także doświadczenie badającego. Zastosowanie dodatkowych narzędzi, takich jak kamerton, zwiększa przydatność badania, nadal utrudniona jest jednak stratyfikacja stopnia zaburzeń. Przydatne okazało się wzbogacenie badania czucia o ocenę monofilamentem Semmes-Weinstein (SWME). Nieprawidłowy wynik tego badania jest niezależnym czynnikiem ryzyka owrzodzenia stopy w przebiegu neuropatii cukrzycowej [137], koreluje on także z wynikami badania czucia wibracji, przewodnictwem nerwowym i objawami neuropatii autonomicznej [138], [139].

Krokiem w kierunku obiektywizacji oceny neuropatii było wprowadzenie do praktyki klinicznej skal klinimetrycznych. W niniejszym badaniu wykorzystano 3 kwestionariusze, których wiarygodność została sprawdzona w licznych badaniach: *Neurological Symptoms Score (NSS)*, *Neurological Disability Score (NDS)* [143] oraz *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)* [144], [133]. Usystematyzowany wywiad i badanie kliniczne zorientowane na potencjalne objawy neuropatii zwiększają powtarzalność przeprowadzonego badania [144].

Do klasycznych metod w diagnostyce neuropatii cukrzycowej należą badania elektrofizjologiczne, a szczególnie badanie przewodnictwa nerwowego, przez wielu

autorów uznawane za „złoty standard” w rozpoznawaniu neuropatii [151], [153]. Oprócz niewątpliwych zalet, do których należą wysoka czułość, specyficzność i powtarzalność uzyskiwanych wyników, stawiających tę metodę ponad innymi, ma ona także wady. Badanie przewodnictwa nerwowego ocenia grube zmielinizowane włókna [133], podczas gdy pierwszymi włóknami ulegającymi uszkodzeniu w neuropatii cukrzycowej są cienkie włókna niezmielinizowane [163]. Fakt ten oraz niewielkie nasilenie zmian demielinizacyjnych we wczesnym stadium neuropatii może prowadzić do uzyskania fałszywie ujemnych wyników badań elektrofizjologicznych.

We wczesnych stadiach neuropatii szczególnie przydatna jest ocena śródnaskórkowej gęstości włókien nerwowych (IENFD) [175]. Wymaga ona jednak zastosowania metod morfometrycznych i immunohistochemicznych, które nie są szeroko dostępne.

Potrzeba obiektywizacji oceny czucia u chorych na cukrzycę doprowadziła do rozwoju metody zwanej ilościowym badaniem czucia. Bodźce stosowane w tym badaniu są standaryzowane, co znacznie poprawia powtarzalność oceny [185]. Wynik ma postać liczby i przyjmuje formę progu czucia dla danej modalności (próg czucia wibracji, próg czucia różnicy temperatury, próg czucia bólu). Jest on szczególnie przydatny do monitorowania pacjenta w czasie, celem oceny naturalnego przebiegu choroby lub wpływu stosowanych środków prewencyjno-terapeutycznych.

W niniejszej pracy do ilościowego badania czucia zastosowano aparaty firmy Physitemp- Vibratron II do oceny czucia wibracji i NTE-2 Thermal Sensitivity Tester do badania czucia temperatury. Dzięki nim oceniane były zarówno włókna grube (wibracja), jak i cienkie (temperatura), co zapewnia możliwość wykrycia nieprawidłowości już we wczesnym stadium zmian neuropatycznych. Obsługa tego typu urządzeń wymaga tylko krótkotrwałego przeszkolenia, umożliwiając wieloosrodkowe zastosowanie, także w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Wyniki uzyskiwane przy pomocy aparatury do ilościowego badania czucia dobrze korelują z wynikiem przewodnictwa nerwowego [181], więc metoda jest coraz szerzej stosowana w praktyce klinicznej. Niewiele jest jednak doniesień na temat

powiązań pomiędzy zaburzeniami czucia ocenianymi ilościowo a powikłaniami cukrzycy, szczególnie mikroangiopatią, w grupie chorych na typ 1 choroby. Zależności takie zostały potwierdzone w typie 2 cukrzycy [225]. Czynnikiem ograniczającym użycie ilościowej metody badania czucia jest dostęp do urządzeń badawczych oraz potrzeba ścisłej współpracy pacjenta w trakcie przeprowadzania oceny.

7.2 OCENA POWTARZALNOŚCI ILOŚCIOWEGO BADANIA CZUCIA NA GRUPIE ZDROWYCH OCHOTNIKÓW

Celem wykonanej w początkowej części niniejszej pracy analizy było określenie powtarzalności wyników uzyskiwanych przy pomocy aparatów Vibratron II i NTE-2 Thermal Sensitivity Tester jako testu wiarygodności metody. Badano kończyny jednostronnie, z uwagi na opublikowane doniesienia nie stwierdzające istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stroną dominującą i niedominującą [185]. Dotychczasowe publikacje wskazywały, że powtarzalność wyników w badaniu czucia temperatury jest mniejsza niż w badaniu czucia wibracji [226].

Przeprowadzone badanie potwierdziło wysoką powtarzalność wyników ilościowego badania czucia wibracji uzyskiwanych z użyciem wyżej wymienionej aparatury. Zarówno ilościowy próg czucia wibracji, jak i służące do jego obliczenia wartości minimalne i maksymalne odczuwania wibracji, nie różniły się od siebie w sposób istotny statystycznie w ocenie testem t-Studenta w przypadku oceny krótko- (7 dni) i długoterminowej (4 tygodnie). Także analiza wariancji dla powtarzanych pomiarów wykazała, że w przypadku obu badanych miejsc sensorycznych (kończyna górna i dolna), wyznaczane wartości progowe nie różniły się w sposób statystycznie istotny pomiędzy kolejnymi wizytami. W trakcie pierwszej wizyty spostrzeżono także opisywaną w literaturze [185] mniejszą wrażliwość na wibrację palucha w porównaniu z palcem wskazującym- w tym ostatnim przypadku wartości progowe czucia wibracji były w sposób statystycznie istotny niższe, a trend ten powtarzał się przy kolejnych badaniach.

Prawie absolutną zgodność uzyskano analizując wartości określone metodą jakościową. Na podstawie wytycznych producenta urządzenia badawczego dokonano kategoryzacji ilościowych progów czucia wibracji, uzyskanych w trakcie kolejnych wizyt, otrzymując odpowiednie kategorie czynnościowe. W ocenie palucha kategoria przypisana przy pierwszej wizycie powtórzyła się w kolejnych badaniach u wszystkich badanych osób. Także dla palca wskazującego, za wyjątkiem jednej osoby w pierwszym badaniu, kategorie czynnościowe pokrywały się w czasie wszystkich trzech wizyt. Wyniki czucia wibracji w niniejszym badaniu powtarzalności są więc zgodne z doniesieniami z literatury naukowej [182], [185].

W ilościowej ocenie czucia różnicy temperatury uzyskane w trakcie kolejnych wizyt wartości nie różniły się od siebie w sposób statystycznie istotny, zarówno dla palca wskazującego, jak i palucha. Dotyczyło to porównania bezpośredniego testem t-Studenta oraz analizy wariancji dla układu powtarzanych pomiarów. Zjawisko mniejszej wrażliwości palucha w porównaniu z palcem wskazującym, prawdziwe dla czucia wibracji, potwierdziło się w badanej grupie także dla bodźców termicznych, inaczej niż w doniesieniach innych autorów [185]. W trakcie każdej z trzech wizyt uzyskane wartości różnic temperatury dla wskaziciela były statystycznie istotnie niższe od wartości uzyskanych dla palucha.

Po przyporządkowaniu wartości ilościowych różnic temperatury do odpowiednich kategorii czynnościowych, zgodnie z wytycznymi producenta aparatu badawczego, dokonano analizy jakościowej powtarzalności badania odczuwania różnic temperatury. U ponad połowy badanych osób wyznaczona kategoria funkcji nerwów była identyczna w trakcie wszystkich trzech wizyt, zarówno dla palucha jak i palca wskazującego. Odsetek osób, którym przyporządkowano identyczną kategorię czynnościową odczuwania różnic temperatury w 2 z 3 przeprowadzonych badań, wyniósł dla palucha 86%, a dla wskaziciela 100%. Powyższa rozbieżność oceny ilościowej i jakościowej odczuwania różnic temperatury sugeruje konieczność rozważenia redefinicji kategorii czynnościowych, stosowanych do opisywania uzyskanych wyników ilościowych. Przedziały jakościowe funkcji nerwów zdają się wykazywać zbyt dużą czułość, kategoryzując część osób zdrowych poza zakresem normy.

Uzyskane wyniki potwierdzają trend obserwowany przez innych badaczy o większej zmienności wyników badania bodźców termicznych w porównaniu do badania wibracji [185], [226], [227].

7.3 PROFIL KLINICZNY PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1

Średni wiek w grupie pacjentów z cukrzycą wyniósł ok. 35 lat, zachorowanie na cukrzycę miało miejsce średnio ok. 18 roku życia, średni czas trwania choroby w momencie przystępowania do badania wynosił nieco ponad 17 lat.

Jednym z problemów cywilizacyjnych jest wzrastający w populacji odsetek osób z nadwagą. W badanej populacji chorych na cukrzycę oceniając wskaźnik BMI stwierdzono podwyższenie masy ciała ponad normę u 36% osób. Większość z nich (86%) spełniała kryteria rozpoznania nadwagi (BMI powyżej 25), u 3 osób rozpoznano otyłość (BMI powyżej 30). Wskaźnik BMI różnił się istotnie w zależności od płci osób badanych- jego podwyższenie stwierdzano statystycznie częściej wśród mężczyzn w porównaniu do kobiet ($p=0,0002$). Podobne wyniki przyniosła analiza wskaźnika WHR. Przekraczał on normę u ponad 21% osób badanych, istotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p<0,0000$). Można więc stwierdzić, że zwiększenie masy ciała ponad normę jest istotnym obciążeniem badanych chorych, mogącym prowadzić do dalszych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Oceniając inne czynniki ryzyka stwierdzono, że aż 23% populacji osób badanych było czynnymi palaczami tytoniu, bez istotnej różnicy jeśli chodzi o płeć pacjentów. Kolejne 18% grupy deklarowało palenie tytoniu w wywiadzie. Spożywanie alkoholu co najmniej raz w tygodniu odnotowano u 20% pacjentów, częściej wśród mężczyzn ($p=0,005$). Żadna osoba nie piła alkoholu codziennie. Jako zachowanie prozdrowotne oceniano regularny wysiłek fizyczny (co najmniej 2 razy w tygodniu po 30 minut), który zadeklarowało tylko 26% osób z grupy badanej, bez różnicy jeśli chodzi o płeć. Widać więc, że badana grupa była narażona na dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju powikłań przy jednoczesnym nieprzestrzeganiu prostych zachowań prozdrowotnych.

W momencie przystępowania pacjentów do badania oceniano obecność powikłań cukrzycy. Rozpoznanie nefropatii w wywiadzie zgłaszało 3% badanych. W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych cechy uszkodzenia nerek w postaci zwiększonego wydalania białka z moczem (mikroalbuminuria + białkomocz) stwierdzono u 13 pacjentów z badanej grupy (21%), przy czym białkomocz dotyczył 1 osoby w tej grupie (1,6% pacjentów z cukrzycą). Odsetek ten mieści się bliżej dolnej granicy średnio stwierdzanego w populacji chorych na cukrzycę (20-40%) [228], w badaniu Alrawahi i wsp. [229] odsetek ten był nawet wyższy- nefropatię cukrzycową rozpoznano u 42% badanej populacji.

Retinopatia cukrzycowa była rozpoznana przy włączeniu do badania u 39% osób. Wynik ten jest porównywalny z doniesieniami innych autorów, gdzie w przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii badaniach retinopatia dotyczyła 40-50% pacjentów [230]. Z drugiej strony badania przeprowadzone w USA wskazują, że retinopatia jest dużo częstsza u pacjentów z typem 1 cukrzycy w porównaniu do typu 2 (odpowiednio 80% i 46%) [231], [232].

7.4 NEUROPATIA CUKRZYCOWA

Jest to najczęstsze powikłanie neurologiczne cukrzycy, niosące za sobą poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne. W badanej grupie chorych rozpoznanie neuropatii przed przystąpieniem do badania deklarowało 14% osób. Rozpoznanie to postawiono na podstawie wywiadu oraz badania klinicznego, bez potwierdzenia w badaniach dodatkowych, co jest konieczne w świetle panujących obecnie poglądów. W niniejszym badaniu obecność neuropatii oceniano dwoma metodami: przy pomocy skal klinimetrycznych oraz ilościowym badaniem czucia. Obie metody są wiarygodnym sposobem rozpoznawania tego powikłania, stosowanym rutynowo w praktyce klinicznej i badaniach naukowych [130], [133], [144], [147], [153], [185], [208].

Przy pomocy skali MNSI wynik umożliwiający rozpoznanie neuropatii cukrzycowej uzyskano u 20% pacjentów w części dotyczącej wywiadu i prawie u 30% w części dotyczącej badania. Jednakże nieprawidłowy wynik obu części skali u jednego chorego wystąpił tylko w 6% przypadków. Powyższa rozbieżność sugeruje,

że skala MNSI powinna być stosowana jako badanie przesiewowe, a rozpoznanie neuropatii postawione na jej podstawie powinno być później potwierdzone badaniami aparaturowymi. Jest to zgodne z sugestiami innych autorów [133], [208].

W skalach NSS i NDS wyniki sugerujące neuropatię uzyskało odpowiednio 90% i 36% pacjentów z cukrzycą. Wysoki odsetek nieprawidłowych wyników w skali NSS można wytłumaczyć niskim progiem odcięcia (uzyskanie 1 punktu z 16 lub 17 możliwych w zależności od płci osoby badanej). Wyniki skali NSS powinny być interpretowane w sposób bezpośredni- im więcej punktów uzyskuje chory, tym bardziej nasilona neuropatia. Nieprawidłowy wynik obu skal u jednego pacjenta wystąpił w 29,5% przypadków. Biorąc pod uwagę badania populacyjne, w których neuropatia występuje średnio u 28% chorych [14], [19], wydaje się to być wynik najbliższy rzeczywistości. Sugeruje to też, że obie skale powinny być stosowane i interpretowane łącznie, aby móc uzyskać najbardziej wiarygodne wyniki.

Do ilościowej oceny czucia zastosowano aparaturę firmy Physitemp, Vibratron II do badania wibracji i NTE-2 Thermal Sensitivity Tester do badania temperatury. Vibratron II jest z powodzeniem stosowany w badaniach dotyczących neuropatii, także przy ocenie innych metod [233]. Brakuje w literaturze doniesień dotyczących urządzenia NTE-2, w innych badaniach ocenę czucia bodźców termicznych przeprowadzano na aparatach o identycznej zasadzie działania i podobnej budowie [185], [234]. Przy określaniu obecności neuropatii w niniejszym badaniu dokonywano jakościowej interpretacji progów czucia wibracji i temperatury osobno dla kończyny górnej i dolnej.

W badaniu czucia wibracji wynik sugerujący neuropatię stwierdzono u 10% pacjentów w kończynie górnej i 21% w kończynie dolnej. Jednoczesne przekroczenie wartości prawidłowych w kończynie górnej i dolnej stwierdzono u 2 osób (3% badanych).

W badaniu czucia temperatury kryteria neuropatii zostały spełnione odpowiednio u 16% i 31% osób z cukrzycą. Nieprawidłowy wynik w obu kończynach wystąpił u 4 osób (6% grupy).

U żadnego z pacjentów nie stwierdzono jednoczesnego przekroczenia wartości prawidłowych progów czucia wibracji i różnicy temperatury w obu

kończynach. Wynik sugerujący neuropatię przynajmniej w 1 lokalizacji odnotowano u 54% badanych.

W porównaniu chorych na cukrzycę z grupą kontrolną stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie czucia wibracji, zarówno w kończynie górnej, jak i dolnej. Różnicy takiej nie wykazano dla bodźców termicznych. Zbliżony wynik uzyskali Rahman i wsp. [147] oraz Davis i wsp. [184].

