

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Силвия Христова Начева

НЕВРОПАТИИ ПРИ ПРЕДИАБЕТ И
МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за получаване на образователна и
научна степен "доктор,,

Научна специалност

Неврология

030119

Научни ръководители:

Проф. д-р Юлия Петрова дмн

Проф. д-р Здравко Каменов дмн

София 2018

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Съдържание.....	2 стр.
2. Използвани съкращения.....	3 стр.
3. Въведение.....	4 стр.
4. Цел и задачи.....	6 стр.
5. Контингент и методи.....	8 стр.
7. Резултати от собствени изследвания.....	24 стр.
7.1. Резултати от оценки от използваните клинични скали.....	24 стр.
7.2. Изследване на на резултатите от електронеурографията при изследваната коHORTA пациенти	28 стр.
7.3.Изследване на маркери за съдова увреда.....	40 стр.
7.4. Резултати от изследването на коHORTата болни с капилярскопия.....	47 стр.
8. Обсъждане.....	48 стр.
9. Изводи.....	65 стр.
10. Приноси.....	66 стр.

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЕМГ – електромиография

ЕНГ– електроневрография

ДН – диабетна невропатия

ЗД – захарен диабет

НГГ- НГГ

НГТ- нарушен глюкозен толеранс

ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест

ПАН- периферна артериална недостатъчност

A – амплитуда

CV– скорост на провеждане

СМАР – моторен нервен акционен потенциал

HDL – липопротеини с висока плътност

IGF – инсулиноподобен растежен фактор

IL – интерлевкин

LDL – липопротеини с ниска плътност

MAG – миелин-асоцииран гликопротеин

MBP – базичен протеин на миелина

Na/K-ATPase – натриево-калиева помпа

NO – азотен оксид

PMP-22 – протеин на периферния миелин

ROS – реактивни кислородни радикали

SNAP – сензорен нервен акционен потенциал

TNF-α – тумор некротизиращ фактор-алфа

II. Въведение

Метаболитния синдром е комплекс от симптоми и състояния, който се развива на базата на инсулинова резистентност и затлъстяване. В САЩ, метаболитен синдром се среща при 24% от мъжете и 22% от жените, а почти $\frac{1}{4}$ от населението на Европа е с метаболитен синдром. Според експертен панел на American Diabetes Association, до 70% от болните с предиабет развиват захарен диабет тип 2. Според International Diabetes Federation броят на възрастните със захарен диабет тип 2 се очаква да достигне 592 милиона души до 2035г. Полиневропатията е разпространена при 2%-7% от населението в света, като при 30% от случаите не се установява етиология на заболяването. При 25% до 62% от пациентите с идиопатична периферна невропатия се установява предиабет. Почти 50% от пациентите със захарен диабет тип 2 развиват диабетна полиневропатия, като при 20% тях полиневропатията е първа манифестация на заболяването. Хроничната исхемия, вследствие диабетна ангиопатия влошава и ускорява прогресията на невропатната увреда. Някои болни с предиабет, са предразположени към развитие на микроваскуларни усложнения, дори при липса на устойчиво нарушение на гликемията, характерно за захарен диабет тип 2. Диабетната полиневропатия и ангиопатия често се диагностицират в напреднала, тежка степен, когато малко може да бъде направено за подобряване на прогнозата и качеството на живот на пациентите. Промяна на тази тенденция може да има, ако такива усложнения се търсят още в ранните фази на метаболитна дисрегулация, когато са потенциално обратими. Необходими са нови почувствителни инструментални методи за оценка на ендотелна дисфункция и увреда на най-малките нервни влакна. Този подход може да се окаже

изключително ценен за правилна оценка на състоянието на периферната нервна и съдова система и да помогнат за оценка на риска от развитие на мозъчно-съдови и сърдечно-съдови заболявания.

III. Цел и задачи

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Да се установи наличие или липса на начална, субклинична полиневритна увреда и ангиопатия при пациенти с предиабет, метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, и да се изследва зависимостта между клинични, електроневрографски и доплерови маркери за ролята им (промяната им) в патогенезата на нарушената гликемия и захарен диабет тип 2

Задачи на проучването:

1. Да се проучат, клиничните характеристики на пациенти със съмнение за предиабетна невропатия и да се сравнят с пациенти със захарен диабет тип 2, чрез използване на валидирани клинични скали – MNSI и NDS.
2. Да се проследят потенциалните отклонения в неврофизиологичните маркери за полиневритна увреда при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2, чрез провеждане на електроневрография и да се установи дали n. peroneus superficialis може да бъде по-чувствителен маркер за начална полиневритна увреда.
3. Да се проведат набор от доплерови изследвания и капиляроскопия с цел установяване на съдова увреда при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2 и направи сравнение между степента на васкуларна увреда и клиничните оплаквания на пациентите.
4. Да се изследват корелациите между резултатите на клиничните и неврофизиологичните изследвания и стратифициране на тежестта на

полиневритна увреда при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2. Да се изследват корелациите между доплерсонографските и неврофизиологичните изследвания при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2.

IV. Контигент и методи на изследване

Контигент

За целта и задачите на проучването, се изследват пациенти с българско гражданство във възрастовия диапазон между 33 и 79 годишна възраст. Основната част от изследвания контигент е насочена от стационара на Клиника по Ендокринология на УМБАЛ „Александровска“. Останалата част от пациентите е насочена от стационара и амбулаторните кабинети на Клиника по Нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, но те са включени в изследваната група пациенти, след диагностично доуточняване в Клиника по Ендокринология. В зависимост от гликемичния статус, пациентите са разделени на две големи групи:

- предиабетно болни – 50 човека (включва пациенти с НГТ и НГГ), които не са лекувани с глюкозопонижаващи средства
- пациенти със захарен диабет тип 2 – 60 човека (включва пациенти със захарен диабет с кратка – до 5 години и дългогодишна давност – над 5 години от поставянето на диагнозата). Пациентите са без скорошни хипогликемии, със стабилни нива на гликемията и без съществени промени в лечението за последния един месец преди изследването.

Преди изследването всеки пациент се разпитват за вид и давност на оплакванията, придружаващи заболявания, рискови фактори (тютюнопушене, употреба на алкохол, психо-активни вещества, професионални или битови вредности). При всеки пациент се уточняват медикаментите, които приема, особено лекарства от следните групи:

орални хипогликемизиращи медикаменти и/или инсулин, статини, антихипертензивни медикаменти. Преглежда се щателно придружаващата медицинска документация и амбулаторно проведените изследвания. Използват се следните изключващи критерии: възраст под 18 години, бременност, хроничен етилизъм, злоупотреба на психо-активни вещества, работа с тежки метали; от придружаващите заболявания, изключващи критерии са: автоимунните заболявания, злокачествени неопластични заболявания (независимо дали е провеждано химиолечение или лъчелечение), установен дефицит на вит. В12, вит. D, анамнеза на прекаран синдром на Guillain-Barre или хронична възпалителна полиневропатия, анамнеза за демиелинизиращи заболявания на ЦНС, анамнеза за кръвни роднини с полиневропатия, без уточнени причини (метаболитни, дефицитни, токсични и т.н.).

При всички пациенти се провеждат: клинично изследване и използване на клинични скали за установяване на увреда на периферните нерви, електроневрография, дуплекс-ехография на периферни артерии на горни и долни крайници, капиляроскопия при стандартизирани условия и при оказване на пълно съдействие от страна на пациента.

Анализ на наблюдаваната репрезентативна съвкупност на амбулаторни и хоспитализирани пациенти по основни признаци.

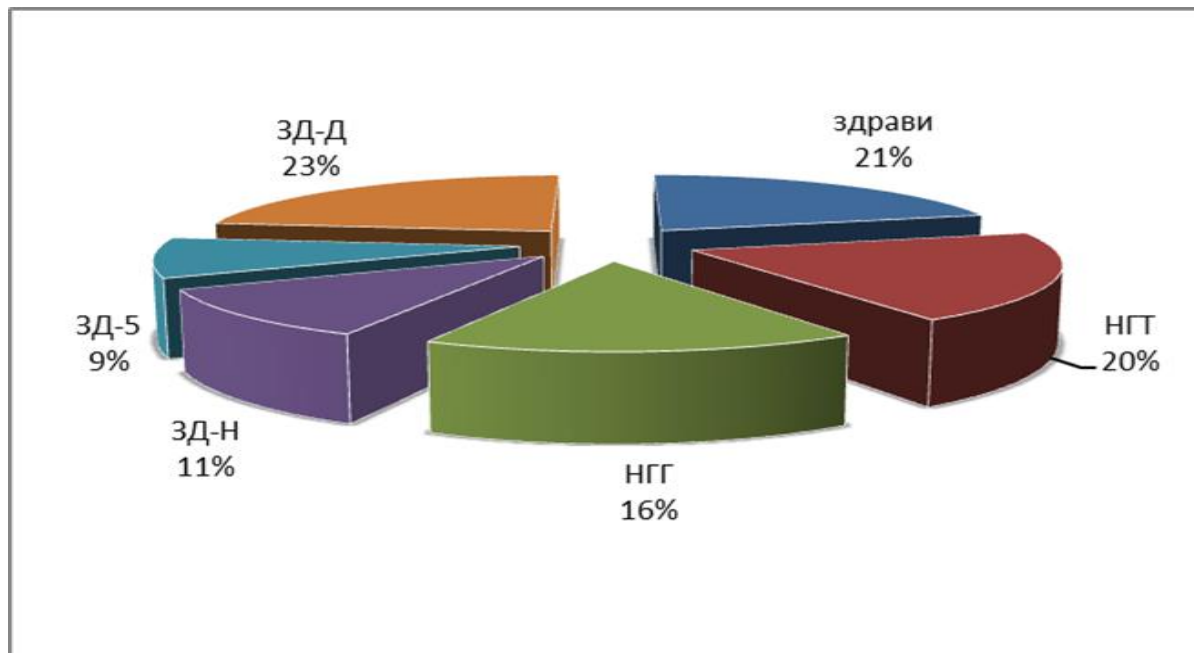
През периода на проучването от болните преминали през Неврологичните и Ендокринологичните стационарни и амбулаторни звена са подбрани 110 пациенти с различни стадии на гликемична дисрегулация и 30 здрави контроли (Табл.3).

Пациенти	Здрави контроли	Предиабет	Захарен диабет тип 2
140 човека	30 човека	50 човека	60 човека
100%	21%	36%	43%

Табл. 3. Изследван контингент, представен според здравния статус.

