

**КОМБИНИРАН ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕН МЕТОД ЗА РАННА ДИАГНОСТИКА
НА ФУНКЦИОНАЛНИ ПРОМЕНИ В ЗРИТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР
ПРИ БОЛНИ С НОВООТКРИТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ**

*Е. Мермеклиева¹, С. Черникова², Г. Грозеева³, М. Томова³, Д. Солаков⁴, Л. Хараланов⁴, Цв. Танкова³,
Л. Тодорова⁵, В. Дамянов⁶ и Р. Асенова⁷*

¹Клиника по офталмология, УМБАЛ „Александровска“ – София

²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“ – София

³Клиника по диабетология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ – София

⁴Клиника по неврология, НКБ – София

⁵Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН – София

⁶ДКЦ 8 – София

⁷Катедра "Урология и обща медицина", МУ – Пловдив

**COMBINED ELECTROPHYSIOLOGICAL METHOD FOR EARLY DIAGNOSTICS
OF FUNCTIONAL CHANGES IN THE OPTICAL ANALYZER IN HUMAN
WITH NEWLY-DIAGNOSED DIABETES MELLITUS**

*E. Mermeklieva¹, S. Cherninkova², G. Grozeva³, M. Tomova³, D. Solakov⁴, L. Haralanov⁴, Ts. Tankova³,
L. Todorova⁵, V. Damianov⁶ and R. Asenova⁷*

¹Clinic of Ophthalmology, University Hospital "Aleksandrovska" – Sofia

²Clinic of Neurology, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

³Clinic of Diabetology, USHATE "Ac. Ivan Penchev" – Sofia

⁴Clinic of Neurology, NHH – Sofia

⁵Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, BAS

⁶DCC 8 – Sofia

⁷Dept of Urology and General Medicine, Medical University – Plovdiv

Резюме. Целта на проучването е да се изследва обективно функцията на зрителния анализатор чрез симултанно извършване на патерни електроретинография (ПЕРГ) и зрителни предизвикани потенциали (ПЗЕП) при болни с новооткрит захарен диабет (ЗД). Изследван е контингент от 81 души, 162 очи, от които 47 здрави лица (контроли) – 94 очи. Пациентите със ЗД са 34 – 68 очи. Извършени са едновременно два вида обективни електрофизиологични (ЕФ) изследвания – ПЕРГ и бинокулярни ПЗЕП. Основните показатели, които са отчетени при анализа на резултатите, са латентни времена, амплитуди и амплитудни съотношения, отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми. При сравнителния анализ на стойностите на компонентите на двете ЕФ изследвания между болни с новооткрит ЗД и контроли се установиха значителни различия. При ПЕРГ двете групи статистически се различават по амплитудите на компонент P50 – пониски са при диабетиците. ПЗЕП са със статически значимо удължени латентности на всички компоненти, с изключение на компонент N145, при групата на диабетиците. ЕФ изследвания биха могли да се използват като ранен обективен метод за настъпили изменения във функцията на зрителния анализатор (ЗА) като усложнение на ЗД, както и за проследяване на промените в

динамика, тъй като са неинвазивни, безредни, по-бързи, повторяеми и обективни, по-евтини в сравнение с флуоресцеиновата ангиография (ФА), оптичната кохерентна томография (ОСТ) и ангио-ОСТ.

Ключови думи: патерн електроретинография, зрителни евокирани потенциали, захарен диабет

Abstract. The aim of the study is to explore objectively the function of the visual analyzer by simultaneously performing pattern electroretinography (PERG) and visual evoked potentials (PVEPs) in patients with newly-diagnosed diabetes mellitus (DM). A group of 81 people, 162 eyes, of whom 47 healthy controls – 94 eyes, were studied. Patients with DM are 34-68 eyes. Two types of objective electrophysiological (EF) methods were performed – PERG and binocular PVEPs. The main indicators that are taken into account in the analysis of the results are the latency, amplitudes and amplitude ratios, reflecting the configuration of the waveforms. The comparative analysis of the components of the two EF studies between patients with newly-diagnosed DM and controls revealed significant differences. In PERG, the two groups statistically differ in P50 amplitude, lower in diabetics. PVEPs have statically significant prolonged latencies of all components except N145 in the diabetic group. EF studies could be used as an objective method for registration of early changes in the visual analyzer function as a complication of DM. Also, to monitor changes in dynamics as they are non-invasive, harmless, faster, and cheaper than fluorescein angiography (FA), OCT and angi-OCT.