Obserwowane różnice w obu modalnościach czucia mogą częściowo wynikać z oceny różnych włókien. Czucie wibracji przewodzone jest grubymi zmielinizowanymi włóknami, czucie temperatury natomiast cienkimi włóknami, zarówno zmielinizowanymi, jak i pozbawionymi osłonek. Różnice te potwierdzają też fakt, iż nie można polegać jedynie na jednej metodzie w rozpoznawaniu neuropatii cukrzycowej, co sugerowano już w zaleceniach z konferencji w San Antonio [8]. Ze względu na określoną zmienność wyników ilościowego badania czucia, charakterystyczną dla metody [185] oraz wspomnianą wyżej różnicę w ocenie włókien nerwowych, właściwym wydaje się łączne badanie czucia wibracji i temperatury dla najbardziej obiektywnej oceny funkcji nerwów. Przy konieczności wyboru jednej metody, za bardziej przydatne należy uznać badanie czucia wibracji, charakteryzujące się mniejszą zmiennością wyników.

W literaturze autorzy wykorzystują w diagnostyce neuropatii ocenę łączoną (przy pomocy badania klinicznego i ilościowego badania czucia) [235]. Biorąc pod uwagę kliniczne kryteria diagnostyczne wykorzystane w badaniu DCCT [236], neuropatię można rozpoznać u 33 pacjentów z badanej grupy (54% grupy). Conway i wsp. [235] do pewnego rozpoznania neuropatii wymagali spełnienia kryteriów DCCT i potwierdzenia podejrzenia w postaci nieprawidłowego wyniku ilościowego badania czucia wibracji. Tak postawione kryterium w badanej grupie chorych na cukrzycę spełniło 17 pacjentów (28%). Jest to wynik zasadniczo niższy niż uzyskany przez Conway'a, gdzie neuropatię rozpoznano u 66% badanych z cukrzycą typu 1. Średnia wieku i czas trwania cukrzycy były jednak w tamtej grupie większe, co przekłada się na bardziej zaawansowany proces neuropatyczny.

Odsetek pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie neuropatii w toku badań (ok. 28% chorych) był więc dwukrotnie większy od szacowanego przy włączaniu do próby (14% chorych).

Oprócz wyżej wymienionych należy oczywiście pamiętać o istnieniu innych metod potwierdzających obecność neuropatii. Do najbardziej wiarygodnych i najchętniej stosowanych należy badanie przewodnictwa nerwowego i badanie monofilamentem Semmes-Weinstein. Oprócz nich do dyspozycji badacza pozostaje kilkanaście innych metod, opisanych we wcześniejszych fragmentach niniejszej pracy.

Reasumując, badanie przy użyciu skal klinimetrycznych (MNSI, NSS, NDS) umożliwia rozpoznanie neuropatii u zbliżonego odsetka chorych, wynik wymaga jednak potwierdzenia badaniem dodatkowym. Ilościowa ocena czucia dostarcza powtarzalnych informacji o stanie funkcjonalnym włókien nerwowych, natomiast w diagnostyce neuropatii nie powinna być stosowana jako jedyne badanie. Połączenie badania klinicznego w oparciu o skale klinimetryczne z ilościowym badaniem czucia przy pomocy dedykowanej aparatury wydaje się być dobrym zestawieniem, umożliwiającym uzyskanie wiarygodnej diagnozy neuropatii cukrzycowej.

7.5 KORELACJE PARAMETRÓW STANU KLINICZNEGO PACJENTÓW

U pacjentów z cukrzycą badano wzajemne relacje ocenianych parametrów klinicznych. Sprawdzano powiązania ilościowego badania czucia z wynikami oceny klinimetrycznej, obecnością powikłań, dodatkowych obciążeń oraz parametrami antropometrycznymi. Badano także wpływ wieku chorych, czasu trwania cukrzycy i stopnia jej wyrównania na pozostałe elementy oceny pacjentów.

Stwierdzono stosunkowo słabe korelacje pomiędzy uzyskanymi w badaniu ilościowym progami czucia a wynikiem skal klinimetrycznych. Z wynikiem wszystkich czterech skal (MNSI wywiad + badanie, NSS, NDS) korelował próg czucia temperatury na kończynie górnej, z trzema próg czucia wibracji na kończynie dolnej. Te dwa parametry wykazywały najwięcej korelacji z pozostałymi elementami oceny chorych. Pozostałe 2 progi korelowały z dwoma skalami. Podobne korelacje wyniku ilościowego badania czucia wibracji z parametrami badania klinicznego

stwierdził także Dahlin i wsp. [237]. Zaobserwowano także korelacje wyniku ilościowego badania czucia, wibracji i temperatury na kończynie górnej i wibracji na kończynie dolnej, z obecnością retinopatii cukrzycowej. Parametry pomiarów w kończynie górnej korelowały także z obecnością nefropatii. Próg czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej nie wykazywał powiązań z obecnością powikłań mikroangiopatycznych.

Ciekawym spostrzeżeniem jest korelacja szybkości fali tętna z wynikiem ilościowego badania czucia – progiem czucia wibracji na kończynie dolnej oraz progiem czucia różnicy temperatury na obu kończynach. Sugeruje to powiązanie pomiędzy toczącymi się procesami skutkującymi powikłaniami mikro- i makroangiopatycznymi.

Wiek pacjentów korelował zarówno z wynikiem skal klinimetrycznych (badanie w skali MNSI oraz NSS) jak i wynikiem ilościowego badania czucia (wszystkie progi oprócz temperatury na kończynie górnej). Powiązanie czucia wibracji na kończynie górnej z wiekiem wykazał Gelber i wsp. [185]. Wpływ wieku na wynik ilościowego badania czucia udało się wykazać w całej ocenianej grupie chorych i osób zdrowych z grupy kontrolnej łącznie. Także szybkość fali tętna korelowała z wiekiem pacjenta.

Wiele parametrów oceny klinicznej chorych korelowało z czasem trwania cukrzycy. Należy do nich wynik badania klinimetrycznego (MNSI wywiad i badanie, NSS, NDS), progi czucia (oprócz wibracji na kończynie górnej), obecność powikłań (retinopatia i nefropatia) oraz szybkość fali tętna. Wynik ten jest różny od doniesienia Dahlina i wsp. [237], w badaniu którego czas trwania choroby nie korelował z żadnym ocenianym parametrem.

Stopień wyrównania cukrzycy, oceniany na podstawie poziomu HbA_{1c}, korelował z oceną klinimetryczną pacjentów (skale MNSI, NSS i BDI), natomiast w ilościowym badaniu czucia powiązanie potwierdzono tylko dla progu czucia wibracji na kończynie dolnej. Fakt braku korelacji poziomu hemoglobiny glikowanej i parametrów ilościowej oceny czucia stwierdził także Dahlin i wsp. [237]. Wykazano korelację poziomu HbA_{1c} z obecnością nieprawidłowej funkcji nerek w postaci mikroalbuminurii, podobnie jak w doniesieniu Alrawahi i wsp. [229].

7.6 ILOŚCIOWE BADANIE CZUCIA A POWIKŁANIA CUKRZYCY

Zasadniczym celem niniejszej pracy była ocena użyteczności ilościowego badania czucia wibracji i temperatury w diagnostyce powikłań u chorych na cukrzycę typu 1. Praca ta wpisuje się w trend poszukiwania metody umożliwiającej jak najwcześniejsze wykrycie powikłań cukrzycy, aby zahamować ich postęp i umożliwić wdrożenie odpowiednich działań terapeutycznych.

Ilościowe badanie czucia przy użyciu odpowiedniej aparatury jest badaniem powtarzalnym, nieinwazyjnym i możliwym do przeprowadzenia w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej po krótkim przeszkoleniu osoby wykonującej. Metoda ta może być więc wykorzystana jako badanie przesiewowe w poszukiwaniu objawów neuropatii u chorych na cukrzycę oraz w dalszym etapie do monitorowania przebiegu neuropatii. Do pełnego wykorzystania zalet metody konieczne jest określenie powiązania wyników ilościowego badania czucia z obecnością powikłań cukrzycy u pacjentów. Pozwoli to na wyodrębnienie chorych podwyższonego ryzyka, wymagających szczególnej opieki medycznej.

W celu oceny wspomnianych wyżej powiązań całą badaną grupę chorych na cukrzycę typu 1 podzielono na przedziały centylowe w oparciu o wartości wyliczonych progów czucia wibracji i różnicy temperatury. Następnie w tak wyznaczonych podgrupach porównywano obecność powikłań cukrzycy.

Punktem odcięcia różnicującym podgrupy pod względem częstości powikłań okazał się 90 centyl. Grupa chorych na cukrzycę, w której wartości progów czucia wibracji i różnicy temperatury nie przekraczały poziomu 90 centyla dla całej grupy badanej, charakteryzowała się średnio 2-krotnie mniejszą częstością powikłań w porównaniu do grupy, w której wartości progów przekraczały 90 centyl. Statystycznie istotne różnice wykazano przy łącznej ocenie 2, 3 lub 4 progów czucia w różnej kombinacji (czucie wibracji lub temperatury, na kończynie górnej lub dolnej). Różnicy takiej nie stwierdzono przy badaniu pojedynczych modalności czucia w odpowiednich lokalizacjach.

Z punktu widzenia rozpoznania neuropatii wskazana jest ocena funkcji zarówno grubych jak i cienkich włókien nerwowych. Najkorzystniejsze dla

pacjentów wydaje się łącznie badanie czucia wibracji i temperatury. Z tego powodu dokładniej zanalizowano grupy wydzielone na podstawie 90 centyla w łącznej ocenie wszystkich 4 progów czucia. Oprócz różnicy w odpowiednich progach czucia, które definiowały podgrupy, i w częstości powikłań, pacjenci w nich różnili się czasem trwania cukrzycy (dłuższy w grupie przekraczającej 90 centyl) oraz ilością punktów uzyskanych w ocenie skalami klinimetrycznymi (MNSI- badanie, NSS, NDS), która była większa w grupie przekraczającej 90 centyl, co jest równoznaczne z większym nasileniem objawów neuropatii.

Przeprowadzone analizy pokazują, że na podstawie ilościowego badania czucia możliwe jest wychwycenie pacjentów o zwiększonym ryzyku powikłań cukrzycy. Umożliwia to objęcie ich szczególnym monitoringiem w celu odpowiednio szybkiego wdrożenia terapii, spowolnienia rozwoju powikłań i zminimalizowania ich skutków we wczesnym etapie cukrzycy. Żeby w pełni wykorzystać w codziennej praktyce potencjalny zysk tego odkrycia, konieczne jest wyliczenie wartości prawidłowych progów czucia dla całej populacji, z podziałem na odpowiednie przedziały zależne od wieku chorych i czasu trwania choroby. Wiadomo bowiem, że parametry te wpływają na uzyskiwane wyniki ilościowego badania czucia.

W podsumowaniu można stwierdzić, że ilościowe badanie czucia wibracji i temperatury jest użyteczną metodą diagnostyki powikłań w grupie chorych na cukrzycę typu 1.

8 WNIOSKI

1. Ilościowe badanie czucia wibracji i temperatury z zastosowaniem procedury „wymuszonego wyboru z dwóch możliwości” przy użyciu aparatów Vibratron II i NTE-2 Thermal Sensitivity Tester jest metodą powtarzalną, możliwą do zastosowania w praktyce klinicznej.
2. W podgrupie chorych na cukrzycę typu 1, u których jakikolwiek z progów odczuwania wibracji i różnicy temperatury pozostaje poza 90 centylem wartości wyznaczonych dla całej grupy, występuje ponad 2-krotnie większa częstość powikłań cukrzycy w porównaniu do podgrupy z wartościami progów poniżej 90 centyla.
3. Wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej metody ilościowego badania czucia wibracji i temperatury może pozwolić na wyodrębnienie podgrupy chorych z cukrzycą typu 1, których należy objąć szczególną obserwacją w kierunku powikłań narządowych cukrzycy.

9 STRESZCZENIE

Wstęp. Cukrzyca należy do chorób metabolicznych o największym rozpowszechnieniu. Wskaźniki epidemiologiczne systematycznie wzrastają- w roku 2000 liczbę chorych na cukrzycę szacowano na 171 milionów, szacunki na rok 2030 mówią już o 300 milionach dotkniętych nią osób. Wzrost chorobowości i zachorowalności na cukrzycę, widoczny najbardziej w krajach rozwijających się, powoduje, że choroba ta jest problemem nie tylko zdrowotnym, ale także społecznym. Wynika to z rosnącego obciążenia systemów opieki zdrowotnej oraz niezdolności do pracy części pacjentów. Ten ostatni fakt związany jest głównie w powikłaniami choroby, których bezwzględna liczba wzrasta wraz ze wzrostem liczby chorych. Powikłania mają szczególne znaczenie u młodych chorych, z typem 1 cukrzycy, którzy mają przed sobą długie lata życia z chorobą. Obecność powikłań może prowadzić u nich do obniżenia jakości życia oraz trudności ze znalezieniem pracy czy pełnieniu właściwej roli w życiu społecznym.

Do najczęstszych powikłań cukrzycy należy neuropatia. Obowiązująca do dziś klasyfikacja z konferencji w San Antonio z roku 1988 wyróżnia neuropatię subkliniczną, nie dającą objawów subiektywnych, oraz neuropatię jawną klinicznie (objawową).

Wyniki badania częstości występowania neuropatii cukrzycowej są znacznie zróżnicowane i zależą od ośrodka badawczego i przyjętych kryteriów diagnostycznych. Rozpiętość jest w tym wypadku znaczna – szacunki wahają się od 20% do nawet 90%.

Pomimo postępów w badaniach nad obwodową neuropatią cukrzycową do chwili obecnej nie udało się w sposób jednoznaczny określić patogenezы tego schorzenia. Wśród badaczy panuje jednak przekonanie, że neuropatia w przebiegu cukrzycy jest procesem wieloczynnikowym. W dużych badaniach klinicznych, DCCT i UKPDS, potwierdzono, że długotrwała hiperglikemia jest podstawowym czynnikiem prowadzącym do rozwoju neuropatii cukrzycowej.

Wpływ hiperglikemii na nerwy obwodowe jest złożony, angażując co najmniej 4 mechanizmy patologiczne: (1) aktywacja szlaku poliolowego, (2) aktywacja szlaku heksozaminy, (3) aktywacja kinazy białkowej C, (4) tworzenie końcowych produktów glikacji białek. Dodatkowo istotne znaczenie ma stres oksydacyjny, zaburzenia ukrwienia nerwów, zaburzenia wydzielania czynników neurotroficznych oraz czynniki immunologiczne. Oprócz uszkodzania neuronów, mechanizmy te powodują także znaczne uszkodzenia w naczyniach krwionośnych.

Najczęściej spotykana postać neuropatii w przebiegu cukrzycy to uogólniona neuropatia somatyczna, która dotyczy około 40% pacjentów chorujących na tą chorobę dłużej niż 25 lat. Przebieg tej neuropatii jest przewlekły i postępujący. Klinicznie przyjmuje ona postać dystalnej symetrycznej czuciowo-autonomiczno-ruchowej polineuropatii cukrzycowej, w której zazwyczaj dominują objawy czuciowe oraz słabiej wyrażone objawy autonomiczne (najczęściej w postaci subklinicznej) i ruchowe (obiektywnie stwierdzany deficyt ruchowy występuje w niewielu przypadkach).

Poważnym powikłaniem jest neuropatia autonomiczna, która często pozostaje nierozpoznana lub nie w pełni zdiagnozowana. Jej postać sercowo-naczyniowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej.

Rozpoznanie neuropatii cukrzycowej można postawić już za pomocą badania klinicznego, powinno ono być jednak w okresie późniejszym potwierdzone badaniami dodatkowymi (inwazyjnymi i nieinwazyjnymi). Wczesne rozpoznanie cukrzycy i modyfikacja współistniejących czynników ryzyka neuropatii, takich jak palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu czy nadciśnienie tętnicze, pozwala na zapobieganie, opóźnienie wystąpienia lub spowolnienie postępu neuropatii cukrzycowej.

Do najprostszych metod diagnostycznych należy badanie fizykalne, szczególnie ukierunkowane na deficyty neurologiczne, takie jak zaburzenia czucia i siły mięśniowej.

Próba ułatwienia i obiektywizacji klasycznego badania klinicznego w ocenie neuropatii było wprowadzenie skal klinimetrycznych, takich jak *Neurological Symptoms Score (NSS)*, *Neurological Disability Score (NDS)* oraz *Michigan Neuropathy*

Screening Instrument (MNSI). Do chwili obecnej za najbardziej wiarygodne w diagnostyce neuropatii uznawane jest badanie przewodnictwa nerwowego. Wśród nowszych metod najszerzej stosowane jest ilościowe badanie czucia przy użyciu odpowiedniej aparatury. Jako metoda wciąż rozwijająca się, wymaga ona walidacji wyników oraz określenia przydatności w warunkach klinicznych.