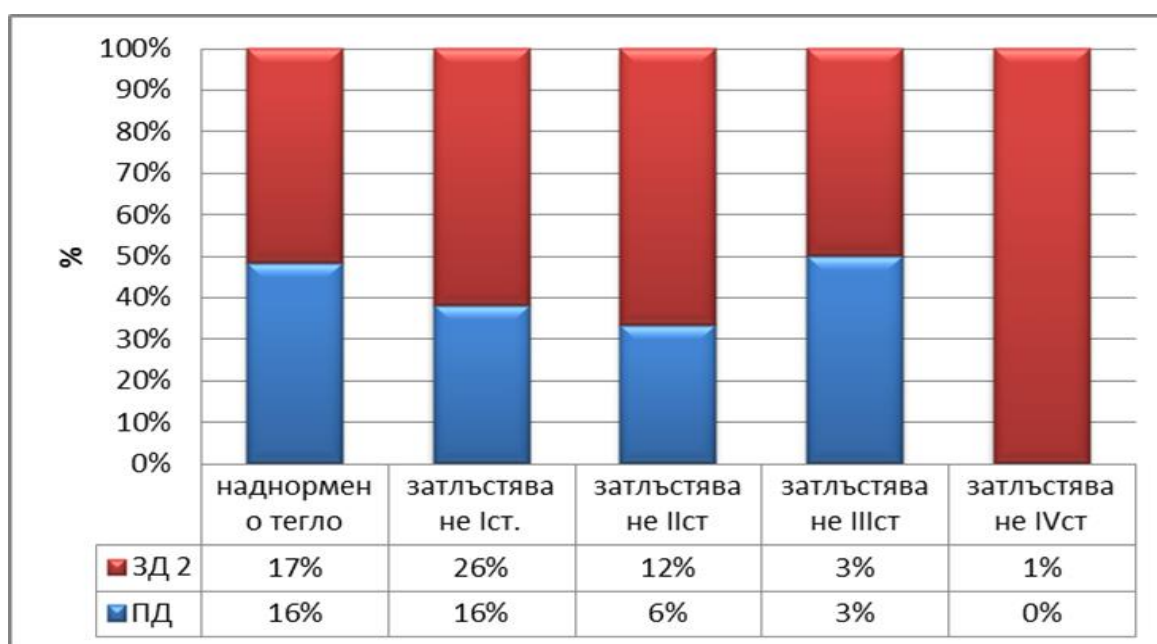
Изследваният контингент обхвана следните нарушения:

30 здрави контроли (21%), 28 човека (20%) с нарушен глюкозен толеранс, 22 човека (16%) с НГГ, 16 човека (11%) с новооткрит ЗД тип 2 (ЗД-Н), 12 човека (9%) със ЗД тип 2 с до 5-годишна давност (ЗД-5) и 32 човека (23%) със ЗД тип 2 с дългогодишна давност (ЗД-Д). (Фиг.4)



Фиг.4. Състав на изследвания контингент, според гликемичния статус

При изчисляване на BMI на изследваните пациенти, се констатира, че 95 човека (68%) от целия контингент са с наднормено тегло ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) или някаква степен на затлъстяване ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Във фазата на ПД, най-голям дял болни са с наднормено тегло (15 човека - 16%) и затлъстяване I степен (15 човека - 16%), за сметка на по-малък дял болни с тежки степени на затлъстяване. Не така стои въпроса с диабетно болните, при които, въпреки че се забелязва най-голям дял болни със затлъстяване I степен (25 човека - 26%), се отбелязва по-голям дял болни с тежки степени на затлъстяване. В сравнение с групата болни с ПД, се наблюдава двойно по-голям процент болни със затлъстяване II степен (ПД - 6%/ЗД2-12%).

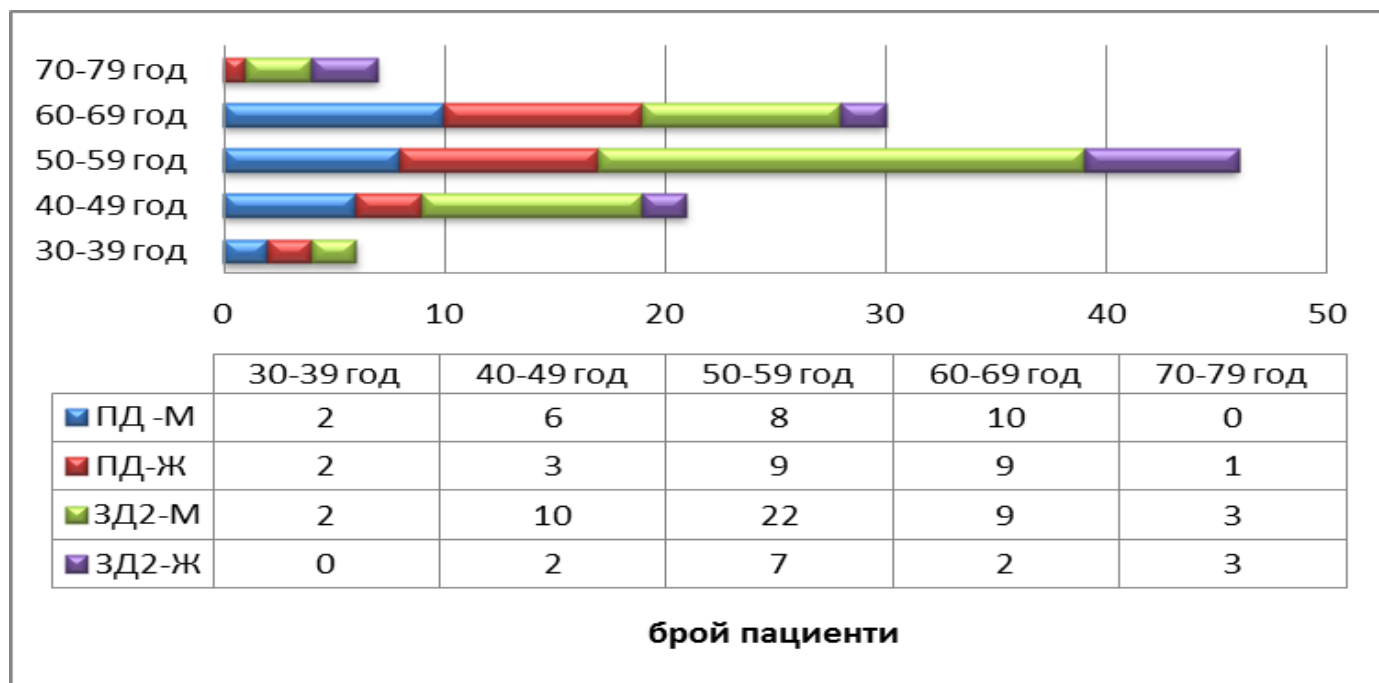


Фиг.5. Състав на групата пациенти, според индекса на телесна маса (BMI)

Демографски характеристики на изследвания контингент:

От изследваните 140 лица, 51 човека са жени (36%), 89 човека са мъже (64%). По отношение на възрастта, включени са пациенти във възрастовия

диапазон от 33-79 годишна възраст. Средната възраст на пациентите е $53,75 \pm 10,50$.



Фиг.6. Състав на групата пациенти, според възрастта

Методи

За събиране на необходимата информация се изготви индивидуална карта на пациента, където по време на снемането на анамнеза и преглеждането на придружаващата медицинска документация, изследователя лично попълва необходимите данни. Клиничният преглед и изследванията се извършват в добре климатизирани помещения, с избягване на резки температурни разлики, висока влажност и запрашеност. Клиничните изследвания се провеждат, след като пациентът е спокоен, лежи на кушетката и е отпочинал от евентуални физически натоварвания до пристигането си в клиниката. Провеждат се още следните методи на изследване:

Клинични скали за установяване на полиневритна увреда

Използват се две клинични скали:

1. Neuropathy disability score (NDS) и
2. Michigan neuropathy screening instrument (MNSI).

1. NDS се получава от изследването на ахиловия рефлекс, вибрационния усет, усета за допир и температурен усет в областта на палеца на двете ходила. При изследване на сетивните модалности, и отбелязването им като:

- налични (0) или намалени/липсващи (1) за всеки крак,
- а рефлексите могат да се означат като нормални (0), налични с приоми за усилване на рефлекса (1) или липсващи (2).

Максималният резултат е 10 точки. Резултат от 3–5 точки се приема като доказателство за лека невропатна увреда, от 6–8 точки за средна, а над 9 – за тежка полиневритна увреда.

2. MNSI е батерия, която се състои от две части:

- въпросник за пациента, състоящ се от 15 въпроса
- и скала за клинично изследване на долните крайници с четири компонента.

Отговорите на въпросника се изразяват с „Да“ или „Не“, но значението на отговорите не е еднозначно: „Да“ е равнозначен на 1 точка при въпросите от 1–3, 5–6, 8–9, 11–12, 14–15, а „Не“ се означава като 1 точка

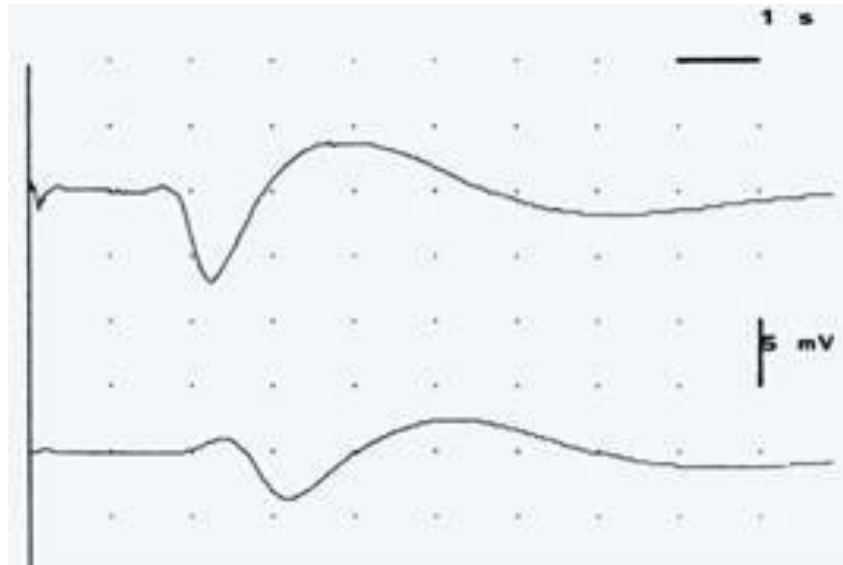
при въпросите 7 и 13. Сбор над 7 се счита за абнормален. Клиничната скала на MNSI се състои от 4 компонента. Първите два са: вид на краката (т.е. има ли напукана, ронеща се кожа, инфекции или деформираност на стъпалото), наличие на язви – при тези два въпроса, оценката може да е 0 (липсват) или 1 (налични). Другите два въпроса включват: ахилов рефлекс и изследване на вибрационен усет, като оценката им може да е 0 (налични), 0.5 (налични с усилващи прийоми за рефлекса и намален за вибрационния усет) и 1 (липсващи). Минималния сбор точки от втората част на MNSI е равна или по-голяма от 2 точки. Вибрационният усет се изследва с 128-херцов камертон. Изследователят поставя основата на инструмента на палеца на ходилото на пациента докато той сигнализира, че не усеща вибрациите, след което поставя инструмента на стило-радиалната повърхност на ръката си и при нормално изследване трябва да усеща вибрациите още 5 секунди. При период от 5 до 10 секунди се счита, че вибрационния усет е намален, а след 10 секунди за липсващ. Максималния брой точки при MNSI е 8, но се счита за абнормен при стойности равни или над 2.5 точки.