Key words: pattern electroretinography, visual evoked potentials, diabetes mellitus

ВЪВЕДЕНИЕ

Според последното определение на Международния експертен комитет захарният диабет (ЗД) е група метаболитни заболявания, характеризиращи се с хипергликемия, която е резултат на нарушена инсулинова секреция, нарушено инсулиново действие или на двете заедно [12].

Според СЗО към 2000 г. най-малко 171 млн. души по света (2,8% от цялото население) страдат от ЗД. Към днешна дата приблизително 366 млн. души по света имат диабет и се очаква този брой да се увеличава, като през 2030 г. броят им ще достигне 522 млн. Заболяването се среща както в развитите, така и в развиващите се страни. Налице е пандемия от ЗД [1].

Симптомите на ЗД обикновено се появяват едва когато нивата на кръвната захар станат извънредно високи или започнат проявите на усложнения [9]. Според United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 25% от пациентите с новооткрит диабет тип 2 имат ретинопатия, което показва, че болестта е започнала години преди поставянето на диагнозата [15]. При пациенти с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) разпространението на ретинопатията е 11-12% [14].

И докато острите усложнения на ЗД протичат драматично и не могат да бъдат пропуснати, то късните могат да доведат до сериозни последици, една от които е слепотата. У нас е прието за засягане на зрението от ЗД да говорим тогава, когато установим офталмоскопски или ангиофлуорографски видими промени в очните дъна – т. нар. диабетна ретинопатия (ДР). Тя е проява на микроангиопатия. Но ако

погледнем функционално, ретината е васкуларизирана невронална тъкан. Освен това за възприемане на зрителен образ е необходимо правилно функциониране на целия зрителен път до мозъчната кора. Това е и основанието съвременното схващане за ретинопатията да включва ретинална невродегенерация и микроваскуларни усложнения [3].

Развитието на медицинската наука и технологиите води до внедряването на нови, все по-усъвършенствани методи за ранна диагностика на заболяванията. Това от своя страна дава възможност за своевременно започване на лечение и профилактика на усложненията. Много проучвания доказват ролята на електрофизиологичните (ЕФ) методи за ранното откриване и проследяване в динамика на функционалните промени в зрителния анализатор (ЗА) при диабетно болни. За обективно изследване на функцията на ЗА се използват електроретинографията (ЕРГ) и зрителните евокирани потенциали (ЗЕП). ЕРГ се използва за диагностика и проследяване на редица заболявания на ретината, а ЗЕП зависят от функционалната цялост на целия зрителен път от ретината, през очния нерв, зрителния тракт, оптичната радиация до зрителната кора [8].

Цел

Целта на нашето проучване е да се изследва обективно функцията на зрителния анализатор чрез симултанни патерни електроретинография (ПЕРГ) и зрителни предизвикани потенциали (ПЗЕП) при болни с новооткрит ЗД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За целите на проучването е изследван контингент от 81 човека, 162 очи, от които 47 здрави лица (контроли) – 94 очи. Пациентите със ЗД са 34 – 68 очи.

Контроли за ЕФ изследвания са здрави индивиди с нормална зрителна острота и без известно очно или неврологично, както и друго общо заболяване. Контролната група е със средна възраст $38,57 \pm 12,37$ г. От тях 21 (44,7%) са мъже и 26 (55,3%) – жени. Включването в изследването става след подписване на информирано съгласие. Групата с новооткрит ЗД се състои от 34 души със средна възраст $41,56 \pm 13,96$ г. От тях 14 (41,2%) са мъже и 20 (58,8%) – жени. В групата 18 болни са със ЗД тип 1 и 16 – с тип 2 ЗД. За новооткрит приемаме ЗД, диагностициран през последната една година. Всички диабетици са без видими данни за ДР.

Болните са изследвани клинично чрез пълен офталмологичен преглед, електрофизиологично чрез ПЕРГ и ПЗЕП и лабораторно (стойност на кръвна захар, HgA1c, холестерол, триглицериди).

Включващи критерии: Пациенти с новооткрит ЗД тип 1 и тип 2 без ДР, с нормална зрителна острота, със или без рискови фактори и усложнения на диабета.