Cel pracy. Celem niniejszej pracy badawczej była ocena powtarzalności uzyskiwanych wyników badania czucia wibracji i temperatury przeprowadzanego przy pomocy aparatury do ilościowego badania czucia (Vibratron II i NTE-2 Thermal Sensitivity Tester) oraz zbadanie użyteczności ilościowej oceny czucia wibracji i temperatury w wykrywaniu powikłań, szczególnie neuropatycznych, u chorych z cukrzycą typu 1 i porównanie tej metody z innymi sposobami diagnostyki neuropatii.

Materiał i metody. W pierwszym etapie badań podjęto się oceny krótko- i długoterminowej powtarzalności uzyskiwanych wyników ilościowego badania czucia wibracji i temperatury w grupie zdrowych osób. W badaniu wzięły udział 22 zdrowe osoby (ochotnicy, 14 kobiet i 8 mężczyzn) w wieku 22 – 36 lat (średni wiek 26,7 lat $\pm$ 4,1 lat). U każdej z badanych osób wykonano trzykrotnie badania czucia wibracji i czucia temperatury aparatami Vibratron II i NTE-2 Thermal Sensitivity Tester. W celu określenia powtarzalności krótkookresowej drugie badanie przeprowadzano po 7 dniach od pierwszego. Dla oceny powtarzalności długoterminowej przeprowadzono kolejne, trzecie badanie po 4 tygodniach od badania pierwszego.

W drugim etapie przeprowadzono badania w grupie chorych, do którego włączonych zostało 61 osób, 25 mężczyzn i 36 kobiet, obciążonych cukrzycą typu 1, pozostających pod opieką Regionalnego Centrum Diabetologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Grupę kontrolną w tej fazie badania stanowiły 32 osoby, 16 mężczyzn i 16 kobiet, będące zdrowymi ochotnikami. U każdego z pacjentów włączonych do badania przeprowadzono ocenę stanu klinicznego, składającą się z wywiadu, oceny obecności powikłań cukrzycy oraz oceny

parametrów biochemicznych i układu krążenia. Następnie wykonano klinimetryczną ocenę stanu neurologicznego i ilościowe badanie czucia wibracji i temperatury. Cała procedura badawcza odbywała się w jednym pomieszczeniu, czas jej trwania wynosił około 60-75 minut.

Wyniki. Ocena powtarzalności przeprowadzona przy pomocy analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla porównań wartości progowych oraz minimalnych odczuwania wibracji wyznaczanych podczas kolejnych wizyt, zarówno w odniesieniu do wskaziciela jak i palucha. Porównanie wartości średnich różnic wyznaczanych podczas kolejnych ocen różnicowania temperatury w odniesieniu do wskaziciela i palucha przy pomocy analizy wariancji dla układu powtarzanych pomiarów nie wykazało istotnych statystycznie różnic w wielkości badanej zmiennej.

W badaniu chorych częstość powikłań cukrzycy była zbliżona do średniej populacyjnej. Neuropatię rozpoznano u ok. 28% pacjentów. Był to odsetek dwukrotnie większy od ocenionego na podstawie wywiadu przy włączaniu do badania. Stwierdzono, że ocena klinimetryczna przy użyciu odpowiednich skal oraz ilościowe badanie czucia są metodami uzupełniającymi się. Zastosowane pojedynczo powinny być traktowane jako badania przesiewowe. Do potwierdzenia neuropatii wskazane jest wykonanie obu procedur.

Porównanie grupy chorych na cukrzycę z grupą kontrolną wykazało statystycznie istotną różnicę w zakresie czucia wibracji- progi wyznaczone u osób z cukrzycą były wyższe niż w grupie osób zdrowych. Nie stwierdzono natomiast różnicy w ocenie progów czucia różnicy temperatury.

Badając zależności pomiędzy parametrami stanu klinicznego stwierdzono korelacje progów czucia z wynikami skal klinimetrycznych. Obie metody korelowały z wiekiem pacjentów oraz czasem trwania cukrzycy. Stopień wyrównania cukrzycy, oceniany na podstawie poziomu HbA_{1c}, korelował z oceną klinimetryczną pacjentów, natomiast w ilościowym badaniu czucia powiązanie potwierdzono tylko z progiem czucia wibracji na kończynie dolnej.

Grupy wyznaczone na podstawie progów czucia wibracji i różnicy temperatury zostały poddane analizie obejmującej powikłania cukrzycy. Stwierdzono, że podzielenie populacji badanych chorych w oparciu o 90 centyl dla wartości progów czucia pozwala wydzielić 2 grupy różniące się istotnie od siebie pod względem częstości powikłań mikroangiopatycznych. Ma to istotne znaczenie przy monitorowaniu pacjentów we wczesnym okresie cukrzycy. Stwierdzenie u nich zaburzeń odczuwania wibracji i temperatury, plasujących ich powyżej 90 centyla wartości dla populacji powinno skutkować szczególnie wnikliwą kontrolą tych chorych pod kątem możliwości wystąpienia powikłań cukrzycy.

Wnioski. Ilościowe badanie czucia wibracji i temperatury z zastosowaniem procedury „wymuszonego wyboru z dwóch możliwości” przy użyciu aparatów Vibratron II i NTE-2 Thermal Sensitivity Tester jest metodą powtarzalną, możliwą do zastosowania w praktyce klinicznej.

W podgrupie chorych na cukrzycę typu 1, u których jakkolwiek z progów odczuwania wibracji i różnicy temperatury pozostaje poza 90 centylem wartości wyznaczonych dla całej grupy, występuje ponad 2-krotnie większa częstość powikłań cukrzycy w porównaniu do podgrupy z wartościami progów poniżej 90 centyla.

Wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej metody ilościowego badania czucia wibracji i temperatury może pozwolić na wyodrębnienie podgrupy chorych z cukrzycą typu 1, których należy objąć szczególnie uważną obserwacją w kierunku powikłań narządowych cukrzycy.

10 ABSTRACT

Introduction. The increasing number of diabetes patients worldwide results in increased rates of disease complications. One of the most important is diabetic neuropathy, affecting about 30% of patients. It leads to irreversible changes in peripheral nerves, causing further pathology, such as foot ulceration or autonomic disturbances. Life quality of patients with diabetic neuropathy is decreased, it also rises the expenses for healthcare. Therefore it is essential to diagnose this complication at the earliest possible stage, to prevent further decline in patient's neurological status.

The **aim** of this study was: (1) to assess the reproducibility of results of vibration and temperature perception testing with use of special devices dedicated for quantitative sensory testing (Vibratron II and NTE-2 Thermal Sensitivity Tester); (2) to assess the usefulness of quantitative vibration and temperature perception testing in evaluation of complications in patients with type 1 diabetes mellitus.

Methods and material. First stage included assessment of short- and long-time reproducibility of results of quantitative vibration and temperature perception testing in group of healthy volunteers. We have included 22 individuals (14 females, 8 males) aged 22 - 36 years (mean age $26,7 \pm 4,1$ years). Each person underwent quantitative vibration and temperature perception test for 3 times with use of Vibratron II and NTE-2 Thermal Sensitivity Tester. To assess the short-time reproducibility of results second test was performed 7 days after the first. Long-time reproducibility was assessed in the third test, performed 4 weeks after the first.

In the second stage tests were performed on 61 individuals with type 1 diabetes, 25 males and 36 females, recruited from Regional Diabetes Centre of University Clinical Centre in Gdansk. Control group at this stage included 32 healthy volunteers, 16 females and 16 males, matched for age and sex. All diabetes patients were evaluated concerning disease history, presence of diabetes complications,

biochemical and circulatory system parameters. This was followed by clinimetric assessment of neurological state and quantitative vibration and temperature perception testing.

Results. Reproducibility assessment with use of ANOVA for repeated measures did not show statistically significant differences regarding threshold and minimal values for vibration perception during consecutive visits for both, index finger and great toe. The same was true for temperature perception.

In the clinical assessment prevalence of diabetes complications in the studied group was similar to population-based studies. Neuropathy was found in 28% of studied patients. This is twice as much as initially declared by patients on inclusion to the study. Clinimetric assessment with use of dedicated scales and quantitative sensory testing were found to be complementary in evaluation of diabetic neuropathy. Used alone, both should be regarded as screening methods. To confirm the diagnosis of neuropathy both methods should be used together.

Comparison of patients with diabetes and individuals from control group showed statistically significant difference regarding vibration perception. Threshold values were higher in the patients' group. This was not confirmed for thermal stimuli.

Correlation was found between results of quantitative sensory testing and results of clinimetric assessment. Results of both methods correlated with age of patients and diabetes duration. Level of glycated haemoglobin, a parameter which reflects diabetes control in the last 3 months, correlated with scores of clinimetric scales and vibration perception threshold in the lower limb.

Diabetes patients were divided into subgroups according to the values of perception thresholds. Those groups were further analysed regarding diabetes complications. Values of ninetieth centile of perception thresholds divided the whole patients group into two subpopulations that differed significantly regarding microangiopathic diabetes complications. This finding could be very important at the early stage of diabetes. Patients in which perception threshold values exceed the 90th centile calculated for the whole group should be given some additional medical attention when looking for diabetes complications.

Conclusions. Performed study enabled to draw 3 conclusions: (1) quantitative sensory testing based on "forced two-alternative choice procedure" with use of Vibratron II and NTE-2 Thermal Sensitivity Tester is a reproducible method, suitable for clinical practice; (2) prevalence of diabetic complications in the subpopulation of diabetes patients in which any of tested sensory thresholds exceeds value of 90th centile calculated for the whole group is twice as high as compared to patients not exceeding the value of 90th centile; (3) routine use of quantitative sensory testing procedure in clinical practice enables detection of patients with increased risk of diabetic complications, that require targeted medical approach.

11 PIŚMIENNICTWO

- [1] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, and H. King, "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 5, pp. 1047-1053, May 2004.
- [2] K. Zatońska, R. Ilow, B. Regulska-Ilow, D. Różańska, A. Szuba, M. Wołyniec, J. Einhorn, L. Vatten, B. O. Asvold, M. Mańczuk, and W. A. Zatoński, "Prevalence of diabetes mellitus and IFG in the prospective cohort 'PONS' study - baseline assessment," *Ann Agric Environ Med*, vol. 18, no. 2, pp. 265-269, Dec. 2011.
- [3] M. Polakowska and W. Piotrowski, "Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ," *Pol. Arch. Med. Wewn.*, vol. 121, no. 5, pp. 156-163, May 2011.
- [4] T. Zdrojewski, A. Kowalisko, and B. Krupa-Wojciechowska, "Nowe programy prewencji nadciśnienia tętniczego Oddziału Gdańskiego PTNT. Część I: Program Sopocki," *Nadciśnienie tętnicze*, vol. 4, p. 1, 1999.
- [5] P. J. Watkins and P. K. Thomas, "Diabetes mellitus and the nervous system," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 65, no. 5, pp. 620-632, Nov. 1998.
- [6] P. Jarosz-Chobot, J. Polanska, A. Szadkowska, A. Kretowski, E. Bandurska-Stankiewicz, M. Ciechanowska, G. Deja, M. Mysliwiec, J. Peczyńska, J. Rutkowska, A. Sobel-Maruniak, P. Fichna, A. Chobot, and M. Rewers, "Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025," *Diabetologia*, vol. 54, no. 3, pp. 508-515, Mar. 2011.
- [7] B. A. Perkins and V. Bril, "Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods," *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, no. 7, pp. 1167-1175, Jul. 2003.
- [8] "Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology," *Diabetes Care*, vol. 11, no. 7, pp. 592-597, Aug. 1988.
- [9] R. Freeman, "Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 9, no. 6, pp. 423-431, Dec. 2009.

- [10] P. K. Thomas, "Diabetic peripheral neuropathies: their cost to patient and society and the value of knowledge of risk factors for development of interventions," *Eur. Neurol.*, vol. 41 Suppl 1, pp. 35-43, 1999.
- [11] A. I. Vinik, T. S. Park, K. B. Stansberry, and G. L. Pittenger, "Diabetic neuropathies," *Diabetologia*, vol. 43, no. 8, pp. 957-973, Aug. 2000.
- [12] J. Valls-Canals, M. Povedano, J. Montero, and J. Pradas, "Diabetic polyneuropathy. Axonal or demyelinating?," *Electromyogr Clin Neurophysiol*, vol. 42, no. 1, pp. 3-6, Feb. 2002.
- [13] J. Verghese, P. L. Bieri, C. Gellido, H. H. Schaumburg, and S. Herskovitz, "Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients," *Muscle Nerve*, vol. 24, no. 11, pp. 1476-1481, Nov. 2001.
- [14] D. P. Walters, W. Gatling, M. A. Mullee, and R. D. Hill, "The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community," *Diabet. Med.*, vol. 9, no. 4, pp. 349-353, May 1992.
- [15] M. J. Young, A. J. Boulton, A. F. MacLeod, D. R. Williams, and P. H. Sonksen, "A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population," *Diabetologia*, vol. 36, no. 2, pp. 150-154, Feb. 1993.
- [16] P. J. Dyck, K. M. Kratz, J. L. Karnes, W. J. Litchy, R. Klein, J. M. Pach, D. M. Wilson, P. C. O'Brien, L. J. Melton 3rd, and F. J. Service, "The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study," *Neurology*, vol. 43, no. 4, pp. 817-824, Apr. 1993.
- [17] I. W. Husstedt, K. H. Grottemeyer, S. Evers, F. Staschewski, and R. Wertelewski, "Progression of distal symmetric polyneuropathy during diabetes mellitus: clinical, neurophysiological, haemorheological changes and self-rating scales of patients," *Eur. Neurol.*, vol. 37, no. 2, pp. 90-94, 1997.
- [18] J. Pirart, "[Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl)]," *Diabete Metab*, vol. 3, no. 2, pp. 97-107, Jun. 1977.

- [19] S. Tesfaye and D. Selvarajah, "The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy?," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 9, no. 6, pp. 432-434, Dec. 2009.
- [20] J. M. Sosenko, "The prevalence of diabetic neuropathy according to ethnicity," *Current diabetes reports*, vol. 9, no. 6, pp. 435-439, 2009.
- [21] J. W. Albers, W. H. Herman, R. Pop-Busui, E. L. Feldman, C. L. Martin, P. A. Cleary, B. H. Waberski, J. M. Lachin, and others, "Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 5, pp. 1090-1096, 2010.
- [22] J. Partanen, L. Niskanen, J. Lehtinen, E. Mervaala, O. Siitonen, and M. Uusitupa, "Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus," *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 2, pp. 89-94, Jul. 1995.
- [23] S. P. Novella, S. E. Inzucchi, and J. M. Goldstein, "The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy," *Muscle Nerve*, vol. 24, no. 9, pp. 1229-1231, Sep. 2001.
- [24] J. R. Singleton, A. G. Smith, and M. B. Bromberg, "Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 8, pp. 1448-1453, Aug. 2001.
- [25] P. J. Dyck, J. L. Davies, D. M. Wilson, F. J. Service, L. J. Melton 3rd, and P. C. O'Brien, "Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 9, pp. 1479-1486, Sep. 1999.
- [26] J. Pirart, "[Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (2nd part) (author's transl)]," *Diabete Metab*, vol. 3, no. 3, pp. 173-182, Sep. 1977.
- [27] J. Pirart, "[Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl)]," *Diabete Metab*, vol. 3, no. 4, pp. 245-256, Dec. 1977.

- [28] "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group," *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, no. 14, pp. 977-986, Sep. 1993.
- [29] "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group," *Lancet*, vol. 352, no. 9131, pp. 837-853, Sep. 1998.
- [30] A. I. Vinik, J. Ullal, and H. K. Parson, "Diabetic neuropathies," in *Clinical diabetes. Translating research into practice.*, Philadelphia: Saunders Elsevier Inc., 2006.
- [31] J. Sieradzki, *Cukrzyca*, 1st ed., vol. 1, 2 vols. Gdańsk: ViaMedica, 2006.
- [32] M. Brownlee, "Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications," *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 813-820, Dec. 2001.
- [33] M. Brownlee, "The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism," *Diabetes*, vol. 54, no. 6, pp. 1615-1625, Jun. 2005.
- [34] P. J. Oates, "Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy," *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 50, pp. 325-392, 2002.
- [35] K. H. Gabbay, L. O. Merola, and R. A. Field, "Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes," *Science*, vol. 151, no. 3707, pp. 209-210, Jan. 1966.
- [36] H. Kasajima, S. Yamagishi, S. Sugai, N. Yagihashi, and S. Yagihashi, "Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patients," *Virchows Arch.*, vol. 439, no. 1, pp. 46-54, Jul. 2001.
- [37] D. R. Tomlinson, "Polyols and myo-inositol in diabetic neuropathy--of mice and men," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 64, no. 8, pp. 1030-1033, Aug. 1989.
- [38] A. Czyżyk, "Fosfolipidy i ich znaczenie w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy," *Pol. Arch. Med. Wewn.*, vol. 3, pp. 129-134, 1989.
- [39] D. A. Greene, S. A. Lattimer, and A. A. Sima, "Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications," *N. Engl. J. Med.*, vol. 316, no. 10, pp. 599-606, Mar. 1987.