Електроневрография (ЕНГ)

ЕМГ е високо специализиран метод за диагностициране на уврежданията на периферния двигателен неврон (предно-роговите клетки, коренчетата на периферните нерви и самите периферни нерви, мускулите и нервно-мускулното предаване). Чрез по-специализирана техника може да се проследи функцията на целия пирамиден път и да се изследва единично мускулно влакно. Електродиагностичните методи са своеобразно продължение на клиничното изследване. ЕМГ дава възможност да се уточнят локализацията и видът на процесите, увреждащи тези структури,

тяхната тежест, динамика, появата на усложнения и да се проследи възстановяването или влошаването им. Електромиографията изследва биоелектричната активност на мускулите. При рутинното изследване се прилагат 2 групи методи: иглени и стимулационни. В настоящото проучване се използва стимулационното изследване /електроневрография/. За тази цел се използва електромиограф DANTEC KEYPOINT (Natus Medical Incorporated, USA), с прилежащите стимулатор, повърхностни еднократни електроди за стимулационна ЕМГ. Стимулационната ЕМГ изследва скоростта на провеждане по двигателните и сетивни влакна на периферните нерви чрез отвеждане на двигателни и сетивни отговори. Използват се препоръките на Българската Асоциация по Клинична Електромиография и Евокирани Потенциали (АКЕЕП) за унилатерално изследване на горен и долен крайник (<http://www.emgbg.com>). Изследват се следните сетивни нерви: N. suralis, N. peroneus superficialis, N. medianus (При пръст), N. ulnaris. Изследват се следните моторни нерви: N. peroneus, N. tibialis, N. medianus, N. ulnaris. При стимулационната ЕМГ се използват стойностите на следните показатели на сетивните и мускулните отговори: Амплитуда (A), Дистални латенции (DL), Скорост на провеждане на стимулите (CV). Изследват се късните отговори: F-вълна от N. peroneus, N. tibialis, и H-рефлекс от M. soleus.

Изследва се SSR унилатерално от стъпалото, като се правят 3-5 изследвания през 1 мин., с цел избягване на хабикуацията и се взима средната стойност.



Фиг.7. SSR

Според АКЕЕП, аксоналната невропатия може да има следните електроневрографски характеристики:

- 1) Нисък двигателен отговор (СМАР) от долни крайници и в по-малко снижение от горни крайници;
- 2) Нисък или липсващ SNAP;
- 3) Отсъствие на блок в проводимостта (БП);
- 4) Леко забавена скорост на провеждане (CV) по двигателните и сетивни влакна <40% от долна граница на нормата (ДГН);
- 5) Удължена дистална латентност от моторни и сетивни влакна <50% от ДГН;
- 6) Удължена латентност на F вълните от долни крайници.

(<http://www.emgbg.com>)

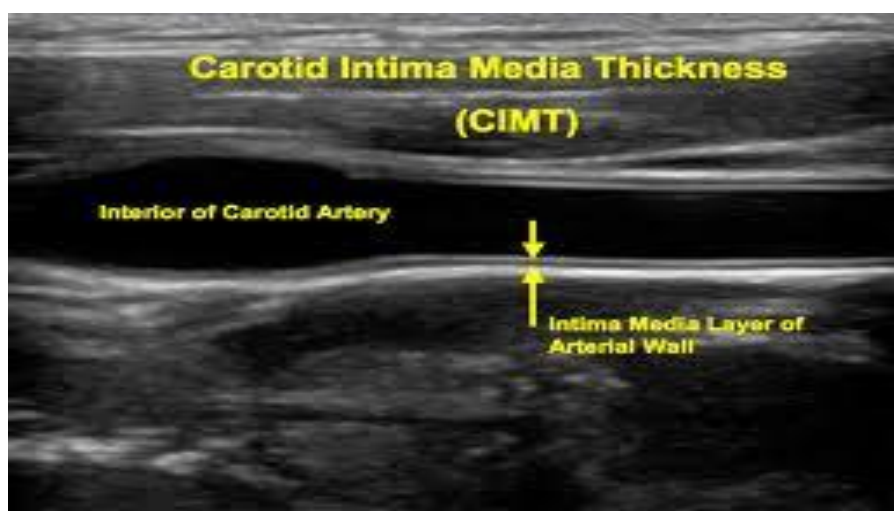
Доплерови методи и капиляроскопия

Използва се ехограф от висок клас HITACHI-ALOKA ProSound Alpha 7 (Hitachi Aloka Medical America, Inc., USA) с линеарен 13.3-3.61 херцов трансдюсер. Изследванията се провеждат в доплер-сонографската лаборатория на Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“.

Индекс глезен-мишница (АВІ): При измерването на индекса глезен-мишница, пациентите се поставят да легнат на кушетка. Използва се апарат за RR, като маншета се навива на средната 1/3 на подбедрицата. Трансдюсера се поставя по повърхността над вътрешния малеол на подбедрицата до визуализиране на *A. tibialis posterior* на B-mode, след което се преминава на Duplex-Doppler. Маншета на апарата RR се напompва до изчезване на пулсовата вълна, след което леко се изпуска въздуха и при повторна поява на пулсовата вълна се отбелязва стойността на систоличното артериално налягане на артерията. Същият протокол се прилага и за унилатералната *A. brachialis*, като маншета на апарата за RR се поставя на предмишницата. Числената стойност на маркера е отношението на систоличното налягане на *A. tibialis posterior* към систоличното налягане на *A. brachialis*. За целите на изследването се индексът се изследва двустранно и се приема по-високата числена стойност (обикновено измерена вдясно). За норма се приемат стойностите 0.91 – 1.3. Стойности от 0.91 до 0.99 /ние приемаме средната стойност между 0.91 и 0.99 – 0.95/ се приемат за гранични за възникване на периферна артериална недостатъчност на долните крайници, а стойности над 1.3 са свидетелство на нарушено функция на постганглионерните вазомоторни симпатикови нервни влакна (Hirsch AT et al. 2006). По-високи стойности на индекса (>1.4), се дължат на калциноза на кръвоносните съдове, наричана още склероза на Monckeberg, за която се приема, че

възниква при захарен диабет с тежка ангиопатия или терминална бъбречна недостатъчност (Silvestro A et al. 2006).

Дебелина на каротидния комплекс интима-медиа: За измерване на CIMT, пациентите се поставят да лежат на кушетка, с леко изпъната шия и контралатерално отведена глава, с цел максимална достъпност на магистралните съдове на шията. При всеки пациент се сканира общата каротидна артерия, първо в режим B-mode с цел визуализиране на съда с постигане на ефекта double-echo, за да може най-прецизно да се измери CIMT. За измерване на CIMT се използва софтуерна програма за полуавтоматично измерване на стойността на маркера. CIMT се измерва на 10 мм от бифуркацията, като измерването не се взема предвид, ако на мястото на измерването се установи налична атероматозна плака. Според проучванията, стойности на CIMT под 0.8мм се наблюдават при здрави лица, докато високите стойности на маркера над 1.00мм, са свързани с манифестна атеросклероза и значително повишаване на риска от сърдечно-съдови заболявания независимо от възрастта на индивида (Paul J et al. 2012).