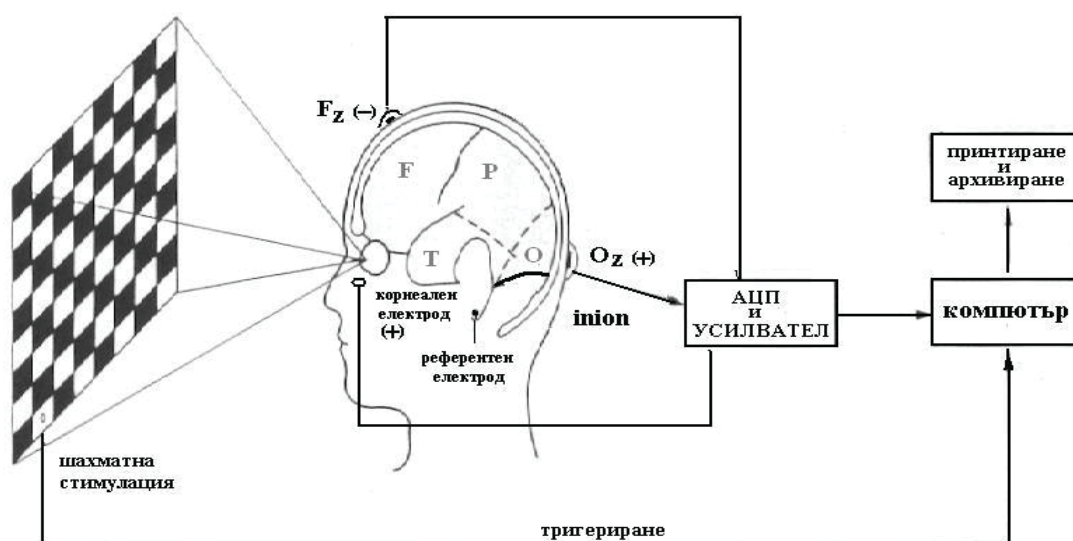
Исключващи критерии са: Наличие на глаукома, сенилна макулна дегенерация, напреднала катаракта, съдови заболявания на очите, прекаран неврит на зрителния нерв, амблиопия, множествена склероза, паркинсонова болест, епилепсия, деменция, мозъчни туморни заболявания.

МЕТОДИКА НА ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Всички изследвания на ПЕРГ и ПЗЕП са извършени в специално оборудвана електрофизиологична лаборатория (затъмнена и звуково изолирана). За изследванията е използван стандартизиран четириканален апарат „Neuro-MEP 4“ на фирмата Neurosoft. Изследванията са извършени с триканален монтаж с апаратни настройки, съобразени с последните публикувани стандарти на ISCEV за ПЕРГ от 2013 г. и ПЗЕП от 2010 г. [5, 10]. Основните показатели, които са отчетени при анализа на ПЕРГ и ПЗЕП в настоящата работа, са латентни времена, амплитуди и амплитудни съотношения, отразяващи се на конфигурацията на вълновите форми.

Пациентите са седнали удобно, с глава, поставена да лежи спокойно на подбрадник, на разстояние от монитора 100 см.

Използвали сме класически катоден стимулатор с реверзибилен шахматен модел от черно към бяло и обратно, с равен брой черни и бели квадрати, с ширина на отделния шахмат от 1° при стимулиращо поле от 30° – за парацентрална стимулация, и 0.25° при стимулиращо поле от 15° – за централна стимулация. При наличие на рефракционна аномалия пациентите са изследвани с нужната корекция за това разстояние. Изследването се прави при мезопични условия, еднакви при изследване на всички пациенти, без мидриаза (фиг. 1).



Фиг. 1. Блок-схема на методите на стимулация, отвеждане и усредняване

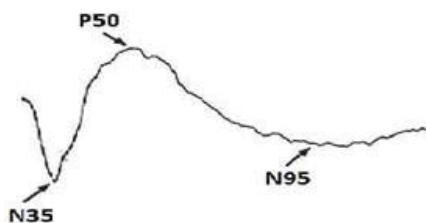
МЕТОДИКА НА ТРАНЗИТОРНИ РЕВЕРЗИБИЛНИ ПЕРГ

Изследването е бинокулярно. Активният електрод е поставен в контакт с булба, след локална топикална анестезия. Референтният електрод е поставен на ухото, а заземяващият – на дясната китка. Генерираният сигнал преминава през стандартизиран усилвател, дигитализира се и се записва. Направени са най-малко два записа от всеки стимул, за да се потвърди репродуктивността на получените криви (фиг. 1). При анализ на резултатите са отчитани латентните времена на N35 и P50 и N95, амплитудите и амплитудните им съотношения (фиг. 2).