- [40] H. Grzelec, "[Pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy]," *Neurol. Neurochir. Pol.*, vol. 25, no. 4, pp. 477-484, Aug. 1991.
- [41] N. E. Cameron and M. A. Cotter, "The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications," *Diabetes Metab Rev*, vol. 10, no. 3, pp. 189-224, Oct. 1994.
- [42] P. K. Thomas and D. R. Tomlinson, "Diabetic and hypoglycemic neuropathy," in *Peripheral Neuropathy*, Philadelphia: WB Saunders, 1993.
- [43] N. A. Calcutt, D. R. Tomlinson, and S. Biswas, "Coexistence of nerve conduction deficit with increased Na(+)-K(+)-ATPase activity in galactose-fed mice. Implications for polyol pathway and diabetic neuropathy," *Diabetes*, vol. 39, no. 6, pp. 663-666, Jun. 1990.
- [44] P. J. Dyck, B. R. Zimmerman, T. H. Vilen, S. R. Minnerath, J. L. Karnes, J. K. Yao, and J. F. Poduslo, "Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy," *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, no. 9, pp. 542-548, Sep. 1988.
- [45] A. A. Sima, V. Bril, V. Nathaniel, T. A. McEwen, M. B. Brown, S. A. Lattimer, and D. A. Greene, "Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil," *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, no. 9, pp. 548-555, Sep. 1988.
- [46] R. J. Young, D. J. Ewing, and B. F. Clarke, "A controlled trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in chronic painful diabetic neuropathy," *Diabetes*, vol. 32, no. 10, pp. 938-942, Oct. 1983.
- [47] R. L. Engerman, T. S. Kern, and M. E. Larson, "Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs," *Diabetologia*, vol. 37, no. 2, pp. 141-144, Feb. 1994.
- [48] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, and L. Stryer, *Biochemistry*, 5th ed. Nowy Jork: W.H. Freeman and Company, 2002.
- [49] V. Kolm-Litty, U. Sauer, A. Nerlich, R. Lehmann, and E. D. Schleicher, "High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells," *J. Clin. Invest.*, vol. 101, no. 1, pp. 160-169, Jan. 1998.

- [50] L. Wells and G. W. Hart, "O-GlcNAc turns twenty: functional implications for post-translational modification of nuclear and cytosolic proteins with a sugar," *FEBS Lett.*, vol. 546, no. 1, pp. 154-158, Jul. 2003.
- [51] R. J. Clark, P. M. McDonough, E. Swanson, S. U. Trost, M. Suzuki, M. Fukuda, and W. H. Dillmann, "Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation," *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 45, pp. 44230-44237, Nov. 2003.
- [52] Y. Nishizuka, "Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C," *Science*, vol. 258, no. 5082, pp. 607-614, Oct. 1992.
- [53] K. Suzuma, N. Takahara, I. Suzuma, K. Isshiki, K. Ueki, M. Leitges, L. P. Aiello, and G. L. King, "Characterization of protein kinase C beta isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 99, no. 2, pp. 721-726, Jan. 2002.
- [54] H. Ishii, D. Koya, and G. L. King, "Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus," *J. Mol. Med.*, vol. 76, no. 1, pp. 21-31, Jan. 1998.
- [55] H. G. Bohlen and G. P. Nase, "Arteriolar nitric oxide concentration is decreased during hyperglycemia-induced betaII PKC activation," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 280, no. 2, pp. H621-627, Feb. 2001.
- [56] R. Dolhofer, R. Renner, and O. H. Wieland, "Different behaviour of haemoglobin A1a-c and glycosyl-albumin levels during recovery from diabetic ketoacidosis and non-acidotic coma," *Diabetologia*, vol. 21, no. 3, pp. 211-215, Sep. 1981.
- [57] S. R. Thorpe and J. W. Baynes, "Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives," *Amino Acids*, vol. 25, no. 3-4, pp. 275-281, Dec. 2003.
- [58] J. W. Baynes, "From life to death--the struggle between chemistry and biology during aging: the Maillard reaction as an amplifier of genomic damage," *Biogerontology*, vol. 1, no. 3, pp. 235-246, 2000.

- [59] V. M. Monnier, V. Vishwanath, K. E. Frank, C. A. Elmets, P. Dauchot, and R. R. Kohn, "Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence," *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, no. 7, pp. 403-408, Feb. 1986.
- [60] I. Giardino, D. Edelstein, and M. Brownlee, "Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes," *J. Clin. Invest.*, vol. 94, no. 1, pp. 110-117, Jul. 1994.
- [61] M. Brownlee, "Negative consequences of glycation," *Metab. Clin. Exp.*, vol. 49, no. 2 Suppl 1, pp. 9-13, Feb. 2000.
- [62] R. Bucala, K. J. Tracey, and A. Cerami, "Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes," *J. Clin. Invest.*, vol. 87, no. 2, pp. 432-438, Feb. 1991.
- [63] C. Ryle and M. Donaghy, "Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics," *J. Neurol. Sci.*, vol. 129, no. 1, pp. 62-68, Mar. 1995.
- [64] C. Ryle, C. K. Leow, and M. Donaghy, "Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus," *Muscle Nerve*, vol. 20, no. 5, pp. 577-584, May 1997.
- [65] K. Sugimoto, Y. Nishizawa, S. Horiuchi, and S. Yagihashi, "Localization in human diabetic peripheral nerve of N(epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct," *Diabetologia*, vol. 40, no. 12, pp. 1380-1387, Dec. 1997.
- [66] S. Amano, Y. Kaji, T. Oshika, T. Oka, R. Machinami, R. Nagai, and S. Horiuchi, "Advanced glycation end products in human optic nerve head," *Br J Ophthalmol*, vol. 85, no. 1, pp. 52-55, Jan. 2001.
- [67] R. H. King, "The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy," *MP, Mol. Pathol.*, vol. 54, no. 6, pp. 400-408, Dec. 2001.
- [68] B. I. Hudson and A. M. Schmidt, "RAGE: a novel target for drug intervention in diabetic vascular disease," *Pharm. Res.*, vol. 21, no. 7, pp. 1079-1086, Jul. 2004.

- [69] F. Khechai, V. Ollivier, F. Bridey, M. Amar, J. Hakim, and D. de Prost, "Effect of advanced glycation end product-modified albumin on tissue factor expression by monocytes. Role of oxidant stress and protein tyrosine kinase activation," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 17, no. 11, pp. 2885-2890, Nov. 1997.
- [70] A. M. Schmidt, O. Hori, J. X. Chen, J. F. Li, J. Crandall, J. Zhang, R. Cao, S. D. Yan, J. Brett, and D. Stern, "Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes," *J. Clin. Invest.*, vol. 96, no. 3, pp. 1395-1403, Sep. 1995.
- [71] D. Giugliano, A. Ceriello, and G. Paolisso, "Oxidative stress and diabetic vascular complications," *Diabetes Care*, vol. 19, no. 3, pp. 257-267, Mar. 1996.
- [72] J. V. Hunt, R. T. Dean, and S. P. Wolff, "Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing," *Biochem. J.*, vol. 256, no. 1, pp. 205-212, Nov. 1988.
- [73] S. P. Wolff, Z. Y. Jiang, and J. V. Hunt, "Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 10, no. 5, pp. 339-352, 1991.
- [74] T. Nishikawa, D. Edelstein, X. L. Du, S. Yamagishi, T. Matsumura, Y. Kaneda, M. A. Yorek, D. Beebe, P. J. Oates, H. P. Hammes, I. Giardino, and M. Brownlee, "Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage," *Nature*, vol. 404, no. 6779, pp. 787-790, Apr. 2000.
- [75] P. A. Low and K. K. Nickander, "Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes," *Diabetes*, vol. 40, no. 7, pp. 873-877, Jul. 1991.
- [76] A. M. Vincent, J. W. Russell, P. Low, and E. L. Feldman, "Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy," *Endocr. Rev.*, vol. 25, no. 4, pp. 612-628, Aug. 2004.

- [77] K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella, G. Giugliano, F. Giugliano, M. Ciotola, L. Quagliaro, A. Ceriello, and D. Giugliano, "Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress," *Circulation*, vol. 106, no. 16, pp. 2067-2072, Oct. 2002.
- [78] H. Lum and K. A. Roebuck, "Oxidant stress and endothelial cell dysfunction," *Am. J. Physiol., Cell Physiol.*, vol. 280, no. 4, pp. C719-741, Apr. 2001.
- [79] M. J. Stevens, "Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy," *Diabet. Med.*, vol. 12, no. 4, pp. 292-295, Apr. 1995.
- [80] D. Ziegler, M. Reljanovic, H. Mehnert, and F. A. Gries, "Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 107, no. 7, pp. 421-430, 1999.
- [81] S. Tesfaye, N. Harris, J. J. Jakubowski, C. Mody, R. M. Wilson, I. G. Rennie, and J. D. Ward, "Impaired blood flow and arterio-venous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography," *Diabetologia*, vol. 36, no. 12, pp. 1266-1274, Dec. 1993.
- [82] R. A. Malik, S. Tesfaye, S. D. Thompson, A. Veves, A. K. Sharma, A. J. Boulton, and J. D. Ward, "Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy," *Diabetologia*, vol. 36, no. 5, pp. 454-459, May 1993.
- [83] S. T. Britland, R. J. Young, A. K. Sharma, and B. F. Clarke, "Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic polyneuropathy," *Diabetes*, vol. 39, no. 8, pp. 909-913, Aug. 1990.
- [84] A. Samii, J. Unger, and W. Lange, "Vascular endothelial growth factor expression in peripheral nerves and dorsal root ganglia in diabetic neuropathy in rats," *Neurosci. Lett.*, vol. 262, no. 3, pp. 159-162, Mar. 1999.
- [85] M. Kihara and P. A. Low, "Impaired vasoreactivity to nitric oxide in experimental diabetic neuropathy," *Exp. Neurol.*, vol. 132, no. 2, pp. 180-185, Apr. 1995.
- [86] P. J. Dyck, S. Hansen, J. Karnes, P. O'Brien, H. Yasuda, A. Windebank, and B. Zimmerman, "Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 82, no. 8, pp. 2513-2517, Apr. 1985.

- [87] L. J. Coppey, E. P. Davidson, J. A. Dunlap, D. D. Lund, and M. A. Yorek, "Slowing of motor nerve conduction velocity in streptozotocin-induced diabetic rats is preceded by impaired vasodilation in arterioles that overlie the sciatic nerve," *Int. J. Exp. Diabetes Res.*, vol. 1, no. 2, pp. 131-143, 2000.
- [88] A. J. Boulton and R. A. Malik, "Diabetic neuropathy," *Med. Clin. North Am.*, vol. 82, no. 4, pp. 909-929, Jul. 1998.
- [89] A. Aydin, B. C. Ozden, S. Karamürsel, S. Solakoğlu, S. Aktaş, and M. Erer, "Effect of hyperbaric oxygen therapy on nerve regeneration in early diabetes," *Microsurgery*, vol. 24, no. 3, pp. 255-261, 2004.
- [90] C. M. Akbari, G. W. Gibbons, G. M. Habershaw, F. W. LoGerfo, and A. Veves, "The effect of arterial reconstruction on the natural history of diabetic neuropathy," *Arch Surg*, vol. 132, no. 2, pp. 148-152, Feb. 1997.
- [91] P. J. Dyck, "Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? The 1988 Robert Wartenberg lecture," *Neurology*, vol. 39, no. 1, pp. 111-118, Jan. 1989.
- [92] L. O. Simpson, "Altered blood rheology in the pathogenesis of diabetic and other neuropathies," *Muscle Nerve*, vol. 11, no. 7, pp. 725-744, Jul. 1988.
- [93] M. M. Zanone, M. Peakman, T. Purewal, P. J. Watkins, and D. Vergani, "Autoantibodies to nervous tissue structures are associated with autonomic neuropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus," *Diabetologia*, vol. 36, no. 6, pp. 564-569, Jun. 1993.
- [94] S. C. Apfel, "Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy," *Eur. Neurol.*, vol. 41 Suppl 1, pp. 27-34, 1999.
- [95] V. Faradji and J. Sotelo, "Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 81, no. 5, pp. 402-406, May 1990.
- [96] D. R. Kaplan, D. Martin-Zanca, and L. F. Parada, "Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of the trk proto-oncogene product induced by NGF," *Nature*, vol. 350, no. 6314, pp. 158-160, Mar. 1991.

- [97] R. Klein, V. Nanduri, S. A. Jing, F. Lamballe, P. Tapley, S. Bryant, C. Cordon-Cardo, K. R. Jones, L. F. Reichardt, and M. Barbacid, "The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3," *Cell*, vol. 66, no. 2, pp. 395-403, Jul. 1991.
- [98] F. Lamballe, R. Klein, and M. Barbacid, "trkC, a new member of the trk family of tyrosine protein kinases, is a receptor for neurotrophin-3," *Cell*, vol. 66, no. 5, pp. 967-979, Sep. 1991.
- [99] A. Saleh, D. R. Smith, S. Balakrishnan, L. Dunn, C. Martens, C. W. Tweed, and P. Fernyhough, "Tumor necrosis factor- α elevates neurite outgrowth through an NF- κ B-dependent pathway in cultured adult sensory neurons: Diminished expression in diabetes may contribute to sensory neuropathy," *Brain Res.*, vol. 1423, pp. 87-95, Nov. 2011.
- [100] A. V. Benjafeld, C. L. Glenn, X. L. Wang, S. Colagiuri, and B. J. Morris, "TNFRSF1B in genetic predisposition to clinical neuropathy and effect on HDL cholesterol and glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 4, pp. 753-757, Apr. 2001.
- [101] A. Kopeć, K. Rowińska-Marcińska, D. Stryjek-Kamińska, and B. Malczewski, "[Electrophysiologic changes in peripheral nerves in patients with 2 acetylation types of diabetes mellitus]," *Neurol. Neurochir. Pol.*, vol. 20, no. 6, pp. 547-552, Dec. 1986.
- [102] P. Katulanda, P. Ranasinghe, R. Jayawardena, G. R. Constantine, M. H. R. Sheriff, and D. R. Matthews, "The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country," *Diabetology & metabolic syndrome*, vol. 4, no. 1, p. 21, 2012.
- [103] B. A. Perkins, A. Orszag, M. Ngo, E. Ng, P. New, and V. Bril, "Prediction of Incident Diabetic Neuropathy Using the Monofilament Examination: A 4-year prospective study," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 7, pp. 1549-1554, Mar. 2010.
- [104] K. Mørkrid, L. Ali, and A. Hussain, "Risk factors and prevalence of diabetic peripheral neuropathy: A study of type 2 diabetic outpatients in Bangladesh," *Int J Diabetes Dev Ctries*, vol. 30, no. 1, pp. 11-17, Jan. 2010.
- [105] D. A. Greene, A. F. Sima, M. A. Pfeifer, and J. W. Albers, "Diabetic neuropathy," *Annu. Rev. Med.*, vol. 41, pp. 303-317, 1990.

- [106] S. Tesfaye, A. J. M. Boulton, P. J. Dyck, R. Freeman, M. Horowitz, P. Kempner, G. Lauria, R. A. Malik, V. Spallone, A. Vinik, L. Bernardi, P. Valensi, and on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group, "Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 10, pp. 2285-2293, Sep. 2010.
- [107] A. J. Boulton, W. D. Armstrong, J. H. Scarpello, and J. D. Ward, "The natural history of painful diabetic neuropathy--a 4-year study," *Postgrad Med J*, vol. 59, no. 695, pp. 556-559, Sep. 1983.
- [108] R. A. Malik, S. Tesfaye, P. G. Newrick, D. Walker, S. M. Rajbhandari, I. Siddique, A. K. Sharma, A. J. M. Boulton, R. H. M. King, P. K. Thomas, and J. D. Ward, "Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy," *Diabetologia*, vol. 48, no. 3, pp. 578-585, Mar. 2005.
- [109] R. A. Gandhi, J. L. B. Marques, D. Selvarajah, C. J. Emery, and S. Tesfaye, "Painful Diabetic Neuropathy Is Associated With Greater Autonomic Dysfunction Than Painless Diabetic Neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 7, pp. 1585-1590, Jun. 2010.
- [110] S. C. Apfel, "Introduction to diabetic neuropathy," *Am. J. Med.*, vol. 107, no. 2B, p. 1S, Aug. 1999.
- [111] A. J. Boulton, E. Angus, D. R. Ayyar, and D. R. Weiss, "Diabetic thoracic polyradiculopathy presenting as abdominal swelling," *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 289, no. 6448, pp. 798-799, Sep. 1984.
- [112] A. Vinik, A. Mehrabyan, L. Colen, and A. Boulton, "Focal entrapment neuropathies in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 7, pp. 1783-1788, Jul. 2004.
- [113] R. J. Barohn, Z. Sahenk, J. R. Warmolts, and J. R. Mendell, "The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later," *Arch. Neurol.*, vol. 48, no. 11, pp. 1130-1135, Nov. 1991.
- [114] J. P. Töyry, L. K. Niskanen, M. J. Mäntysaari, E. A. Länsimies, and M. I. Uusitupa, "Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis," *Diabetes*, vol. 45, no. 3, pp. 308-315, Mar. 1996.