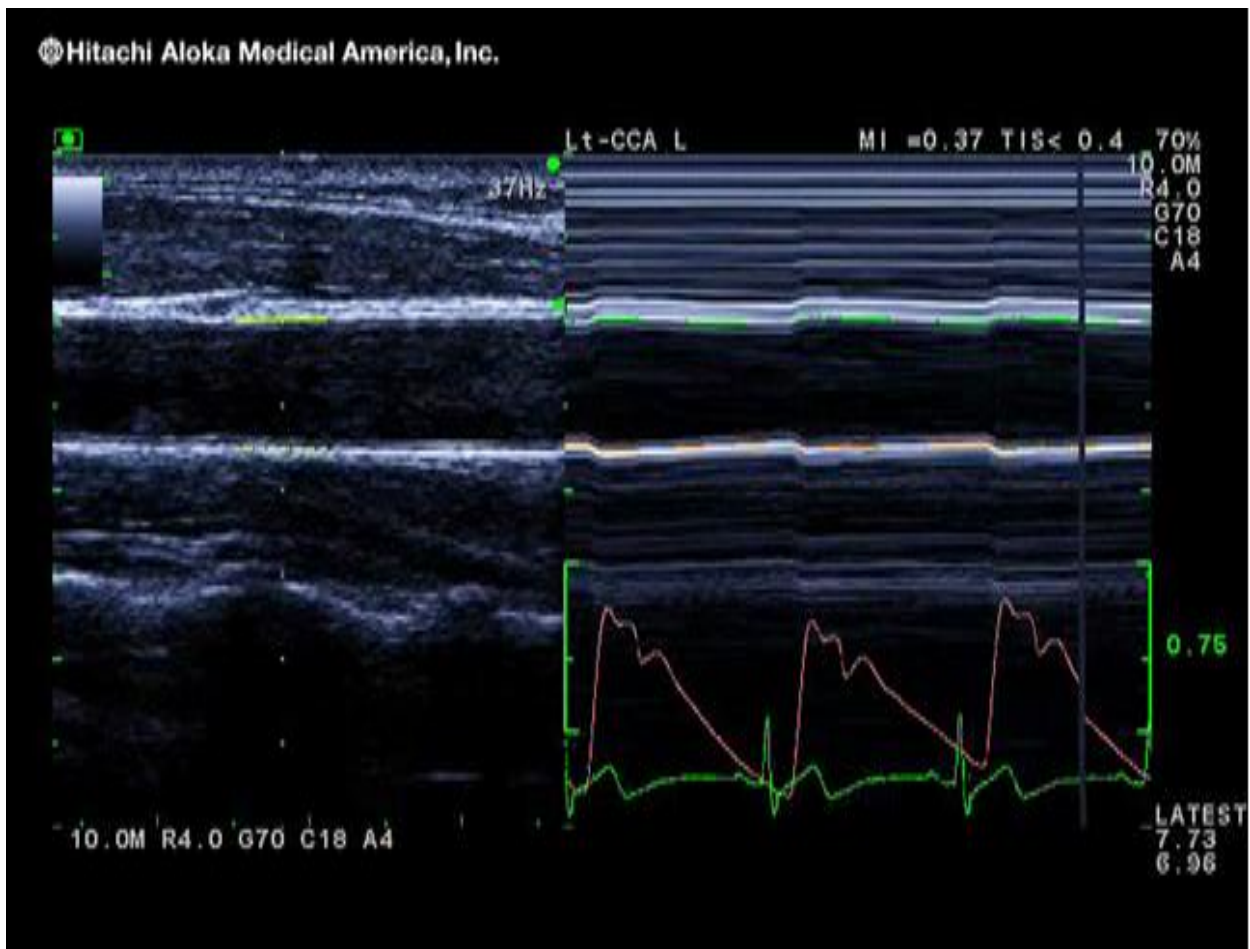
Фиг.5. CIMT

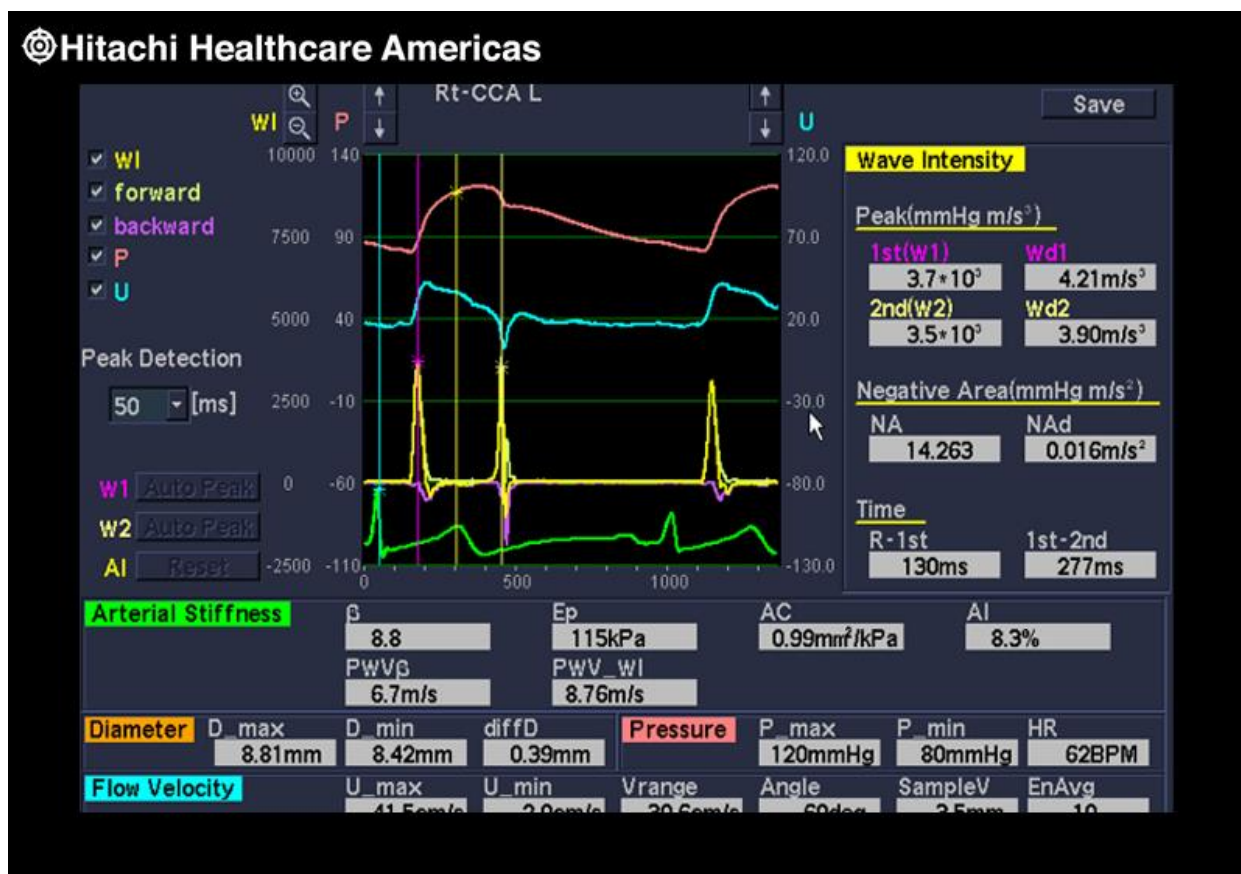
Бета-индекс на артериална ригидност: Артериалната ригидност се измерва чрез софтуерна програма за автоматично изчисление на маркера – E-Tracking. За тази цел, се измерва артериалното налягане на пациента, непосредствено преди изследването. По време на изследването се използва и ЕКГ-запис на сърдечната дейност, с мониториране на R-R-интервалите. В режим B-mode се визуализира общата каротидна артерия и се използва tracking gate – маркер, фиксиращ стената на кръвоносния съд и проследяващ движението ѝ. При преминаването на пулсовата вълна от всеки сърдечен цикъл по изследвания сегмент на общата каротидна артерия, той оказва налягане върху стената на съда, променяйки диаметъра ѝ. Когато диаметъра на съда се променя, tracking gate следва движенията на съдовата стена, а колебанията се представят като диаметрална промяна и се изобразяват. E-Tracking автоматично проследява движението на артериалната стена при всеки сърдечен цикъл и изчислява диаметъра на съда, чрез обработка на радиочестотните сигнали. Колебанията в диаметърът на съда (разсейваща вълна) се изобразяват в реално време. От записа се избират няколко разсейващи вълни, за да се определят средните стойности на максималния и минималния диаметър на съда. Добавя се и осреднен R-R-интервал от периферните отвеждания на ЕКГ, като разсейващата вълна се наслагва теледиастолично между две R-зъбци. Същевременно автоматично се изчисляват съответните параметри на артериалната ригидност и представя резултатите. (Фиг.6-7. E-tracking за определяне на артериална ригидност на общата сънна артерия). Изчисляването на индекса се извършва по следната формула $Beta = [\log(Ps/Pd)] \times Dd / (Ds - Dd)$, при норма < 13 , но зависи от възрастта:

- > 30 год. възраст – 5 +/- 1.8;
- 31-40 год. възраст – 6.6 +/- 2.5;
- 41-50 год. възраст – 7.3 +/- 3.3;

- 51-30 год. възраст – 9.2 +/- 2;
- над 60год. възраст – 9.4 +/- 1.7
- или алтернативната формула: $Beta = 0.11 \times age + 2.8$
(Wada T et al. 1994).

За целите на проучването като норма, се изчислява средната стойност на посочените за обхванатите от проучването, възрастови диапазони.





Фиг.6 и Фиг.7. E-tracking

Статична капиляроскопия се провежда на видеокапиляроскоп OptiPix 1.7.x (Optilia Instruments AB Sweden). При всеки пациент се изследва епонихиума на четвърти пръст на двете ръце. Използва се клинични скали за определяне на тежестта на микроангиопатията. Пациентът трябва да е спокоен, ако е бил подложен на физическо усилие преди изследването, подлежи на почивка преди капиляроскопията. Ръцете трябва да чисти. При жените важно условие е ноктите на ръцете да не са лакирани поне три седмици преди изследването, тъй като обработката на ноктите с лак за нокти, лакочистител води до спазъм на капилярите. Изследването се извършва в кондициониран кабинет, където се поддържа относително постоянна стайна температура. При микроскопията, изображението се подобрява значително при допиране на микроскопа до

повърхността на изследваната повърхност, без излишен натиск от старана на изследователя. В тези случаи подобряването на изображението чрез имерсия не е подходящо, защото тя е иритативна и води до вазомоторни промени. На нейно място се прилагат естествени растителни масла, които са значително по-щадящи за кожата и капилярите. Капаялоскопията за първи път е проведена през 1661г. Тя дава информация за състоянието и промените в микроциркулацията, за функционалното и морфологично състояние на капилярите. Класическата методика е чрез биомикроскопия (увеличение 50 пъти) на епонихиума на четвърти пръст на ръката при околна температура 3°C–24°C. Желателно е пациентът да е седнал и ръката да е на нивото на сърцето за да се намали ефекта на флебостаза. В съвременната практика се използва 3-4 степенна скала на Fagrel от 1979г. През 1982г Marie предлага селективна капилароскопия, при която се обхваща броят на визуализираните плексусни формации (от 1 до 3). Мнението за специфичността на методиката при пациенти с полиневропатии не е еднозначно. Fagrel приема, че капилароскопията ранно визуализира микроангиопатичните промени при диабетна невропатия. Vocalon, 1991г показва, че микроциркулаторните промени при диабет се наблюдават, най-ранно на долни каръници. Затова той предлага капилароскопията да се провежда на епонихиума на големия пръст на ходилото. За целите на проучването се изследва четвърти пръст на двете ръце, а изследването на долните крайници се прие за неприложимо, поради по-честото наличие на онихомикоза, трофични кожни промени или диабетно стъпало на част от изследвания контингент.

Статистически методи

За целите на проучването се проведе определяне на показателите на средно равнище (средна аритметична стойност), определяне на

показателите на разсейване (стандартно отклонение), интервално оценяване, вариационен, сравнителен, корелационен, сравняване на параметрични с непараметрични величини и графичен анализ на изследваната кохорта. За целта се използва SPSS 21.

капиляроскопията ранно визуализира микроангиопатичните проемни при диабетна невропатия. Vosalon, 1991г показва, че микроциркулаторните проени при диабет се наблюдават, най-ранно на долни каръйници. Затова той предлага капиляроскопията да се провежда на епонихиума на големия пръст на ходилото.