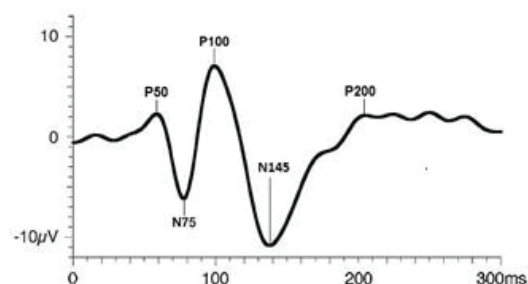
МЕТОДИКА НА РЕВЕРЗИБИЛНИ ПЗЕП

Изследването на ПЗЕП се извършва бинокулярно, едновременно при извършването на ПЕРГ, при същите апаратни настройки, като се използва един канал за отвеждане на ПЗЕП с активен електрод, поставен върху скалпа на стандартно място, съгласно Международната система 10/20 – над зрителната кора на Oz, и референтен електрод на Fz среднофронтално (фиг. 1).

При анализ на резултатите са отчитани латентните времена на P50, N75 и P100, N145 и P200. Измерени са и амплитудите и амплитудните съотношения на тези компоненти (фиг. 3).



Фиг. 2. Компоненти на ПЕРГ



Фиг. 3. Компоненти на ПЗЕП

РЕЗУЛТАТИ

И двете групи бяха подложени на вариационен анализ, за да се определят референтните граници на отделните компоненти на ПЕРГ и ПЗЕП и тяхната вариабилност.

Сравнителният анализ на стойностите на изследваните компоненти на ПЕРГ установи, че няма сигнификантна разлика при латентностите. Такава се установи при амплитуден компонент P50-N95 при 15° и 30° при всички отвеждания и N35-P50 при 15° при едно отвеждане. Това е и амплитудата, която стандартно се измерва при това изследване и се смята за най-информативна. Контролите имат статистически достоверно по-високи средни стойности на амплитудата на компонент P50 в сравнение с новооткритите диабетици (табл. 1). Няма сигнификантна разлика при амплитудните съотношения.

При ПЗЕП: Пациентите с новоткрит ЗД са със значимо по-високи средни стойности при латентните показатели на компонентите на ПЗЕП при всички компоненти при 15°, с изключение на N145, а при 30° при компоненти P50 и P200 (табл. 2).

Двете разглеждани групи не се различават статистически достоверно по останалите показатели – амплитуди и амплитудни съотношения.

ОБСЪЖДАНЕ

При ПЕРГ двете групи статистически се различават по амплитудата на компонент P50, който е един от най-стабилните компоненти с най-малка вариабилност при този вид изследване. Амплитудите са по-ниски при диабетиците. В България такъв род изследвания не са провеждани, но в литературата има множество проучвания, които доказват ранните ЕФ изменения при новооткрит ЗД [6] или при ЗД без ДР [11]. В достъпната литература по-голямата част от ЕФ са фокусирани върху пациенти с диабет с голяма давност със или без ДР. При нашите резултати ПЗЕП са със статистически значимо удължени латентности на всички компоненти с изключение на N145 в групата на диабетиците. Прогресивно закъснение на ЗЕП, както и намалени амплитуди, се наблюдава при диабетно болни без ДР от редица други автори [2, 13].

Анализът на нашите резултати показва, че ПЕРГ и ПЗЕП са чувствителни методи за регистрация на ранни функционални промени в зрителния анализатор. За това съобщават и Ewing FM и съавт. (1998).

При сравнителния анализ на стойностите на компонентите на двете ЕФ изследвания между болни с новооткрит ЗД тип 1 и тип 2 се установи статистически достоверно по-тежко засягане на диабетиците с тип 2 и при латентностите, и при амплитудите.

Таблица 1. Сравнителен анализ между пациенти с новооткрит ЗД и контроли по амплитуда на изследваните компоненти на ПЕРГ

Отвеждане	Компонент	Стр. стим.	Стимул	Контроли (n = 47)		ЗД новооткр. (n = 34)		P
				\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Left Cornea – A1	N35-P50	двете	15 ‘	2,07	0,82	1,88	0,66	0,261
	P50-N95			4,15	1,75	3,04	1,34	0,003
Right Cornea – A2	N35-P50	двете	15 ‘	1,96	0,74	1,62	0,75	0,031
	P50-N95			4,07	1,55	3,35	1,48	0,037
Left Cornea – A1	N35-P50	двете	30 ‘	2,34	0,91	1,84	0,90	0,057
	P50-N95			4,73	1,75	3,51	1,64	0,002
Right Cornea – A2	N35-P50	двете	30 ‘	2,15	0,62	2,03	0,94	0,518
	P50-N95			4,54	1,49	3,70	1,63	0,019

Таблица 2. Сравнителен анализ между пациенти с новооткрит ЗД и контроли по латентности на изследваните компоненти на ПЗЕП