- [115] A. I. Vinik, R. E. Maser, B. D. Mitchell, and R. Freeman, "Diabetic autonomic neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 5, pp. 1553-1579, May 2003.
- [116] P. J. Watkins and M. E. Edmonds, "Clinical features of diabetic neuropathy," in *Text Book of Diabetes*, 2nd ed., Blackwell Science, 1997.
- [117] "Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association," *Diabetes Care*, vol. 21, no. 9, pp. 1551-1559, Sep. 1998.
- [118] O. May and H. Arildsen, "Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use?," *J. Diabetes Complicat.*, vol. 14, no. 1, pp. 7-12, Feb. 2000.
- [119] K. Narkiewicz, "[Asymptomatic disorders of autonomic circulatory system regulation --frequent diabetes complications, but without prognostic significance in patients treated optimally]," *Kardiol Pol*, vol. 67, no. 12, pp. 1333-1334, Dec. 2009.
- [120] R. G. Frykberg, D. G. Armstrong, J. Giurini, A. Edwards, M. Kravette, S. Kravitz, C. Ross, J. Stavosky, R. Stuck, and J. Vanore, "Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. American College of Foot and Ankle Surgeons," *J Foot Ankle Surg*, vol. 39, no. 5 Suppl, pp. S1-60, 2000.
- [121] G. M. Kozera, B. Wolnik, K. B. Kunicka, S. Szczyrba, J. Wojczal, U. Schminke, W. M. Nyka, and L. Bieniaszewski, "Cerebrovascular Reactivity, Intima-Media Thickness, and Nephropathy Presence in Patients With Type 1 Diabetes," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 5, pp. 878-882, Feb. 2009.
- [122] M. A. Valdovinos, M. Camilleri, and B. R. Zimmerman, "Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 68, no. 7, pp. 691-702, Jul. 1993.
- [123] A. Wald, "Incontinence and anorectal dysfunction in patients with diabetes mellitus," *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 7, no. 8, pp. 737-739, Aug. 1995.
- [124] R. Fünfstück, L. E. Nicolle, M. Hanefeld, and K. G. Naber, "Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus," *Clin. Nephrol.*, vol. 77, no. 1, pp. 40-48, Jan. 2012.

- [125] N. Hammar, B. Farahmand, M. Gran, S. Joelsson, and S. W. Andersson, "Incidence of urinary tract infection in patients with type 2 diabetes. Experience from adverse event reporting in clinical trials," *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, vol. 19, no. 12, pp. 1287-1292, Dec. 2010.
- [126] N. V. Chu and S. V. Edelman, "Erectile dysfunction and diabetes," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 2, no. 1, pp. 60-66, Feb. 2002.
- [127] S. Minhas and I. Eardley, "Diabetes mellitus and impotence," in *Textbook of erectile dysfunction*, Oxford, England: Isis Medical Media, 1999, pp. 541-550.
- [128] "Standards of medical care in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 28 Suppl 1, p. S4-S36, Jan. 2005.
- [129] A. J. Boulton, F. A. Gries, and J. A. Jervell, "Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy," *Diabet. Med.*, vol. 15, no. 6, pp. 508-514, Jun. 1998.
- [130] A. I. Vinik, S. Suwanwalaikorn, K. B. Stansberry, M. T. Holland, P. M. McNitt, and L. E. Colen, "Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy," *Muscle Nerve*, vol. 18, no. 6, pp. 574-584, Jun. 1995.
- [131] V. B. Mountcastle, W. H. Talbot, I. Darian-Smith, and H. H. Kornhuber, "Neural basis of the sense of flutter-vibration," *Science*, vol. 155, no. 3762, pp. 597-600, Feb. 1967.
- [132] J. M. Pearce, "Early days of the tuning fork," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, vol. 65, no. 5, pp. 728, 733, Nov. 1998.
- [133] G. Bax, C. Fagherazzi, F. Piarulli, A. Nicolucci, and D. Fedele, "Reproducibility of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). A comparison with tests using the vibratory and thermal perception thresholds," *Diabetes Care*, vol. 19, no. 8, pp. 904-905, Aug. 1996.
- [134] H. Härmäläinen and T. Järvillehto, "Peripheral neural basis of tactile sensations in man: I. Effect of frequency and probe area on sensations elicited by single mechanical pulses on hairy and glabrous skin of the hand," *Brain Res.*, vol. 219, no. 1, pp. 1-12, Aug. 1981.

- [135] T. Järvillehto, H. Hämäläinen, and K. Soininen, "Peripheral neural basis of tactile sensations in man: II. Characteristics of human mechanoreceptors in the hairy skin and correlations of their activity with tactile sensations," *Brain Res.*, vol. 219, no. 1, pp. 13-27, Aug. 1981.
- [136] "Feet Can Last a Lifetime: A Health Care Provider's Guide to Preventing Diabetes Foot Problems." National Diabetes Education Program, 11-Jan-2000.
- [137] S. J. Rith-Najarian, T. Stolusky, and D. M. Gohdes, "Identifying diabetic patients at high risk for lower-extremity amputation in a primary health care setting. A prospective evaluation of simple screening criteria," *Diabetes Care*, vol. 15, no. 10, pp. 1386-1389, Oct. 1992.
- [138] D. Olaleye, B. A. Perkins, and V. Bril, "Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 54, no. 2, pp. 115-128, Nov. 2001.
- [139] N. Kamei, K. Yamane, S. Nakanishi, Y. Yamashita, T. Tamura, K. Ohshita, H. Watanabe, R. Fujikawa, M. Okubo, and N. Kohno, "Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening," *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 19, no. 1, pp. 47-53, Jan. 2005.
- [140] B. A. Perkins, D. Olaleye, B. Zinman, and V. Bril, "Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic," *Diabetes Care*, vol. 24, no. 2, pp. 250-256, Feb. 2001.
- [141] P. L. Tan and N. Katsanis, "Thermosensory and mechanosensory perception in human genetic disease," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 18, no. R2, pp. R146-155, Oct. 2009.
- [142] A. J. M. Boulton, R. A. Malik, J. C. Arezzo, and J. M. Sosenko, "Diabetic somatic neuropathies," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 6, pp. 1458-1486, Jun. 2004.
- [143] P. J. Dyck, "Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics," *Muscle Nerve*, vol. 11, no. 1, pp. 21-32, Jan. 1988.

- [144] W. H. Herman, R. Pop-Busui, B. H. Braffett, C. L. Martin, P. A. Cleary, J. W. Albers, and E. L. Feldman, "Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications," *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, Mar. 2012.
- [145] J. W. G. Meijer, A. J. Smit, E. V. Sonderen, J. W. Groothoff, W. H. Eisma, and T. P. Links, "Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score," *Diabet. Med.*, vol. 19, no. 11, pp. 962-965, Nov. 2002.
- [146] J.-W. G. Meijer, E. Bosma, J. D. Lefrandt, T. P. Links, A. J. Smit, R. E. Stewart, J. H. Van Der Hoeven, and K. Hoogenberg, "Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 3, pp. 697-701, Mar. 2003.
- [147] M. Rahman, S. J. Griffin, W. Rathmann, and N. J. Wareham, "How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures," *Diabet. Med.*, vol. 20, no. 5, pp. 368-374, May 2003.
- [148] C. A. Abbott, L. Vileikyte, S. Williamson, A. L. Carrington, and A. J. Boulton, "Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration," *Diabetes Care*, vol. 21, no. 7, pp. 1071-1075, Jul. 1998.
- [149] W. Drozdowski, "[Study of the peripheral nervous system in diabetes mellitus using the F-wave]," *Pol Tyg Lek*, vol. 39, no. 49, pp. 1597-1600, Dec. 1984.
- [150] D. W. Mulder, E. H. Lambert, J. A. Bastron, and R. G. Sprague, "The neuropathies associated with diabetes mellitus. A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients," *Neurology*, vol. 11(4)Pt 1, pp. 275-284, Apr. 1961.
- [151] "Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Electrodiagnostic measures," *Muscle Nerve*, vol. 15, no. 10, pp. 1150-1154, Oct. 1992.

- [152] D. Claus, C. Mustafa, W. Vogel, M. Herz, and B. Neundörfer, "Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function," *Muscle Nerve*, vol. 16, no. 7, pp. 757-768, Jul. 1993.
- [153] R. K. Olney, "Clinical trials for polyneuropathy: the role of nerve conduction studies, quantitative sensory testing, and autonomic function testing," *J Clin Neurophysiol*, vol. 15, no. 2, pp. 129-137, Mar. 1998.
- [154] P. Valensi, J. R. Attali, and S. Gagant, "Reproducibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy. The French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy," *Diabet. Med.*, vol. 10, no. 10, pp. 933-939, Dec. 1993.
- [155] F. Buchthal and A. Rosenfalck, "Sensory potentials in polyneuropathy," *Brain*, vol. 94, no. 2, pp. 241-262, 1971.
- [156] P. J. Dyck and P. C. O'Brien, "Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve conduction in controlled clinical trials of diabetic neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 12, no. 9, pp. 649-652, Oct. 1989.
- [157] J. W. Russell, J. L. Karnes, and P. J. Dyck, "Sural nerve myelinated fiber density differences associated with meaningful changes in clinical and electrophysiologic measurements," *J. Neurol. Sci.*, vol. 135, no. 2, pp. 114-117, Feb. 1996.
- [158] P. Noël, "Sensory nerve conduction in the upper limbs at various stages of diabetic neuropathy," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, vol. 36, no. 5, pp. 786-796, Oct. 1973.
- [159] B. A. Perkins, M. Ngo, and V. Bril, "Symmetry of nerve conduction studies in different stages of diabetic polyneuropathy," *Muscle Nerve*, vol. 25, no. 2, pp. 212-217, Feb. 2002.
- [160] D. Burke, N. F. Skuse, and A. K. Lethlean, "Sensory conduction of the sural nerve in polyneuropathy," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, vol. 37, no. 6, pp. 647-652, Jun. 1974.
- [161] M. L. D'Amour, B. T. Shahani, R. R. Young, and K. T. Bird, "The importance of studying sural nerve conduction and late responses in the evaluation of alcoholic subjects," *Neurology*, vol. 29, no. 12, pp. 1600-1604, Dec. 1979.

- [162] I. Hausmanowa-Petrusewicz, "[Contemporary views on diabetic neuropathy]," *Neurol. Neurochir. Pol.*, vol. 5, no. 2, pp. 221-225, 1971.
- [163] C. Quattrini, M. Tavakoli, M. Jeziorska, P. Kallinikos, S. Tesfaye, J. Finnigan, A. Marshall, A. J. M. Boulton, N. Efron, and R. A. Malik, "Surrogate Markers of Small Fiber Damage in Human Diabetic Neuropathy," *Diabetes*, vol. 56, no. 8, pp. 2148-2154, Aug. 2007.
- [164] D. J. Ewing, C. N. Martyn, R. J. Young, and B. F. Clarke, "The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 8, no. 5, pp. 491-498, Oct. 1985.
- [165] A. B. Vallbo, K. E. Hagbarth, H. E. Torebjörk, and B. G. Wallin, "Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves," *Physiol. Rev.*, vol. 59, no. 4, pp. 919-957, Oct. 1979.
- [166] J. A. Gutrecht, "Sympathetic skin response," *J Clin Neurophysiol*, vol. 11, no. 5, pp. 519-524, Sep. 1994.
- [167] C. Neumann and H. Schmid, "Standardization of a computerized method for calculating autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus," *Braz. J. Med. Biol. Res.*, vol. 30, no. 2, pp. 197-205, Feb. 1997.
- [168] K.-R. Luo, C.-C. Chao, Y.-T. Chen, C.-M. Huang, N. C.-C. Yang, H.-W. Kan, S.-H. Wang, W.-S. Yang, and S.-T. Hsieh, "Quantitation of sudomotor innervation in skin biopsies of patients with diabetic neuropathy," *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 70, no. 10, pp. 930-938, Oct. 2011.
- [169] M. Nolano, V. Provitera, G. Caporaso, A. Stancanelli, D. F. Vitale, and L. Santoro, "Quantification of pilomotor nerves: a new tool to evaluate autonomic involvement in diabetes," *Neurology*, vol. 75, no. 12, pp. 1089-1097, Sep. 2010.
- [170] B. G. McCarthy, S. T. Hsieh, A. Stocks, P. Hauer, C. Macko, D. R. Cornblath, J. W. Griffin, and J. C. McArthur, "Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy," *Neurology*, vol. 45, no. 10, pp. 1848-1855, Oct. 1995.
- [171] M. Koskinen, A. Hietaharju, M. Kyläniemi, J. Peltola, I. Rantala, B. Udd, and H. Haapasalo, "A quantitative method for the assessment of intraepidermal nerve fibers in small-fiber neuropathy," *Journal of Neurology*, vol. 252, no. 7, pp. 789-794, Mar. 2005.

- [172] N. R. Holland, T. O. Crawford, P. Hauer, D. R. Cornblath, J. W. Griffin, and J. C. McArthur, "Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases," *Ann. Neurol.*, vol. 44, no. 1, pp. 47-59, Jul. 1998.
- [173] K. K. Beiswenger, N. A. Calcutt, and A. P. Mizisin, "Epidermal nerve fiber quantification in the assessment of diabetic neuropathy," *Acta Histochem.*, vol. 110, no. 5, pp. 351-362, 2008.
- [174] C. Quattrini, M. Jeziorska, A. J. M. Boulton, and R. A. Malik, "Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy," *Diabetes care*, vol. 31, no. 1, pp. 140-145, 2008.
- [175] T. Umapathi, W. L. Tan, S. C. Loke, P. C. Soon, S. Tavintharan, and Y. H. Chan, "Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy," *Muscle Nerve*, vol. 35, no. 5, pp. 591-598, May 2007.
- [176] M. Lindberger, H. D. Schröder, M. Schultzberg, K. Kristensson, A. Persson, J. Ostman, and H. Link, "Nerve fibre studies in skin biopsies in peripheral neuropathies. I. Immunohistochemical analysis of neuropeptides in diabetes mellitus," *J. Neurol. Sci.*, vol. 93, no. 2-3, pp. 289-296, Nov. 1989.
- [177] D. M. Levy, G. Terenghi, X. H. Gu, R. R. Abraham, D. R. Springall, and J. M. Polak, "Immunohistochemical measurements of nerves and neuropeptides in diabetic skin: relationship to tests of neurological function," *Diabetologia*, vol. 35, no. 9, pp. 889-897, Sep. 1992.
- [178] T. Deguchi, T. Hashiguchi, S. Horinouchi, T. Uto, H. Oku, K. Kimura, K. Makisumi, and K. Arimura, "Serum VEGF increases in diabetic polyneuropathy, particularly in the neurologically active symptomatic stage," *Diabet. Med.*, vol. 26, no. 3, pp. 247-252, Mar. 2009.
- [179] V. Bril, J. Kojic, M. Ngo, and K. Clark, "Comparison of a neurothesiometer and vibratron in measuring vibration perception thresholds and relationship to nerve conduction studies," *Diabetes Care*, vol. 20, no. 9, pp. 1360-1362, Sep. 1997.
- [180] R. E. Maser, C. Laudadio, M. J. Lenhard, and G. S. DeCherney, "A cross-sectional study comparing two quantitative sensory testing devices in individuals with diabetes," *Diabetes Care*, vol. 20, no. 2, pp. 179-181, Feb. 1997.