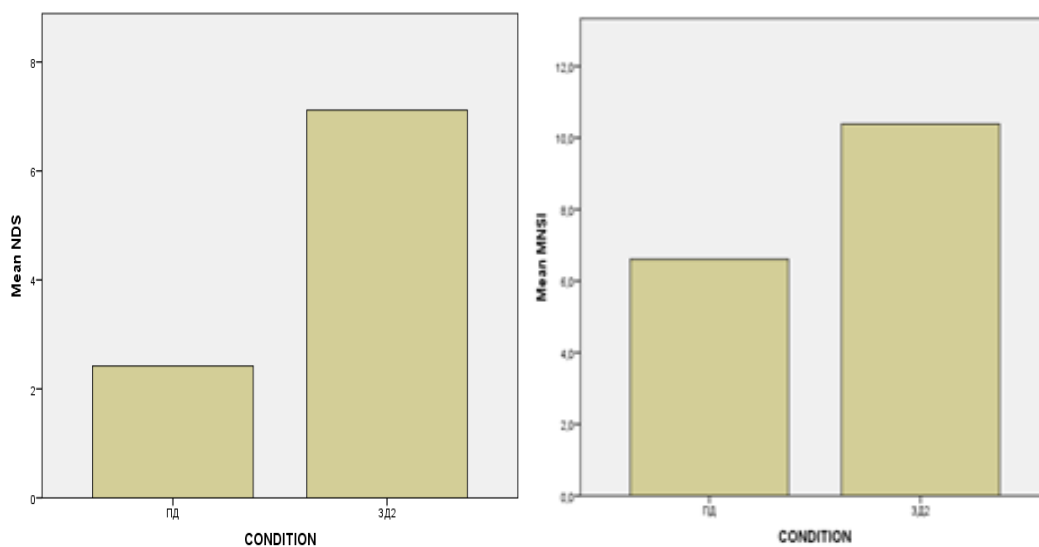
Статистически методи

За целите на проучването се проведе определяне на показателите на средно равнище (средна аритметична стойност), определяне на показателите на разсейване (стандартно отклонение), интервално оценяване, вариационен, сравнителен корелационен, сравняване на параметрични с непараметрични величини и графичен анализ на изследваната кохорта. За целта се използва SPSS 21.

V. Резултати от собствени проучвания

1. Резултати от оценки от използваните клинични скали:

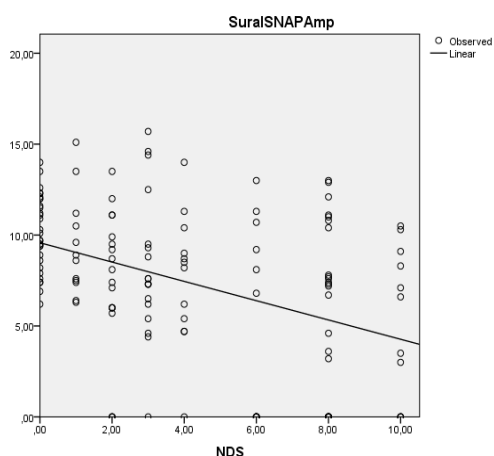
Контингента от изследвани болни се подложи на клинична оценка за наличие на евентуална невропатия, чрез две скали: NDS и MNSI. Средни и индивидуален скор на здравите контроли е 0, което е и едно от условията индивидите да бъдат означени като контроли. При пациентите с ПД, оценени със NDS- скалата, средния скор е 2.42 (SD±1.032). (Фиг.11) Индивидуално такъв резултат се оценява като негативен за потенциална полиневритна увреда. При клинична оценка на тази група с MNSI (въпросника и клиничната скала), средният резултат е 6,610 (SD±3,8931), което е под минималния сигнификантен скор за наличие на невропатна увреда. (Фиг.12) При клинична оценка на групата пациенти със ЗД2, средната стойност на NDS-скора е 7,12 (SD±2,337). (Фиг.11) Резултатите от прилагането на MNSI е със средна стойност е 10,383 (SD±4.2430). (Фиг.12) Индивидуално и при двете скали скората е сигнификантен за полиневритна увреда.



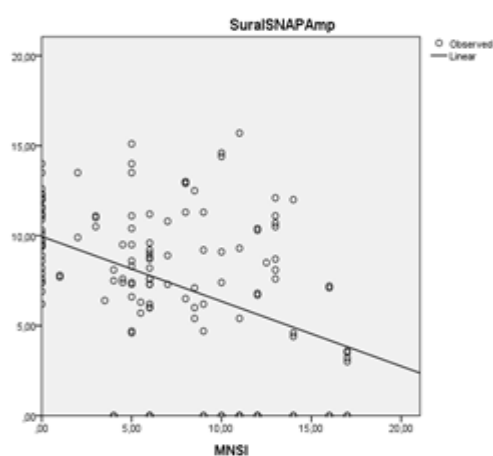
Фиг.4. Резултати от NDS и MNSI при двете групи пациенти със предиабет и захарен диабет тип 2.

При оценка на наличие или отсъствие на клинични оплаквания и признаци за полиневритна увреда, резултатите сочат, че при пациенти с предиабет, тези скали в повечето случаи не доказват полиневритна увреда. Пациентите имат някакви оплаквания или признаци на периферно-нервна увреда, но все още не в обхвата на засичане от използваните клинични скали. Въпреки това сравнението на средните стойности на скоровете на NDS при двете групи пациенти – предиабет и ЗД2 показват статистически значими разлики ($p < 0.05$). Статистически значими разлики ($p < 0.05$) се наблюдават и в средните стойности на скоровете на MNSI при сравнението им в двете групи – ПД и ЗД2 ($p < 0,05$). Тези резултати сочат, че двете скали могат все пак да послужат за определяне на тежестта на клиничната симптоматика при двете групи болни.

При изследването на пациенти със ЗД2 се установиха негативни корелации между скората на NDS и А на SNAP ($\rho = -0.400$, $p < 0.001$), отведен от суралния нерв. Това се отнася и до MNSI, при която въпреки абнормните скорове, все пак липсва очакваната силна корелация с А на суралния SNAP ($\rho = -0.411$, $p < 0.001$).



Фиг.5. Корелация между NDS



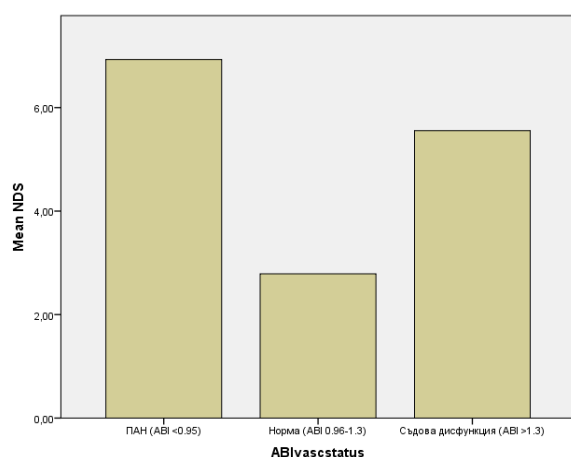
Фиг.6. Корелация между MNSI и

и А на SNAP, отведен от

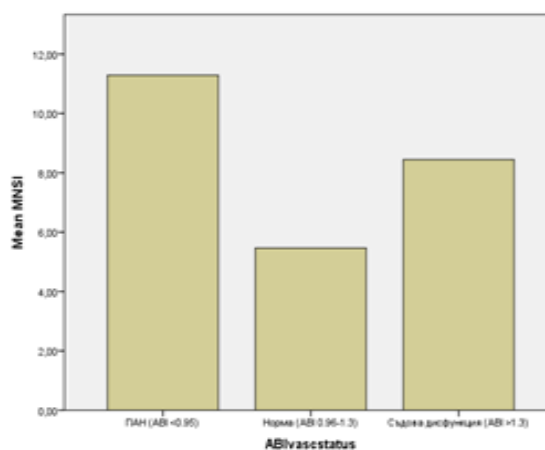
и А на SNAP, отведен от N. Suralis

N. Suralis

Обикновено пациентите с ПД се оплакват от парестезии и усещане за студенина в дисталните области на долните крайници. Това изисква изключване на периферна артериална недостатъчност (ПАН). При измерване на ABI при пациентите с ПД, при двама човека (4%) се констатираха стойности, съответстващи на лекостепенна обструктивна артериална недостатъчност ($ABI < 0.95$). При 14 човека (28%) се регистрират стойности на ABI над 1.3, което указва нарушена симпатикова инервация на кръвоносните съдове с последваща съдова дисфункция (луксозна перфузия и начална съдова калциноза).



Фиг.7. Средни стойности на NDS, според съдовия статус



Фиг.8. Стойности на MNSI, според съдовия статус

При пациентите със ЗД2 с клинични данни за полиневропатия, често има и напреднала и потенциално опасна съдова увреда. Ако цялата изследвана кохорта се раздели на 3 групи – нормална съдова функция, съдова дисфункция и ПАН, се наблюдават следните резултати: При болните със съдова дисфункция дисфункция и ПАН се отчитат по-високи

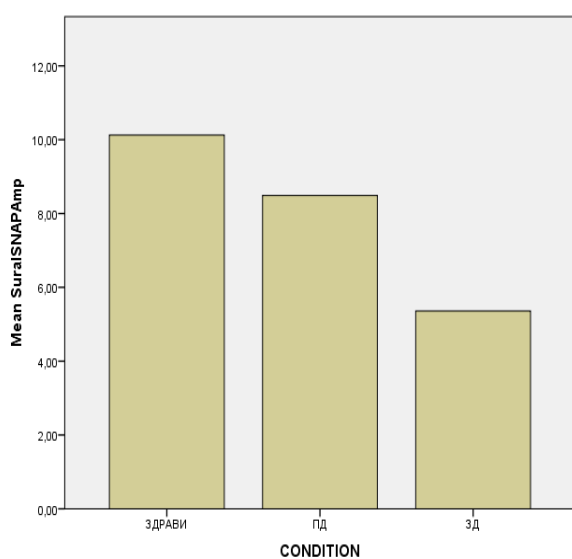
средни стойности на NDS и MNSI- скоровете /съответно NDS- 6.92 SD±3.099, MNSI- 11,28 SD ±3.314 при ПАН и NDS- 5.55 SD±2.579, MNSI- 8.44 SD±4.066 при съдова дисфункция/. Най-високи средно стойности на скоровете има при пациентите с ПАН. Статистически значими разлики ($p < 0.05$) между средните стойности на NDS-скора се наблюдават между пациентите с нормална съдова функция и патологичен артериален статус (и ПАН и съдова дисфункция). Между групите със съдова дисфункция и ПАН не се наблюдава статистически значима разлика в средните стойности на NDS-скора ($p > 0.05$), което означава, че тази скала остава специфична за оценка на симптоматика, провокирана от неврологични, а не толкова от съдови увреди, макар и наличието на съдова патология (лека или тежка) може да повлияе върху резултатите от изследването. Прилагането на същият подход за оценка на влиянието съдовия статус върху MNSI-скора показва почти същите резултати – $p = 0.05$ при сравняване на средните стойности на MNSI-скора между групата с нормален съдов статус и пациентите със съдова дисфункция. Както и при NDS липсва статистически значима разлика между средните стойности на MNSI-скора при ПАН и съдова дисфункция, докато ПАН, показва статистически значими разлики ($p < 0.05$) само със здравите контроли. Следователно MNSI показва почти същата тенденция, но поради по-подробната оценка на сензорната симптоматика на пациента (чрез въпросника), може да настъпи леко замъгляване на резултата при наличието на съдова увреда или дисфункция.