Отвеждане	Компонент	Стр. стим.	Стимул	Контр. (n = 47)		ЗД новооткр. (n = 34)		P
				\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Oz – Fz	P50	двете	15 ‘	53,78	4,16	58,85	6,95	< 0,001
	N75			78,03	4,26	81,03	4,54	0,004
	P100			102,29	4,96	106,74	9,04	0,005
	N145			145,57	11,80	152,53	17,79	0,052
	P200			207,55	16,37	209,15	12,29	< 0,001
Oz – Fz	P50	двете	30 ‘	49,63	6,30	52,52	5,48	0,023
	N75			73,20	4,60	74,09	2,43	0,272
	P100			98,87	5,26	100,51	6,94	0,446
	N145			139,19	12,76	140,26	16,28	0,882
	P200			207,40	20,46	222,50	20,55	0,002

ЕФ изследвания биха могли да се използват като метод за ранно обективизиране на настъпили изменения във функцията на ЗА като усложнение на ЗД. Прави впечатление, че промени в ПЕРГ се наблюдават още в стадия, преди да са се визуализирали характерните изменения в очните дъна, които е общоприето да се следят при диабетите за регистриране засягането на зрителния анализатор.

Друг извод, който можем да направим, е, че вероятно при голяма част от диабетите в тази група диагнозата е поставена късно, при вече развили се усложнения на ЗД, което се установява и от други автори [6]. При анализ на пациентите в групата се установява, че при голяма част от тях са налични няколко усложнения на ЗД и рискови

фактори, което говори в подкрепа на тази теза. Тук е особено важна ролята на общопрактикуващите лекари за профилактичното обхващане на населението.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Освен за откриване на ранни промени ЕФ методи биха могли да се използват и за проследяване в динамика [4]. Те са неинвазивни, безвредни, по-бързи и по-евтини в сравнение с ФА, ОСТ и ангио-ОСТ, повторяеми и обективни. Най-големият недостатък на тези методи е слабото им използване в клиничната практика поради ограничения брой специалисти, занимаващи се с тази материя, и недостатъчното обучение на

младите лекари за ефективността им в практиката за диагностицирането и проследяването на редица очни и неврологични заболявания.

Библиография

1. Танкова Цв. Захарен диабет. Парадигма, 2013, 56-63.
2. Anastasi M, Lauricella M, Giordano C et al. Visual evoked potentials in insulin-dependent diabetics. Acta. Diabetol. Lat, 1985, 22(4), 343-349.
3. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Diabetes, 2006, 55(9), 2401-2411.
4. Arden GB, Hamilton AM, Wilson-Holt J et al. Pattern electroretinograms become abnormal when background diabetic retinopathy deteriorates to a preproliferative stage: possible use as a screening test. Br. J. Ophthalmol, 1986, May, 70(5), 330-335.
5. Bach M, Brigell MG., Hawlina M et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) (2012 update). Doc. Ophthalmol, 2013, 126, 1-7.
6. Caputo S, Di Leo MA, Falsini B. Evidence for early impairment of macular function with pattern ERG in type I diabetic patients. Diabetes Care, 1990, 13(4), 412-418.
7. Ewing FM, Deary IJ, Strachan MW et al. Seeing beyond retinopathy in diabetes: electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. Endocr. Rev, 1998, Aug, 19(4), 462-476.
8. Fishman GA, Birch DG, Holder GE et al. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual

pathway. 2nd ed., The Foundation of The American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology monographs, 2001, 1-270.

9. Harris EL, Sherman SH, Georgopoulos A. Black white differences in risk of developing retinopathy among individuals with type 2 diabetes. DiabetesCare, 1999, 22(5), 779-783.

10. Odom V, Bach M, Brigell M et al. ISCEV Standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). Doc. Ophthalmol, 2010, 120, 111-119.

11. Pescosolido N, Barbato A, Stefanucci A et al. Role of electrophysiology in the early diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy. Journal of Diabetes Research, 2015, Article ID319692, 8 pages.

12. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2003, 26, 5-20

13. Sivakumar R, Ravindran G, Muthayya M et al. Diabetic retinopathy analysis. J. Biomed. Biotechnol., 2005, 1, 20-27.

14. vanLeiden HA, Dekker JM, Moll AC et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. Arch. Ophthalmol, 2003, 121(2), 245-251.

15. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature, 2001, 414 (6865), 782-787.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Е. Мермеклиева
Клиника по офталмология
УМБАЛ "Александровска"
ул. "Св. Г. Софийски" № 1
1431 София

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.