- [181] V. Bril and B. A. Perkins, "Comparison of vibration perception thresholds obtained with the Neurothesiometer and the CASE IV and relationship to nerve conduction studies," *Diabet. Med.*, vol. 19, no. 8, pp. 661-666, Aug. 2002.
- [182] R. W. van Deursen, M. M. Sanchez, J. A. Derr, M. B. Becker, J. S. Ulbrecht, and P. R. Cavanagh, "Vibration perception threshold testing in patients with diabetic neuropathy: ceiling effects and reliability," *Diabet. Med.*, vol. 18, no. 6, pp. 469-475, Jun. 2001.
- [183] J. Wallengren, K. Badendick, F. Sundler, R. Håkanson, and E. Zander, "Innervation of the skin of the forearm in diabetic patients: relation to nerve function," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 75, no. 1, pp. 37-42, Jan. 1995.
- [184] E. A. Davis, T. W. Jones, P. Walsh, and G. C. Byrne, "The use of biothesiometry to detect neuropathy in children and adolescents with IDDM," *Diabetes Care*, vol. 20, no. 9, pp. 1448-1453, Sep. 1997.
- [185] D. A. Gelber, M. A. Pfeifer, V. L. Broadstone, E. W. Munster, M. Peterson, J. C. Arezzo, H. Shamoon, A. Zeidler, R. Clements, and D. A. Greene, "Components of variance for vibratory and thermal threshold testing in normal and diabetic subjects," *J. Diabetes Complicat.*, vol. 9, no. 3, pp. 170-176, Sep. 1995.
- [186] W. R. Kennedy and X. Navarro, "Sympathetic sudomotor function in diabetic neuropathy," *Arch. Neurol.*, vol. 46, no. 11, pp. 1182-1186, Nov. 1989.
- [187] R. Schmidt, C. Weidner, and M. Schmelz, "Time course of acetylcholine-induced activation of sympathetic efferents matches axon reflex sweating in humans," *J. Peripher. Nerv. Syst.*, vol. 16, no. 1, pp. 30-36, Mar. 2011.
- [188] A. Truini, A. Romaniello, F. Galeotti, G. D. Iannetti, and G. Cruccu, "Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients," *Neuroscience Letters*, vol. 361, no. 1-3, pp. 25-28, May 2004.
- [189] S. T. M. Krishnan and G. Rayman, "The LDIf flare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 12, pp. 2930-2935, Dec. 2004.

- [190] S. T. M. Krishnan, C. Quattrini, M. Jeziorska, R. A. Malik, and G. Rayman, "Abnormal LDI flare but normal quantitative sensory testing and dermal nerve fiber density in patients with painful diabetic neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 3, pp. 451-455, Mar. 2009.
- [191] A. Q. Green, S. Krishnan, F. M. Finucane, and G. Rayman, "Altered C-Fiber Function as an Indicator of Early Peripheral Neuropathy in Individuals With Impaired Glucose Tolerance," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 1, pp. 174-176, Dec. 2009.
- [192] "Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial," *Ann. Neurol.*, vol. 38, no. 6, pp. 869-880, Dec. 1995.
- [193] G. L. Warnock, D. M. Thompson, R. M. Meloche, R. J. Shapiro, Z. Ao, P. Keown, J. D. Johnson, C. B. Verchere, N. Partovi, I. S. Begg, M. Fung, S. E. Kozak, S. O. Tong, K. M. Alghofaili, and C. Harris, "A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes," *Transplantation*, vol. 86, no. 12, pp. 1762-1766, Dec. 2008.
- [194] L. Czupryniak, "Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012," *Diabetologia kliniczna*, vol. 1, no. Supl. A, p. A5, 2012.
- [195] R. G. Frykberg, "Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management," *Am Fam Physician*, vol. 66, no. 9, pp. 1655-1662, Nov. 2002.
- [196] C. Arauz-Pacheco, M. A. Parrott, and P. Raskin, "Hypertension management in adults with diabetes," *Diabetes Care*, vol. 27 Suppl 1, pp. S65-67, Jan. 2004.
- [197] G. Solders, G. Tydén, A. Persson, and C. G. Groth, "Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation," *Diabetes*, vol. 41, no. 8, pp. 946-951, Aug. 1992.
- [198] D. R. Tomlinson, "Aldose reductase inhibitors and the complications of diabetes mellitus," *Diabet. Med.*, vol. 10, no. 3, pp. 214-230, Apr. 1993.
- [199] Y. Harati, "Diabetic peripheral neuropathies," *Ann. Intern. Med.*, vol. 107, no. 4, pp. 546-559, Oct. 1987.

- [200] H. Keen, J. Payan, J. Allawi, J. Walker, G. A. Jamal, A. I. Weir, L. M. Henderson, E. A. Bissessar, P. J. Watkins, and M. Sampson, "Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group," *Diabetes Care*, vol. 16, no. 1, pp. 8-15, Jan. 1993.
- [201] D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler, P. Vargha, and P. A. Low, "Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis," *Diabet. Med.*, vol. 21, no. 2, pp. 114-121, Feb. 2004.
- [202] S. C. Apfel, "Neurotrophic factors in the therapy of diabetic neuropathy," *Am. J. Med.*, vol. 107, no. 2B, p. 34S-42S, Aug. 1999.
- [203] S. P. Glasser, D. K. Arnett, G. E. McVeigh, S. M. Finkelstein, A. J. Bank, D. J. Morgan, and J. N. Cohn, "Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker?," *Am. J. Hypertens.*, vol. 10, no. 10 Pt 1, pp. 1175-1189, Oct. 1997.
- [204] R. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian, P. Laurent, B. Pannier, A. M. Brisac, R. Target, and B. I. Levy, "Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies," *Hypertension*, vol. 26, no. 3, pp. 485-490, Sep. 1995.
- [205] J. N. Cohn, S. Finkelstein, G. McVeigh, D. Morgan, L. LeMay, J. Robinson, and J. Mock, "Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease," *Hypertension*, vol. 26, no. 3, pp. 503-508, Sep. 1995.
- [206] D. A. McDonald, "Regional pulse-wave velocity in the arterial tree," *J Appl Physiol*, vol. 24, no. 1, pp. 73-78, Jan. 1968.
- [207] E. M. Urbina, R. P. Wadwa, C. Davis, B. M. Snively, L. M. Dolan, S. R. Daniels, R. F. Hamman, and D. Dabelea, "Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study," *J. Pediatr.*, vol. 156, no. 5, pp. 731-737, 737.e1, May 2010.
- [208] E. L. Feldman, M. J. Stevens, P. K. Thomas, M. B. Brown, N. Canal, and D. A. Greene, "A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 17, no. 11, pp. 1281-1289, Nov. 1994.

- [209] P. J. Dyck, W. R. Sherman, L. M. Hallcher, F. J. Service, P. C. O'Brien, L. A. Grina, P. J. Palumbo, and C. J. Swanson, "Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry," *Ann. Neurol.*, vol. 8, no. 6, pp. 590-596, Dec. 1980.
- [210] L. Ba-Tin, P. Strike, and N. Tabet, "Diabetic peripheral microvascular complications: relationship to cognitive function," *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, vol. 2011, p. 723434, 2011.
- [211] G. J. Biessels, A. Kerssen, E. H. F. de Haan, and L. J. Kappelle, "Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care," *Prim Care Diabetes*, vol. 1, no. 4, pp. 187-193, Dec. 2007.
- [212] T. Brismar, L. Maurex, G. Cooray, L. Juntti-Berggren, P. Lindström, K. Ekberg, N. Adner, and S. Andersson, "Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 32, no. 8-10, pp. 1041-1051, Nov. 2007.
- [213] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician," *J Psychiatr Res*, vol. 12, no. 3, pp. 189-198, Nov. 1975.
- [214] M. F. Folstein, L. N. Robins, and J. E. Helzer, "The Mini-Mental State Examination," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 40, no. 7, p. 812, Jul. 1983.
- [215] P. Dziemidok, M. Makara-Studzińska, and M. J. Jarosz, "Diabetes and depression: a combination of civilization and life-style diseases is more than simple problem adding - literature review," *Ann Agric Environ Med*, vol. 18, no. 2, pp. 318-322, Dec. 2011.
- [216] D. J. Korczak, S. Pereira, K. Koulajian, A. Matejcek, and A. Giacca, "Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link," *Diabetologia*, vol. 54, no. 10, pp. 2483-2493, Oct. 2011.
- [217] A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, and J. Erbaugh, "An inventory for measuring depression," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 4, pp. 561-571, Jun. 1961.
- [218] A. S. Fauci, E. Braunwald, D. L. Kasper, S. L. Hausner, D. L. Longo, and J. Loscalzo, *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

- [219] G. M. Price, R. Uauy, E. Breeze, C. J. Bulpitt, and A. E. Fletcher, "Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 84, no. 2, pp. 449-460, Aug. 2006.
- [220] A. R. Khoshdel, A. Thakkestian, S. L. Carney, and J. Attia, "Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis," *J. Hypertens.*, vol. 24, no. 7, pp. 1231-1237, Jul. 2006.
- [221] P. J. Dyck, W. Bushek, E. M. Spring, J. L. Karnes, W. J. Litchy, P. C. O'Brien, and F. J. Service, "Vibratory and cooling detection thresholds compared with other tests in diagnosing and staging diabetic neuropathy," *Diabetes Care*, vol. 10, no. 4, pp. 432-440, Aug. 1987.
- [222] A. T. Beck, A. J. Rush, B. F. Shaw, and D. Emery, *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press, 1979.
- [223] J. E. Shaw, R. A. Sicree, and P. Z. Zimmet, "Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 87, no. 1, pp. 4-14, Jan. 2010.
- [224] N. C. Suder and D. K. Wukich, "Prevalence of diabetic neuropathy in patients undergoing foot and ankle surgery," *Foot Ankle Spec*, vol. 5, no. 2, pp. 97-101, Apr. 2012.
- [225] L. Kärvestedt, E. Mårtensson, V. Grill, S. Elofsson, G. von Wendt, A. Hamsten, and K. Brismar, "Peripheral sensory neuropathy associates with micro- or macroangiopathy: results from a population-based study of type 2 diabetic patients in Sweden," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 2, pp. 317-322, Feb. 2009.
- [226] G. Valk, P. Grootenhuys, J. T. M. Van Eijk, L. Bouter, and F. Bertelsmann, "Methods for assessing diabetic polyneuropathy: validity and reproducibility of the measurement of sensory symptom severity and nerve function tests," *Diabetes research and clinical practice*, vol. 47, no. 2, pp. 87-95, 2000.
- [227] R. Park, M. S. Wallace, and G. Schulteis, "Relative sensitivity to alfentanil and reliability of current perception threshold vs von Frey tactile stimulation and thermal sensory testing," *J. Peripher. Nerv. Syst.*, vol. 6, no. 4, pp. 232-240, Dec. 2001.

- [228] R. Rabkin, "Diabetic nephropathy," *Clin Cornerstone*, vol. 5, no. 2, pp. 1-11, 2003.
- [229] A. H. Alrawahi, S. G. A. Rizvi, D. Al-Riyami, and Z. Al-Anqoodi, "Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in omani type 2 diabetics in Al-dakhiliyah region," *Oman Med J*, vol. 27, no. 3, pp. 212-216, May 2012.
- [230] N. T. Raymond, L. Varadhan, D. R. Reynold, K. Bush, S. Sankaranarayanan, S. Bellary, A. H. Barnett, S. Kumar, and J. P. O'Hare, "Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 3, pp. 410-415, Mar. 2009.
- [231] J. H. Kempen, B. J. O'Colmain, M. C. Leske, S. M. Haffner, R. Klein, S. E. Moss, H. R. Taylor, and R. F. Hamman, "The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 122, no. 4, pp. 552-563, Apr. 2004.
- [232] M. S. Roy, R. Klein, B. J. O'Colmain, B. E. K. Klein, S. E. Moss, and J. H. Kempen, "The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 122, no. 4, pp. 546-551, Apr. 2004.
- [233] L. London, M. L. Thompson, W. Capper, and J. E. Myers, "Utility of vibration sense testing for use in developing countries: comparison of extinction time on the tuning fork to vibration thresholds on the Vibratron II," *Neurotoxicology*, vol. 21, no. 5, pp. 743-752, Oct. 2000.
- [234] J. C. Arezzo, H. H. Schaumburg, and C. Laudadio, "Thermal sensitivity tester. Device for quantitative assessment of thermal sense in diabetic neuropathy," *Diabetes*, vol. 35, no. 5, pp. 590-592, May 1986.
- [235] B. N. Conway, V. R. Aroda, J. D. Maynard, N. Matter, S. Fernandez, R. E. Ratner, and T. J. Orchard, "Skin intrinsic fluorescence correlates with autonomic and distal symmetrical polyneuropathy in individuals with type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 4, pp. 1000-1005, Apr. 2011.

- [236] "The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group," *Diabetes*, vol. 35, no. 5, pp. 530-545, May 1986.
- [237] L. B. Dahlin, V. Granberg, O. Rolandsson, I. Rosén, E. Dahlin, and G. Sundkvist, "Disturbed vibrotactile sense in finger pulps in patients with Type 1 diabetes--correlations with glycaemic level, clinical examination and electrophysiology," *Diabet. Med.*, vol. 28, no. 9, pp. 1045-1052, Sep. 2011.

12 SKOROWIDZ WYKRESÓW

- Wykres nr 1. Struktura płci grupy badanej i grupy kontrolnej.....62
- Wykres nr 2. Powikłania cukrzycy w grupie chorych na cukrzycę w momencie włączania do badania.....63
- Wykres nr 3. Palenie tytoniu w grupie badanych chorych.....65
- Wykres nr 4. Spożycie alkoholu w grupie badanych chorych.....65
- Wykres nr 5. Aktywność fizyczna w grupie badanych chorych.....66
- Wykres nr 6. Kontrola glikemii w ciągu ostatnich 3 miesięcy w oparciu o poziom HbA_{1C}.....72
- Wykres nr 7. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia wibracji w kończynie górnej u osób z grupy kontrolnej.....76
- Wykres nr 8. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia wibracji w kończynie dolnej u osób z grupy kontrolnej.....77
- Wykres nr 9. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia temperatury w kończynie górnej u osób z grupy kontrolnej.....78
- Wykres nr 10. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia temperatury w kończynie dolnej u osób z grupy kontrolnej.....79
- Wykres nr 11. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia wibracji w kończynie górnej u chorych na cukrzycę typu 1.....80
- Wykres nr 12. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia wibracji w kończynie dolnej u chorych na cukrzycę typu 1.....81
- Wykres nr 13. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia temperatury w kończynie górnej u osób chorych na cukrzycę typu 1.....82
- Wykres nr 14. Kategorie czynnościowe nerwów dla czucia temperatury w kończynie dolnej u osób chorych na cukrzycę typu 1.....83

- Wykres nr 15. Porównanie kategorii czynnościowych nerwów obwodowych pomiędzy grupą chorych na cukrzycę typu 1 a grupą kontrolną.....87

13 SKOROWIDZ TABEL

• Tabela nr 1. Schorzenia istotne w różnicowaniu neuropatii cukrzycowej.....	13
• Tabela nr 2. Klasyfikacja neuropatii cukrzycowej.....	14
• Tabela nr 3. Objawy neuropatii cukrzycowej.....	23
• Tabela nr 4. Cechy neuropatii autonomicznej.....	27
• Tabela nr 5. Elementy składowe procesu rozpoznawania i oceny neuropatii cukrzycowej.....	31
• Tabela nr 6. Ocena autonomicznej funkcji sercowo-naczyniowej – test Ewinga.....	37
• Tabela nr 7. Kryteria wyrównania cukrzycy.....	40
• Tabela nr 8. Kategoryzacja funkcji nerwów w oparciu o próg czucia wibracji w zależności od wieku badanych osób oraz ocenianego miejsca.....	53
• Tabela nr 9. Kategoryzacja funkcji nerwów w oparciu o najmniejszą bezbłędnie rozpoznawaną różnicę temperatur w zależności od wieku badanych osób oraz ocenianego miejsca.....	57
• Tabela nr 10. Dane demograficzne, antropometryczne i przebiegu cukrzycy osób z grupy badanej.....	66
• Tabela nr 11. Wartości charakteryzujące odczuwanie wibracji na wskazicielu i paluchu podczas kolejnych wizyt.....	68
• Tabela nr 12. Wartości określane w czasie powtarzanego testu różnicowania temperatury.....	70
• Tabela nr 13. Porównanie progów czucia wibracji i różnicy temperatury pomiędzy grupą chorych na cukrzycę typu 1 a grupą kontrolną.....	84
• Tabela nr 14. Zależność progu czucia wibracji na kończynie górnej i innych parametrów ocenianych u pacjentów.....	89
• Tabela nr 15. Zależność progu czucia wibracji na kończynie dolnej i innych parametrów ocenianych u pacjentów.....	90