При пациенти със сензорна симптоматика, която не дава категорична клинична оценка – полиневропатия след оценка с NDS и MNSI, следва да се уточни и съдовия статус с цел изясняване на съдовия статус и изключване на потенциално опасна съдова патология.

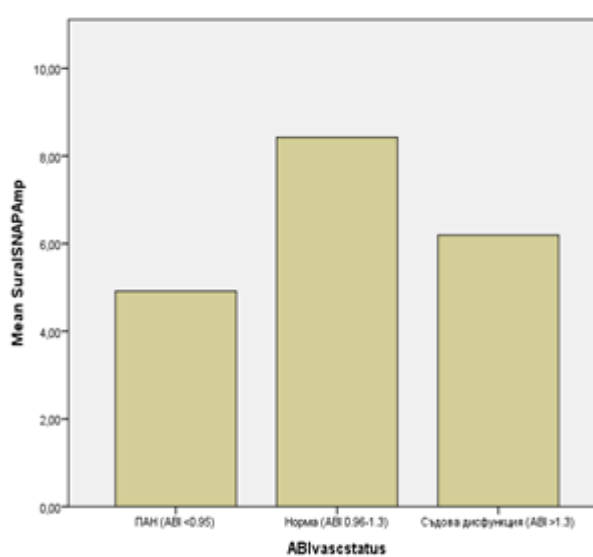
2. Изследване на резултатите от електроневрографията при изследваната кохорта пациенти:

SNAP от N. Suralis

При отвеждане на SNAP от N. Suralis при двете групи пациенти, в групата на ПД, се изведе средна стойност на A-8.48 SD±3.346. В сравнение с тях в групата на пациентите със ЗД2, средната A е 5.36 SD±4.715. За сравнение, при здравите контроли A е 10.12 SD±2.046. При сравняване на средните стойности на A на суралния SNAP между трите групи изследвани лица, се установи че липсва статистически значима разлика ($p>0.05$) между стойностите на този маркер при пациенти ПД и здрави контроли. Статистически значима разлика се установи между диабетците от една страна и пациентите ПД и здравите контроли ($p<0.05$).



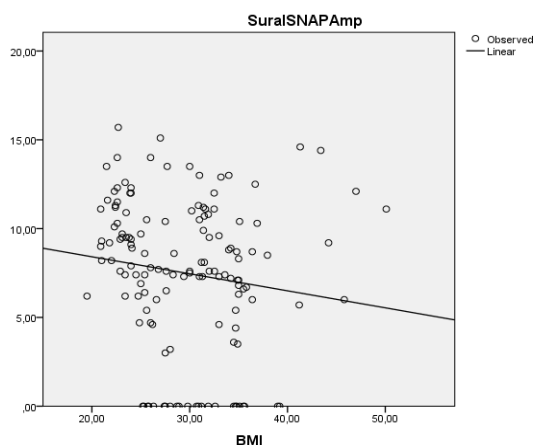
Фиг.9. Средни стойности на A на SNAP N. Suralis, според гликемичния статус



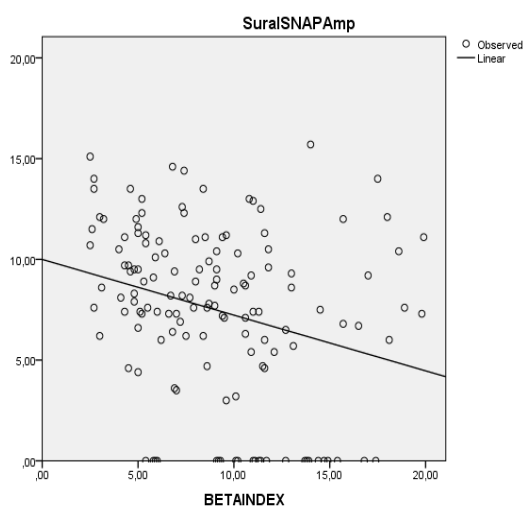
Фиг.10. Средни стойности на A на SNAP N. Suralis, според съдовия статус

При разглеждане на средните стойности на A на суралния SNAP при пациенти с различна степен на съдова увреда се установява статистически значима разлика ($p<0.05$) между средните стойности на маркера при

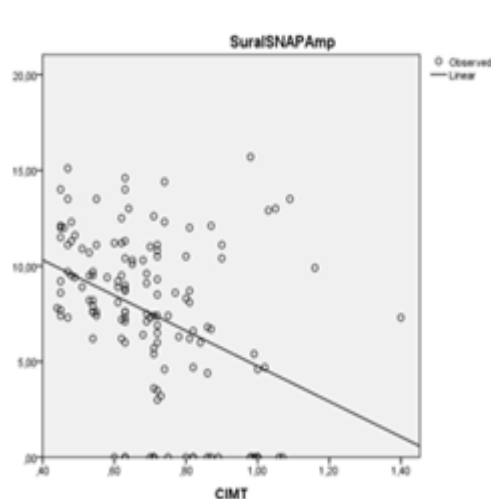
пациенти с нормална съдова функция /8.42 SD \pm 3.504/ от една страна и различна по тежест съдова патология от друга (ПАН или съдова дисфункция). Увредата на сетивния нерв при пациентите с ПАН /4.91 SD \pm 5.182/ и съдова дисфункция /6.19 SD \pm 4.895/ не показва статистически значима разлика ($p > 0.05$).



Фиг.11. Изследването за зависимостта между маркера и затлъстяването, чрез стойностите на BMI показват лека отрицателна корелация / $\rho = -0,230$, $p = 0.006$ /



Фиг.12. Корелация между средните стойности на А на SNAP на N. Suralis и бетаиндекс

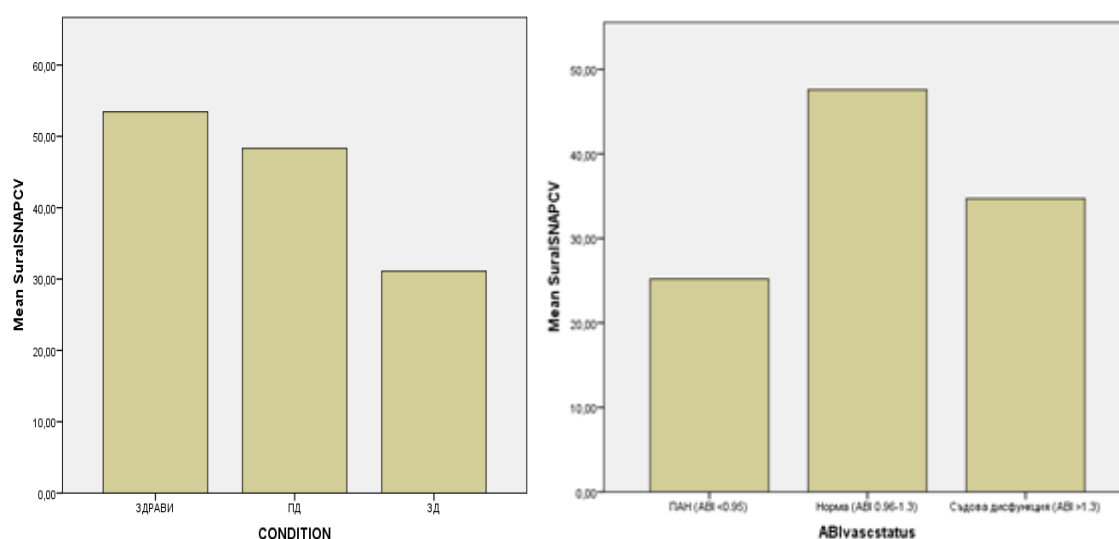


Фиг.13. Корелация между средните стойности на А на SNAP на N. Suralis и CIMT

Не толкова изразена зависимост се отбелязва и при изследването на корелациите между А на суралния SNAP и маркерите за системна съдова

увреда – бета-индекс $\rho = -0,311$, $p < 0.001$ и СИМТ. По-изявена отрицателна корелация се забелязва с СИМТ $\rho = -0,411$, $p < 0.001$, т.е. увредата на сетивните миелинизирани влакна напредва, заедно с атеросклеротичната трансформация на съдовото русло.

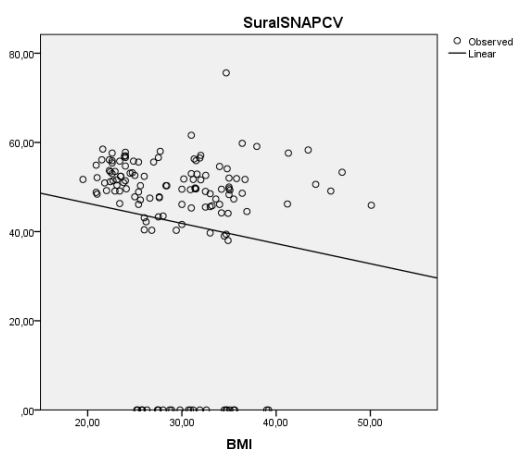
При оценка на показателя CV (скорост на провеждане), при двете групи има значителна разлика: ПД- 48.31 SD \pm 11.063, ЗД2- 31.09 м/сек SD \pm 24.47. При здравите контроли средната стойност е 53.44 м/сек SD \pm 3.141. При част от пациентите, потенциал от суралния нерв не се отведе. При групата пациенти с ПД, сурален SNAP не се отведе при 2 (4%) пациенти, докато при групата болни със ЗД2, суралния SNAP липсваше при 22 (37%) човека. Абнормен сурален SNAP с ниска A, нормална или удължена DL с или без намалена CV се отведе при 5 (10%) човека от групата пациенти с ПД и 7 (12%) човека от групата със ЗД2. Средната стойност на CV на суралния SNAP при пациентите с ПД е 48.3, а при пациентите със ЗД2 е 31.09. Между здравите контроли и пациентите с ПД липсва статистически значима разлика между CV на суралния SNAP ($p > 0.05$). Такава е налична между групите пациенти с ПД и ЗД2 и между здравите контроли и пациентите със ЗД2 ($p < 0.05$)



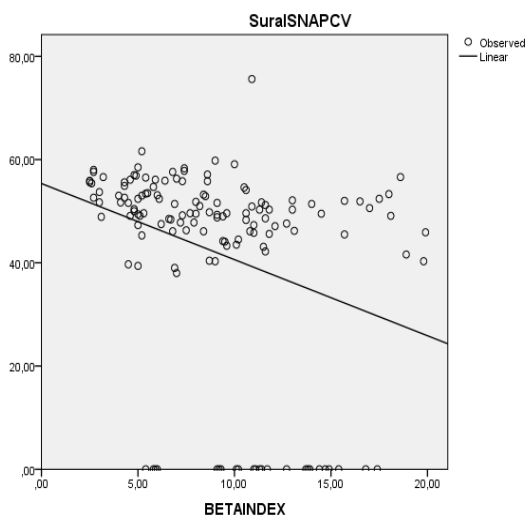
Фиг.14. Средни стойности на CV на SNAP на N. Suralis, според гликемичния Статус

Фиг.15. Средни стойности на CV на SNAP на N. Suralis, според съдовия статус

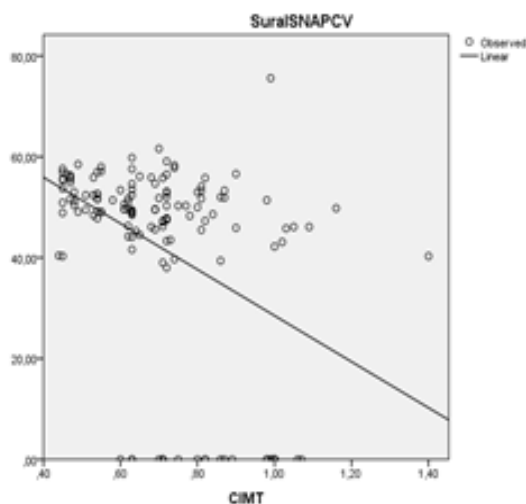
При оценка на маркера според степента на съдова увреда се установява статистически значима разлика между средните стойности при нормален съдов статус /47.58 SD±13.64/ от една страна и съдова дисфункция /34.69 SD±24.16/ и ПАН /25.19 SD±26.29/ от друга ($p < 0.5$)



Фиг.16. Изследването на зависимостта между средните стойности на CV и степента на затлъстяване, определена чрез BMI показват лека отрицателна корелация / $\rho = -0.256$, $p < 0.002$ /.



Фиг.17. Корелация между средните стойности на CV на SNAP от N. Suralis и бетаиндекс

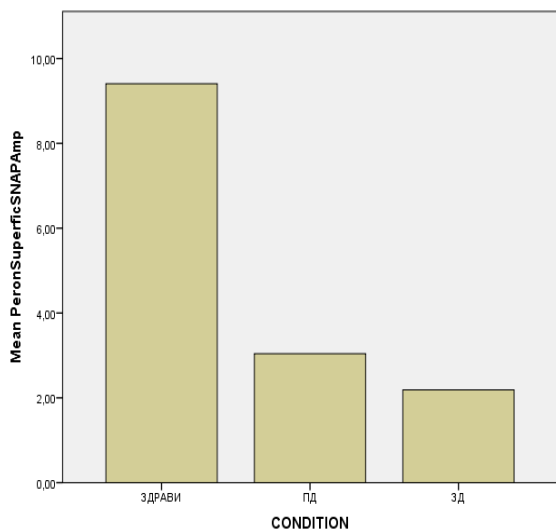


Фиг.18. Корелация между средните стойности на CV на SNAP от N. Suralis и CIMT

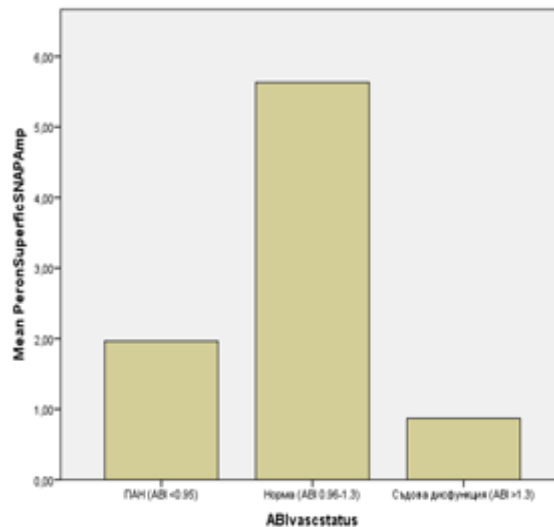
Изследването на зависимостта между CV на суралния SNAP и маркерите за системна съдова увреда – бета-индекс /rho= -0.424, p<0.001/ и CIMT /rho= -0.419, p<0.001/, показват отрицателна корелация. По-изразена зависимост се налюдава между CV и бета-индекса, което подсказва, че функционалната и морфологична интактност на миелиновата обвивка на аксона е чувствителна дори към лека съдова увреда.

SNAP, отведен от N. Peroneus Superficialis

При изследване на двете групи пациенти, се откриха средни стойности на A при пациенти с ПД- 3.04 SD±3.353, а при пациенти със ЗД2 – 2.18 SD± 3.775. При здрави контроли средните стойности на A е 9.40 SD±2.556. Наблюдава се тенденция за понижаване на A на маркера с влошаването на гликемичния статус. За разлика от наблюдаваните средни стойности на A на суралния SNAP, при A на сетивните потенциали на N. Peroneus Superficialis, още при болните с ПД, средната стойност е под приетата долна граница на нормата (6µV), т.е. този нерв се уврежда и при по-леки нарушения на гликемичния статус. Обратно на A на суралния SNAP, тук се установява статистически значима разлика между средните стойности на A на маркера при ПД и здрави контроли (p<0.05). При ЗД2, в сравнение с ПД и здравите контроли A не е със статистически значима разлика (p>0.05).

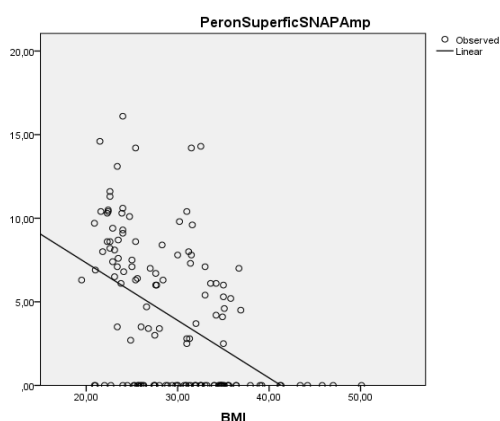


Фиг.19. Средни стойности на А на SNAP от N. Peron. Superficialis, според гликемичния статус

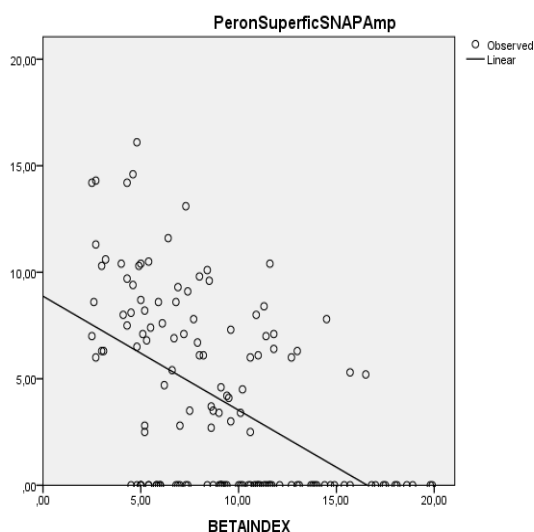


Фиг.20. Средни стойности на А на SNAP от N. Peron. Superficialis, според съдовия статус

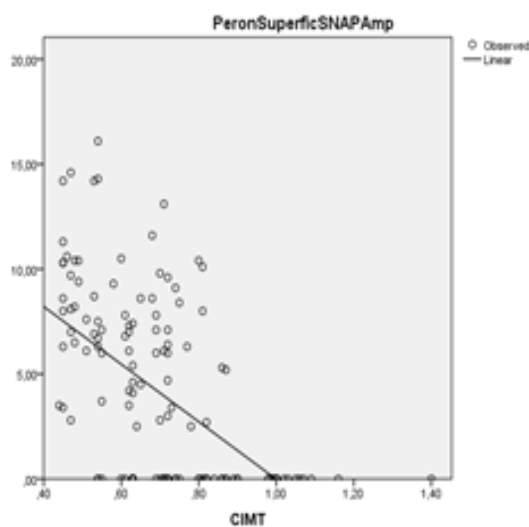
Сравняването на А на сетивния потенциал от N. Peroneus superficialis /ПАН-1.96 SD±3.503, Норма- 5.63 SD±4.450, Съдова дисфункция - 0.86 SD±1.921/, показва статистически значима разлика между пациентите с нормален съдов статус от една страна и пациенти с ПАН и съдова дисфункция от друга ($p < 0.5$).