- Tabela nr 16. Zależność progu czucia różnicy temperatury na kończynie górnej i innych parametrów ocenianych u pacjentów.....92
- Tabela nr 17. Zależność progu czucia różnicy temperatury na kończynie dolnej i innych parametrów ocenianych u pacjentów.....93
- Tabela nr 18. Zależność wieku i innych parametrów ocenianych u pacjentów.....94
- Tabela nr 19. Zależność wieku i wyniku ilościowego badania czucia dla grupy chorych na cukrzycę typu 1 i grupy kontrolnej łącznie.....95
- Tabela nr 20. Zależność czasu trwania cukrzycy i innych parametrów ocenianych u pacjentów.....96
- Tabela nr 21. Zależność stopnia wyrównania cukrzycy i innych parametrów ocenianych u pacjentów.....97
- Tabela nr 22. Zależność obecności powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy i innych parametrów ocenianych u pacjentów.....99
- Tabela nr 23. Wartości centyli wyznaczonych na podstawie progów czucia wibracji i różnicy temperatury w grupie chorych na cukrzycę.....100
- Tabela nr 24. Rozmieszczenie powikłań w przedziałach centylowych wyznaczonych na podstawie wartości progów czucia wibracji i różnicy temperatury - analizy pojedyncze.....101
- Tabela nr 25. Rozmieszczenie powikłań w przedziałach centylowych wyznaczonych na podstawie wartości progów czucia wibracji i różnicy temperatury – analizy podwójne.....103
- Tabela nr 26. Rozmieszczenie powikłań w przedziałach centylowych wyznaczonych na podstawie wartości progów czucia wibracji i różnicy temperatury – analizy potrójne i poczwórne.....104
- Tabela nr 27. Parametry porównywane pomiędzy podgrupami wyznaczonymi 90 centylem dla wartości wszystkich 4 progów czucia analizowanych łącznie (tabela nr 28) – wartości dla całej grupy chorych na cukrzycę.....105

- Tabela nr 28. Porównanie wybranych parametrów pomiędzy podgrupami
wyznaczonymi 90 centylem dla wartości wszystkich 4 progów czucia
analizowanych łącznie.....106

14 SKOROWIDZ RYCIN

- Rycina nr 1. Aparat do ilościowego badania czucia wibracji Vibratron.....50
- Rycina nr 2. Aparat do ilościowego badania czucia temperatury NTE-2
Thermal Sensitivity Tester.....54
- Rycina nr 3. Schemat oceny powtarzalności wyników ilościowego badania
czucia.....58
- Rycina nr 4. Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem
wieku.....62
- Rycina nr 5. Wynik analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów czucia
wibracji (wizyty 1-3) dla palucha i palca wskazującego (wartości w v.u.).....69
- Rycina nr 6. Wynik analizy wariancji dla powtarzanych pomiarów
odczuwania różnic temperatury (wizyty 1-3) dla palucha i palca wskazującego
(wartości w stopniach Celsjusza).....71
- Rycina nr 7. Porównanie progu czucia wibracji w kończynie dolnej pomiędzy
grupą pacjentów z cukrzycą a grupą kontrolną – wykres ramka-wąsy.....85
- Rycina nr 8. Porównanie progu czucia wibracji w kończynie dolnej pomiędzy
grupą pacjentów z cukrzycą a grupą kontrolną – wykres ramka-wąsy.....86

15 ANEKS

15.1 Załącznik nr 1 – Kwestionariusz wywiadu klinicznego i kontroli cukrzycy

Imię i nazwisko: _____ Wiek: _____ Data: _____
Data urodzenia: _____ Telefon: _____

FORMULARZ OBCIĄŻEŃ

1. Od ilu lat choruje Pani/Pan na cukrzycę? _____
2. W jakim wieku zachorowanie? _____
3. Ostatni wynik poziomu HbA_{1c} /data _____
4. Jednostki insuliny na dobę _____
5. Obecne powikłania cukrzycy:
 - a. Retinopatia ☐Tak ☐Nie _____
 - b. Nefropatia ☐Tak ☐Nie _____
 - c. Stopa cukrzycowa ☐Tak ☐Nie _____
 - d. Neuropatia ☐Tak ☐Nie _____
6. Dodatkowe obciążenia:
 - a. Nadciśnienie tętnicze ☐Tak ☐Nie _____
 - b. Choroby serca ☐Tak ☐Nie _____
 - c. Palenie tytoniu ☐Tak ☐Nie _____
 - d. Alkohol ☐Tak ☐Nie _____
7. Regularna aktywność fizyczna ☐Tak ☐Nie _____
8. Przyjmowanie leków ☐Tak ☐Nie _____

9. Wzrost: _____ Masa ciała: _____ BMI: _____

Podpis: _____

15.2 Załącznik nr 2 – Formularz Mini-Mental State Examination (MMSE)

KRÓTKA SKALA AKTYWNOŚCI POZNAWCZEJ					
Mini-Mental State Examination					
Imię i Nazwisko.....			wiek.....		
Wykształcenie.....		pracuje/emeryt		lewo-, praworęczność	
Orientacja					
Rok	Pora roku	Miesiąc	Data	Dzień	
☐	☐	☐	☐	☐	(1 punkt za każdą dobrą odpowiedź) [5] ☐
Kraj	Województwo	Miasto	Szpital	Piętro	
☐	☐	☐	☐	☐	(1 punkt za każdą dobrą odpowiedź) [5] ☐
Zapamiętywanie					
Powtórzyć 3 następujące słowa					
jabłko telefon rzeka					
☐	☐	☐	(1 punkt za każde słowo) [3] ☐		
Uwaga, Liczenie					
Odejmować od 100 po 7 tzn:					
93	86	79	72	65	
☐	☐	☐	☐	☐	(1 punkt za każdą dobrą odpowiedź) [5] ☐
Przypominanie					
Przypomnieć 3 zapamiętane wcześniej słowa					
jabłko telefon rzeka					
☐	☐	☐	(1 punkt za każde słowo) [3] ☐		
RAZEM:					
(maksimum 21 punktów)					
Test Językowy					
Nazwać pokazany przedmiot: długopis, zegarek					
					[2] ☐
(1 punkt za każdy przedmiot)					
Powtórzyć dokładnie zdanie: „ani tak, ani nie, ani ale”					
					[1] ☐
Wykonać zadanie po usłyszeniu całego polecenia:					
proszę wziąć papier do lewej ręki, złożyć go na połowę i położyć na podłodze					
					[3] ☐
(każdy człon polecenia 1 punkt)					
Przeczytać polecenie i wykonać je: „proszę zamknąć oczy”					
					[1] ☐
(1 punkt tylko wtedy, jeśli zaraz zamknie oczy)					
Napisać dowolne zdanie (na odwrocie formularza)					
					[1] ☐
(wymagany podmiot i orzeczenie, nie zwraca się uwagi na błędy ortograficzne)					
Proszę skopiować obrazek (na odwrocie formularza):					
					[1] ☐
(1 punkt jeśli każda figura ma 5 kątów i jeśli figury przecinają się)					
RAZEM:					
(maksimum 9 punktów)					
SUMA:					
(maksimum 30 punktów)					
.....					
data badania			podpis i pieczęć lekarza		

15.3 Załącznik nr 3 – Formularz Skali Depresji Becka (BDI)

A.	0.	Nie jestem smutny ani przygnębiony.	☐
	1.	Odczuwam często smutek, przygnębienie.	☐
	2.	Przeżywam stale smutek, przygnębienie i nie mogę uwolnić się od tych przeżyć.	☐
	3.	Jestem stale tak smutny i nieszczęśliwy, że jest to nie do wytrzymania.	☐
B.	0.	Nie przejmuję się zbyt przyszłością.	☐
	1.	Często martwię się o przyszłość.	☐
	2.	Obawiam się, że w przyszłości nic dobrego mnie nie czeka.	☐
	3.	Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni.	☐
C.	0.	Sądzę, że nie popełniam większych zaniedbań.	☐
	1.	Sądzę, że czynię więcej zaniedbań niż inni.	☐
	2.	Kiedy spoglądam na to co robiłem, widzę mnóstwo błędów i zaniedbań.	☐
	3.	Jestem zupełnie niewydolny i wszystko robię źle.	☐
D.	0.	To co robię sprawia mi przyjemność.	☐
	1.	Nie cieszy mnie to co robię.	☐
	2.	Nic mi teraz nie daje prawdziwego zadowolenia.	☐
	3.	Nie potrafię przeżywać zadowolenia i przyjemności i wszystko mnie nuży.	☐
E.	0.	Nie czuję się winnym ani wobec siebie, ani wobec innych.	☐
	1.	Dość często miewam wyrzuty sumienia.	☐
	2.	Często czuję, że zawiniłem.	☐
	3.	Stale czuję się winnym.	☐
F.	0.	Sądzę, że nie zasługuję na karę.	☐
	1.	Sądzę, że zasługuję na karę.	☐
	2.	Spodziewam się ukarania.	☐
	3.	Wiem, że jestem karany (lub ukarany).	☐
G.	0.	Jestem z siebie zadowolony.	☐
	1.	Nie jestem z siebie zadowolony.	☐
	2.	Czuję do siebie niechęć.	☐
	3.	Nienawidzę siebie.	☐
H.	0.	Nie czuję się gorszy od innych ludzi.	☐
	1.	Zarzucam sobie, że jestem nieudolny i popełniam błędy.	☐
	2.	Stale potępiam siebie za popełnione błędy.	☐
	3.	Winię siebie za wszystko zło, które istnieje.	☐
I.	0.	Nie myślę o odebraniu sobie życia.	☐
	1.	Myślę o samobójstwie - ale nie mógłbym tego dokonać.	☐
	2.	Pragnę odebrać sobie życie.	☐
	3.	Popełnię samobójstwo, jak będzie odpowiednia sposobność.	☐
J.	0.	Nie płaczę częściej niż zwykle.	☐
	1.	Płaczę częściej niż dawniej.	☐
	2.	Ciągle chce mi się płakać.	☐
	3.	Chciałbym płakać, lecz nie jestem w stanie.	☐
K.	0.	Nie jestem bardziej podenerwowany niż dawniej.	☐
	1.	Jestem bardziej nerwowy i przykry niż dawniej.	☐
	2.	Jestem stale zdenerwowany lub rozdrażniony.	☐
	3.	Wszystko co dawniej mnie drażniło, stało się obojętne.	☐

L.	0.	Ludzie interesują mnie jak dawniej.	☐
	1.	Interesuję się ludźmi mniej niż dawniej.	☐
	2.	Utraciłem większość zainteresowań innymi ludźmi.	☐
	3.	Utraciłem wszelkie zainteresowania innymi ludźmi.	☐
M.	0.	Decyzję podejmuję łatwo, tak jak dawniej.	☐
	1.	Częściej niż kiedyś odwlekam podjęcie decyzji.	☐
	2.	Mam dużo trudności z podjęciem decyzji.	☐
	3.	Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji.	☐
N.	0.	Sądzę, że wyglądam nie gorzej niż dawniej.	☐
	1.	Martwię się tym, że wyglądam staro i nie atrakcyjnie.	☐
	2.	Czuję, że wyglądam coraz gorzej.	☐
	3.	Jestem przekonany, że wyglądam okropnie i odpychająco.	☐
O.	0.	Mogę pracować jak dawniej.	☐
	1.	Z trudem rozpoczynam każdą czynność.	☐
	2.	Z wielkim wysiłkiem zmuszam się do zrobienia czegokolwiek.	☐
	3.	Nie jestem w stanie nic robić.	☐
P.	0.	Sypiam dobrze, jak zwykle.	☐
	1.	Sypiam gorzej niż dawniej.	☐
	2.	Rano budzę się 1-2 godzin za wcześnie i trudno jest mi ponownie usnąć.	☐
	3.	Budzę się kilka godzin za wcześnie i nie mogę usnąć.	☐
Q.	0.	Nie męczę się bardziej niż dawniej.	☐
	1.	Męczę się znacznie łatwiej niż poprzednio.	☐
	2.	Męczę się wszystkim co robię.	☐
	3.	Jestem zbyt zmęczony, aby cokolwiek robić.	☐
R.	0.	Mam apetyt nie gorszy niż dawniej.	☐
	1.	Mam trochę gorszy apetyt.	☐
	2.	Apetyt mam wyraźnie gorszy.	☐
	3.	Nie mam w ogóle apetytu.	☐
S.	0.	Nie tracę na wadze ciała (w okresie ostatniego miesiąca).	☐
	1.	Straciłem na wadze więcej niż 2 kg.	☐
	2.	Straciłem na wadze więcej niż 4 kg.	☐
	3.	Straciłem na wadze więcej niż 6 kg.	☐
		Jadam specjalnie mniej, aby stracić na wadze:	☐
	1.	tak,	☐
	2.	nie.	☐
T.	0.	Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż zawsze.	☐
	1.	Martwię się swoimi dolegliwościami, mam rozstrój żołądka, zaparcie, bóle.	☐
	2.	Stan mego zdrowia bardzo mnie martwi, często o tym myślę.	☐
	3.	Tak bardzo martwię się o swoje zdrowie, że nie mogę o niczym innym myśleć.	☐
U.	0.	Moje zainteresowania seksualne nie uległy zmianom.	☐
	1.	Jestem mniej zainteresowany sprawami płci (seksu).	☐
	2.	Problemy płciowe wyraźnie mnie interesują.	☐
	3.	Utraciłem wszelkie zainteresowania sprawami seksu.	☐
		SUMA	

15.4 Załącznik nr 4 – Formularz *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)*

Imię i nazwisko: _____

Data: _____

MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

A. Wywiad (wypełnia osoba z cukrzycą)

Proszę odpowiedzieć na poniższe pytania dotyczące odczuć dotyczących nóg i stóp. Odpowiedzi powinny opierać się na tym, jak najczęściej się Państwo czują. Dziękuję bardzo za wypełnienie ankiety.

- | | |
|---|---|
| 1. Czy Pani/Pana nogi i/ lub stopy są zdrętwiałe? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 2. Czy występuje u Pani/Pana piekący ból w nogach i/lub stopach? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 3. Czy Pani/Pana stopy są nadwrażliwe na dotyk? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 4. Czy występują u Pani/Pana skurcze mięśni nóg i/lub stóp? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 5. Czy zdarza się Pani/Panu uczucie kłucia w nogach i/lub stopach? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 6. Czy sprawia to Pani/Panu ból, gdy pościel dotyka skóry? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 7. Czy podczas wchodzenia do wanny lub kabiny prysznicowej jest Pani/Pan w stanie odróżnić ciepłą wodę od zimnej? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 8. Czy kiedykolwiek miała/miał Pani/Pan otwartą ranę na stopie? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 9. Czy Pani/Pana lekarz kiedykolwiek stwierdził, że ma Pani/Pan neuropatię cukrzycową? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 10. Czy odczuwa Pani/Pan ogólne osłabienie przez większość czasu? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 11. Czy objawy występujące u Pani/Pana są bardziej dokuczliwe w nocy? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 12. Czy bolą Panią/Pana nogi podczas chodzenia? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 13. Czy podczas chodzenia czuje Pani/Pan prawidłowo własne stopy? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 14. Czy skóra na Pani/Pana nogach pęka z powodu suchości? | ☐ Tak ☐ Nie |
| 15. Czy kiedykolwiek przeprowadzono u Pani/Pana amputację? | ☐ Tak ☐ Nie |

Suma: _____

B. Badanie fizykalne (wypełnia lekarz)

1. Wygląd stóp

Prawa		Lewa	
a. Prawidłowy	☐ 0 Tak ☐ 1 Nie	Prawidłowy	☐ 0 Tak ☐ 1
Nie			

b. Jeśli nie, proszę zaznaczyć odchylenia:

Deformacje	☐
Sucha skóra, modzel	☐
Zakażenie	☐
Pęknięcie skóry	☐
Inne	☐
proszę określić: _____	

Deformacje	☐
Sucha skóra, modzel	☐
Zakażenie	☐
Pęknięcie skóry	☐
Inne	☐
proszę określić: _____	

	Prawa		Lewa	
	Nieobecne	Obecne	Nieobecne	Obecne
2. Owrzodzenie	☐ 0	☐ 1	☐ 0	☐ 1

3. Odruchy skokowe

	Obecne	Po wzmocnieniu	Zniesione		Obecne	Po wzmocnieniu	Zniesione
	☐ 0	☐ 0,5	☐ 1		☐ 0	☐ 0,5	☐ 1

4. Czucie wibracji na paluchu stopy

	Prawidłowe	Osłabione	Brak		Prawidłowe	Osłabione	Brak
	☐ 0	☐ 0,5	☐ 1		☐ 0	☐ 0,5	☐ 1

5. Monofilament

	Prawidłowe	Osłabione	Brak		Prawidłowe	Osłabione	Brak
	☐ 0	☐ 0,5	☐ 1		☐ 0	☐ 0,5	☐ 1

Podpis: _____

Wynik: _____ / 10 pkt.

15.5 Załącznik nr 5 – Formularz *Neurological Symptoms Score (NSS)* i *Neurological Disability Score (NDS)*

Karta badania neurologicznego wykonał dnia

WYWIAD :

I Oslabienie mięśni: 1 pkt. - obecność objawu

A: opuszka

okoruchowe	mimiczne	języka	gardło/przetyk
☐	☐	☐	☐

B: kończyny

obwód k. górnej/ramię	dłoń	pośladki/uda	nogi
☐	☐	☐	☐

II Zaburzenia czucia: 1 pkt. - obecność objawu

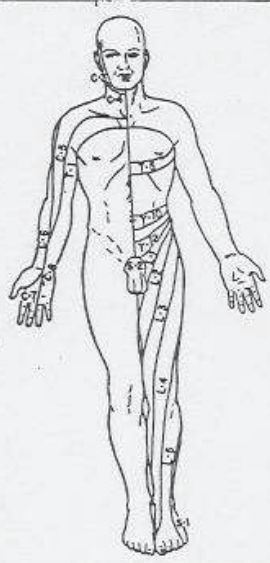
A: objawy ubytkowe

astereognozja języka	astereognozja dłoni	niepewność chodu
☐	☐	☐

B: objawy podrażnieniowe

drewnienia, znieczulenie, mrowienie	☐ Dz/N
-------------------------------------	-------------------------------

0 _____ 10



ból, palenie, kłucie, przeczulica	☐ Dz/N
-----------------------------------	-------------------------------

0 _____ 10

III Objawy autonomiczne: 1 pkt - obecność objaw

Omdlenia ortostatyczne	impotencja	nietrzymanie moczu	biegunka nocna
☐	☐	☐	☐

2. BADANIE NEUROLOGICZNE:

Nerwy czaszkowe	P	L	Oslabienie mięśni	P	L	Odruchy	P	L	Czucie	P	L
o. Agryll-Robertsona			Oddechowe			Biceps			Palec wskazujący		
Nerw III			Odwiedzenie barku			Triceps			Dotyku		
Nerw VI			Biceps			Promieniowy			Kłucie		
Nerw VII			Brachioradialis			Czwórgłowy			Wibracja		
Podniebienie			Prostowniki łokcia			Skokowy			Ułożenia		
Język			Prostow. nadgarstka						Różnic. dotyku mm		
			Zginacze nadgarstka						Ataxia tylnosznur		
			Prostown. Palców						Paluch		
			Zginacze palców						Dotyku		
			mm. wewn. Dłoni						Kłucie		
			Iliopsoas						Wibracja		
			mm. pośladkowe						Ułożenia		
			Zginacze kolana						Różnic. Dotyku mm		
			Czwórgłowy uda						Ataxia tylnosznur		
			Zginacz. stopy pod.								
			Zginacz. Stopy grzb.								
RAZEM											

SUMA=

0 brak deficytu , 1 niewielki deficyt, 2 średni deficyt 3 duży deficyt 4 brak funkcji

15.6 Załącznik nr 6 – Formularz „Świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu”

Informacja dla pacjenta na temat badania:

Użyteczność oceny czucia wibracji i temperatury w diagnostyce powikłań neuropatycznych u chorych na cukrzycę typu 1.

Przeprowadzane badanie ma na celu określenie progu odczuwania wibracji i temperatury w sposób ilościowy za pomocą specjalnej aparatury do tego przeznaczonej. Odczuwanie wibracji i temperatury jest możliwe dzięki specjalnym receptorom umieszczonym w skórze, które przekazują impulsy poprzez drogi nerwowe do mózgu. Uszkodzenie dróg przewodzących te impulsy prowadzi do osłabienia, a w skrajnych przypadkach do zniesienia czucia wibracji i temperatury. Tego typu uszkodzenia mogą powstać w przebiegu różnych stanów patologicznych, takich jak: cukrzyca, nadużywanie alkoholu, zatrucie substancjami toksycznymi, niedobór składników pożywienia. W stadium początkowym zmiany obejmują swoim zasięgiem stopy, a w okresie późniejszym także ręce. Zaburzenia czucia wibracji i temperatury są czułym wykładnikiem zmian patologicznych w nerwach. Ich wykrycie umożliwia wdrożenie działań zapobiegających ich postępowi i powstawaniu takich powikłań, jak owrzodzenia czy oparzenia.

Ilościowe badanie czucia wibracji i temperatury zostanie przeprowadzone w Pracowni Fizjologii Klinicznej Katedry i Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii przy użyciu aparatury amerykańskiej firmy Physitemp. Badanie to jest całkowicie nieinwazyjne i niebolesne. W trakcie badania należy dotykać końcówek aparatów i określać, która z nich wibruje (przy badaniu czucia wibracji) lub która z nich jest zimniejsza (przy badaniu czucia temperatury). Dodatkowo zostanie przeprowadzone badanie szybkości fali tętna (PWV), które też jest nieinwazyjne i niebolesne- głowice aparatu przykładają się na skórę na szyi oraz w okolicy pachwiny a aparat dokonuje pomiaru szybkości rozchodzenia się fali tętna w przebiegających tam tętnicach. Kolejny etap badania odbędzie się w Klinice Neurologii Dorosłych, gdzie zostanie przeprowadzone kliniczne badanie neurologiczne, oceniające funkcję układu nerwowego. To badanie także jest nieinwazyjne i nieszkodliwe. Wszystkie etapy trwają około 60 minut.

Uzyskane wyniki zostaną wykorzystane do celów naukowych i mogą się przyczynić do poprawy opieki nad chorymi na cukrzycę. Dane osobowe pozostaną w gestii zespołu badającego i nie zostaną ujawnione w publikacjach ani przekazane osobom trzecim. Udział w badaniu jest całkowicie dobrowolny. Niniejsza zgoda może być unieważniona na prośbę osoby badanej w każdym momencie trwania badania, bez dodatkowych konsekwencji.

Formularz świadomej zgody pacjenta

Otrzymałem informację dla pacjenta dotyczącą badania „Użyteczność oceny czucia wibracji i temperatury w diagnostyce powikłań neuropatycznych u chorych na cukrzycę typu 1” i zapoznałem się z nią. Przedstawiono mi cel oraz protokół badania. Miałem możliwość zadawania pytań i uzyskania dodatkowych wyjaśnień.

Wyrażam zgodę na udział w badaniu

Data: _____

Imię i nazwisko pacjenta: _____

Podpis pacjenta: _____

Podpis i pieczęć lekarza: _____

15.7 Załącznik nr 7 – Informacje dla pacjenta dotyczące ilościowego badania czucia wibracji

BADANIE CZUCIA WIBRACJI INFORMACJE DLA OSOBY BADANEJ

Cel badania

Przeprowadzane badanie ma na celu określenie zdolności do czucia wibracji. Czucie wibracji możliwe jest dzięki specjalnym receptorom umieszczonym w skórze. Impulsy przez nie odbierane są przewodzone drogami nerwowymi do mózgu, który je interpretuje. Zaburzenia przewodzenia tych impulsów mogą doprowadzić do osłabienia lub w skrajnych przypadkach do braku zdolności czucia wibracji. Jest to czuły wskaźnik zmian w nerwach. Osłabieniu czucia wibracji towarzyszy często także zaburzenie czucia dotyku i temperatury. Zmiany takie mogą powstać w wyniku różnych chorób, między innymi cukrzycy, nadużywania alkoholu czy działania substancji toksycznych i są nazywane neuropatią. Zaburzenia te najczęściej w początkowym okresie umiejscawiają się na dłoniach i stopach, przyjmując swoim zasięgiem kształt rękawiczek i skarpetek.

Wczesne wykrycie rozpoczynającego się uszkodzenia umożliwia wcześniejsze zastosowanie leczenia, co spowalnia lub powstrzymuje postępowanie choroby oraz zapobiega powstawaniu poważnych powikłań takich jak owrzodzenia stóp czy oparzenia.

Przebieg badania

Badanie jest przeprowadzane na specjalnym aparacie, który umożliwia ocenę zdolności czucia wibracji. Posiada on dwie wibrujące końcówki, na których możliwe jest ustawienie różnej intensywności wibracji. Przeprowadzający badanie włącza wibrację z różną intensywnością, by ocenić, czy osoba badana jest w stanie ją wykryć. Analiza otrzymanych wyników pozwala na określenie stanu czynnościowego drogi nerwowej przewodzącej czucie wibracji.

Po przyjsciu na badanie należy odczekać około 10 minut zanim się je rozpocznie, żeby zaadaptować się do temperatury pomieszczenia. Badane kończyny nie powinny być wyziębione – gdy tak się zdarzy, należy je ogrzać przed badaniem, np. poprzez umycie w ciepłej wodzie. W czasie oczekiwania na rozpoczęcie badania należy się zapoznać z aparatem do niego używanym. Osoba badająca zaprezentuje w tym czasie kilka przykładowych bodźców, podobnych do tych, które będzie trzeba wykrywać we właściwym badaniu. Standardowo badane jest czucie wibracji na paluchu oraz na palcu wskazującym po tej samej stronie. Podczas badania, po sygnale danym przez badającego, należy nacisnąć badanym palcem po kolei na obie końcówki, po czym określić, która z nich wibruje. Dotyk powinien trwać około 1 sekundy i nie powinien być zbyt silny (nie

powinien wywołać zblednięcia płytki paznokciowej) . W czasie każdej próby można dotknąć końcówek tylko raz. Za każdym razem tylko jedna z końcówek będzie wibrować- nigdy nie będą wibrować obie. Każdorazowo trzeba wskazać wibrującą końcówkę- nie wolno odpowiadać „nie wiem”. Gdy nie można jednoznacznie określić, która końcówka wibruje, należy wskazać tę, która wydaje się wibrować lub w ostateczności postarać się zgadnąć. W miarę badania wykrywanie wibracji będzie stawało się coraz trudniejsze.

15.8 Załącznik nr 8 – Informacje dla pacjenta dotyczące ilościowego badania czucia temperatury

BADANIE ODCZUWANIA RÓŻNIC TEMPERATURY INFORMACJE DLA OSOBY BADANEJ

Cel badania

Przeprowadzane badanie ma na celu określenie zdolności do odczuwania różnic temperatury. Odczuwanie temperatury oraz jej różnic możliwe jest dzięki specjalnym receptorom umieszczonym w skórze. Impulsy przez nie odbierane są przewodzone drogami nerwowymi do mózgu, który je interpretuje. Zaburzenia przewodzenia tych impulsów mogą doprowadzić do osłabienia zdolności różnicowania temperatury lub w skrajnych przypadkach do braku odczuwania temperatury. Zmiany takie mogą powstać w wyniku różnych chorób, między innymi cukrzycy, nadużywania alkoholu czy działania substancji toksycznych i są nazywane neuropatią. Zaburzenia te najczęściej w początkowym okresie umiejscawiają się na dłoniach i stopach, przyjmując swoim zasięgiem kształt rękawiczek i skarpetek.

Wczesne wykrycie rozpoczynającego się uszkodzenia umożliwia wcześniejsze zastosowanie leczenia, co spowalnia lub powstrzymuje postępowanie choroby oraz zapobiega powstawaniu poważnych powikłań takich jak owrzodzenia stóp czy oparzenia.

Przebieg badania

Badanie jest przeprowadzane na specjalnym aparacie, który umożliwia ocenę zdolności różnicowania temperatury. Posiada on dwie końcówki z metalowymi płytkami, na których możliwa jest regulacja temperatury. Przeprowadzający badanie ustawia odpowiednie różnice temperatury między płytkami, by ocenić, czy osoba badana jest w stanie je wykryć. Analiza otrzymanych wyników pozwala na określenie stanu czynnościowego drogi nerwowej przewodzącej bodźce termiczne.

Po przyjsciu na badanie należy odczekać około 10 minut zanim się je rozpocznie, żeby zaadaptować się do temperatury pomieszczenia. Badane kończyny nie powinny być wyziębione- gdy tak się zdarzy, należy je ogrzać przed badaniem, np. poprzez umycie w ciepłej wodzie. W czasie oczekiwania na rozpoczęcie badania należy się zapoznać z aparatem do niego używanym. Osoba badająca zaprezentuje w tym czasie kilka przykładowych bodźców, podobnych do tych, które będzie trzeba wykrywać we właściwym badaniu. Standardowo badane jest czucie temperatury na paluchu oraz na palcu wskazującym po tej samej stronie. Podczas badania, po

sygnale danym przez badającego, należy nacisnąć badanym palcem po kolei na obie płytki, po czym określić, która z nich jest zimniejsza. Dotyk powinien trwać około 1 sekundy i wywołać zblednięcie płytki paznokciowej. W czasie każdej próby można dotknąć płytek tylko raz. Za każdym razem jedna z płytek będzie zimniejsza- płytki nigdy nie będą miały tej samej temperatury. Każdorazowo trzeba wskazać zimniejszą płytkę- nie wolno odpowiadać „nie wiem”. Gdy nie można jednoznacznie określić, która płytka jest zimniejsza, należy wskazać tę, która wydaje się zimniejsza lub w ostateczności postarać się zgadnąć. W miarę badania odróżnianie będzie się stawało coraz trudniejsze lub coraz łatwiejsze.

15.9 Załącznik nr 9 – Formularz ilościowego badania czucia wibracji

PROTOKÓŁ BADANIA PROGU ODCZUWANIA WIBRACJI

Data badania.....

Nr badania.....

Nazwisko.....

Imię.....

Data urodzenia.....

Wiek.....

Badana lokalizacja:		Palec wskazujący / Paluch					Strona		P / L					
Dane z badania- zakreślić prawidłowy wybór, przekreślić nieprawidłowy														
Jednostki	Wibrująca końcówka													
.	B	A	A	A	B	A	B	A	A	A	B	A	B	A
.	B	A	A	B	A	A	B	B	B	A	A	B	A	B
.	A	A	A	A	B	A	B	B	A	A	B	B	B	A
.	A	B	A	B	A	B	B	B	A	A	B	A	A	B
.	A	A	B	B	B	A	A	B	A	A	A	B	B	A
.	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A
.	A	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B	B	B
.	B	B	A	B	B	A	B	B	B	A	A	B	A	B
.	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B	A	B	B	B
.	B	A	B	B	B	A	A	A	A	B	A	B	A	A
.	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	A	A	B	A
.	B	B	A	B	B	A	A	B	B	A	A	B	B	A
.	A	B	B	B	B	A	A	A	A	B	B	B	A	A
.	B	B	B	A	B	A	A	A	B	A	A	B	B	B
.	B	A	A	A	A	B	A	A	A	B	A	A	A	B
.	A	A	B	B	B	B	A	A	B	A	B	A	B	B
.	B	B	A	B	A	B	A	A	B	A	B	A	B	A
.	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	A	B	A	B
.	B	A	B	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	B
.	A	A	A	B	B	B	B	A	A	B	A	B	B	A
.	A	B	A	A	A	B	B	B	A	A	A	B	B	A
.	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	B
.	B	B	A	A	B	A	B	B	A	B	A	A	A	A
.	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B
.	B	B	A	B	B	A	A	A	A	B	A	B	B	B

5 błędnych

1. __.

2. __.

3. __.

4. __.

5. __.

5 najniższych prawidłowych

1. __.

2. __.

3. __.

4. __.

5. __.

Suma 8 wyników

(bez najwyższego i najniższego)

__-__.

Próg odczuwania wibracji

(średnia z 8 wyników)

__-__.

15.10 Załącznik nr 10 – Formularz ilościowego badania czucia temperatury

PROTOKÓŁ BADANIA

OCENA ODCZUWANIA RÓŻNIC TEMPERATURY

Data badania.....

Badanie nr

Nazwisko.....

Imię.....

Data urodzenia

Lokalizacja (PW / P)	Płytki zimniejsza *	Różnica temperatur	Wybór
			Prawidłowy / Nieprawidłowy
	A		
	A		
	B		
	A		
	B		
	B		
	A		
	B		
	A		
	A		
	A		
	B		
	B		
	B		
	A		
	B		
	B		
	B		

* - przykładowa sekwencja określona na podstawie listy randomizacyjnej

Lista randomizacyjna:

AABA BBAB AAAB BBAB BBBA BBAB BAAB BAAB ABAA BAAA BBBA BBAA AAAB ABBA ABAA
BAAB ABAA ABAB AAAB BBAA AABA ABBA BABB BAAB