Фиг.21. Корелация между Средни стойности на А на SNAP от N. Peron. Superficialis и BMI- отрицателна корелация /rho= -0.498, $p < 0.001$ /



Фиг.22. Корелация между А на SNAP от N. Peron. Superficialis и бетаиндекс

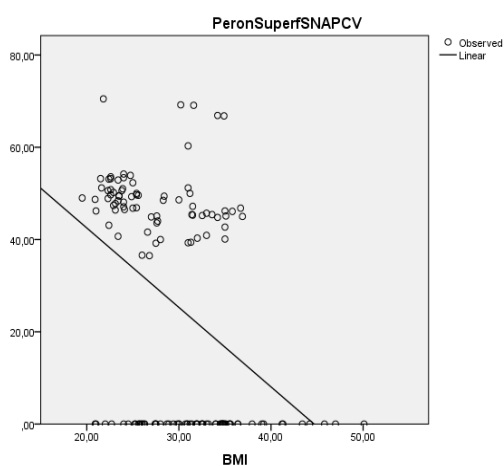


Фиг.23. Корелация между А на SNAP от N. Peron. Superficialis и CIMT

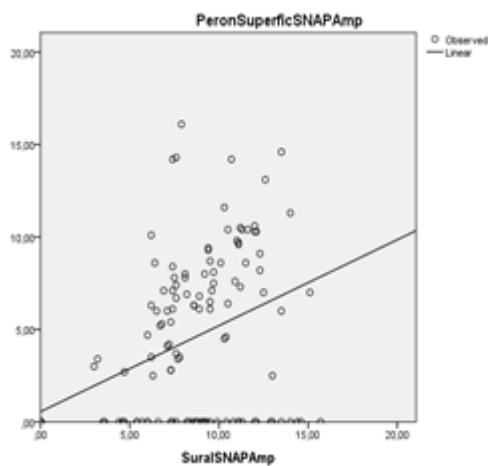
А на повърхностния перонеален SNAP показва отрицателна корелация с двата маркера на системна съдова увреда – бета-индекс ($\rho = -0.527$, $p < 0.001$) и CIMT ($\rho = -0.597$, $p < 0.001$). Корелационните индекси, изчислени при този нерв, показват по-силна корелация спрямо А на суралния SNAP. По-силна е отрицателната корелация с CIMT. За изследваните пациенти се идвежда, тезата че повърхностния перонеален нерв е чувствителен не само спрямо метаболитни и но спрямо съдово-индуцирани увреждащи нокси.

Средните стойности на CV по повърхностния перонеален нерв, показва тенденция към понижаване с прогресията на гликемичния статус. По отношение на изследваните групи пациенти, средните стойности на CV са както следва: ПД – 22.7 м/сек., ЗД2 – 16.8 м/сек. При здравите контроли средните стойности на маркера са 49.9 м/сек. Както и при маркера А, така и при CV, повърхностния перонеален нерв показва липса на статистически значима разлика ($p > 0.05$) между средните стойности между здравите контроли и пациентите с ПД и съществуваща такава между ЗД2 от една

страна и ПД/здрави контроли от друга ($p < 0.05$). Липса на статистически значима разлика има между средните стойности на CV на SNAP между пациентите с нормален съдов статус /35.22 SD±23.30/ от една страна и пациентите със смутена съдова функция /27.19 SD±16.37/ или ПАН /13.6 SD±22.47/, но не и между двете групи с различен вид съдова патология. Изследването на зависимостта между CV на SNAP от N. Peroneus superficialis, показва отрицателна корелация ($\rho = -0.466$, $p < 0.001$).



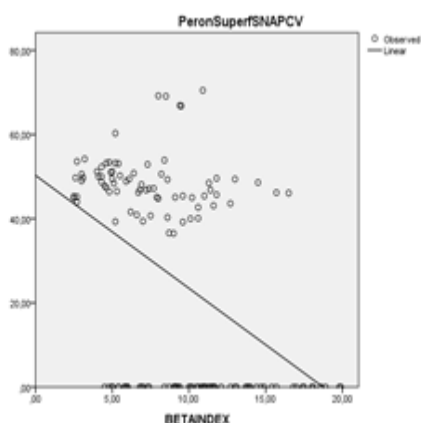
Фиг.24. Корелация между CV на SNAP на N. Peroneus Superficialis и BMI



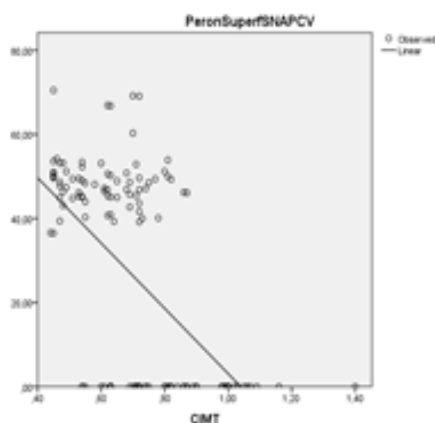
Фиг.25. Корелация между CV на SNAP на N. Peroneus Superficialis и A на SNAP на N. Suralis / $\rho = 0.435$, $p < 0.001$

Изследването на зависимост между A на двата изследвани сетивни нерва показва положителна корелация ($\rho = 0.435$), което показва, че макар и в различна степен, и двата периферни нерва показват тенденция към увреждане при изследвания контингент.

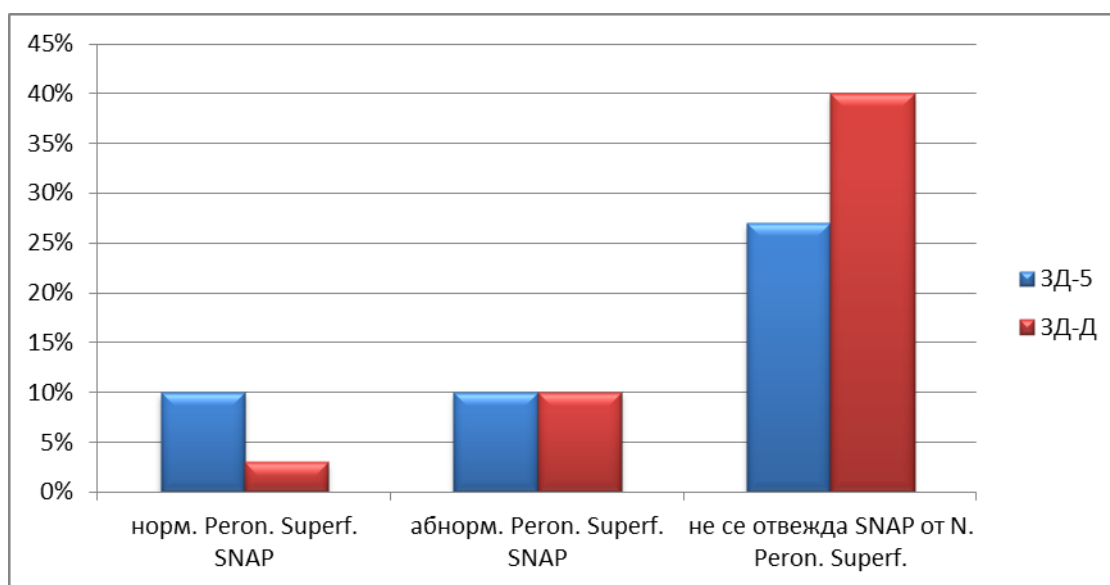
Изследването на зависимостите между CV от SNAP от N. Peroneus superficialis, с маркерите за системна съдова увреда – бета-индекс ($\rho = -0.482$) и CIMT ($\rho = -0.544$), показват отрицателни корелации.



Фиг.26. Корелация между CV от SNAP от N. Peroneus superficialis и бета-индекс



Фиг.27. Корелация между CV от SNAP от N. Peroneus superficialis и CIMT

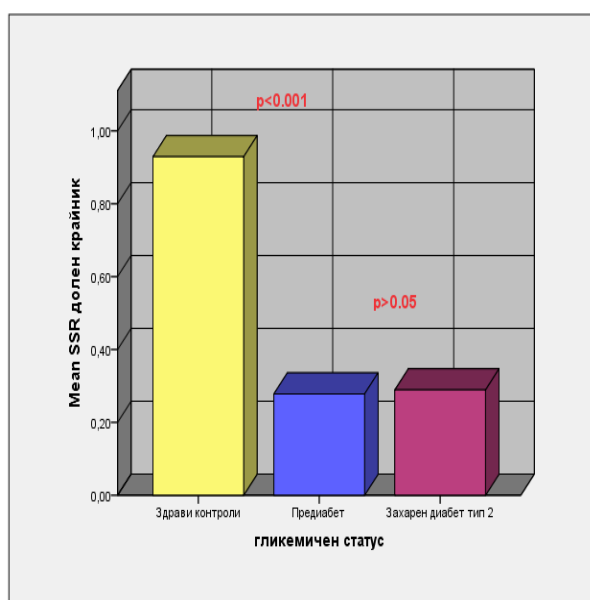


Фиг.28. При оценка на суперфициалния перонеален SNAP при двете подгрупи ЗД2 – до 5-годишна давност и дългогодишен, се оказва че N. Peroneus Superficialis се уврежда значително по-рано в хода на гликемичната дисрегулация. При ранния ЗД2, в сравнение със суралния SNAP, относителния дял на нормалните SNAP е доста по-малък – 10% при ЗД2 с до 5-годишна давност и само 3% при ЗД2 с дългогодишна давност. Горепосочените данни, могат да доведат до предположението, че N.

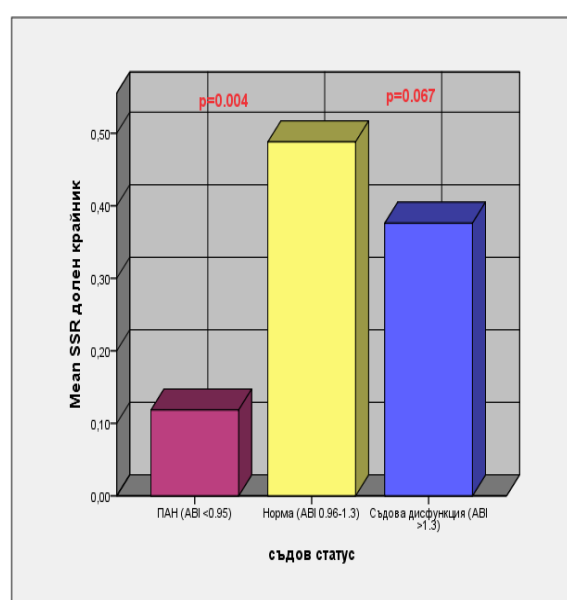
Peroneus Superficialis е много по-уязвим на различни увреждащи фактори, включително и метаболитни такива и може да се използва като ценен източник на информация, дори при липса на категорични електроневрографски данни за полиневритна увреда.

Sympathetic Skin Response (SSR)

При изследването на SSR при двете групи пациенти се установиха средни стойности на маркера – 0.227, при пациентите със ЗД2 – 0.331, докато при здрави контроли е 0,929. Липсва статистически значима разлика между SSR при пациентите с ПД и ЗД2 ($p>0.05$). Статистически значима разлика се установи между болните с ПД/ЗД2 и здравите контроли ($p<0.05$). При отвеждане от горен крайник, на изследваните лица, средните стойности на SSR показват статистически значима разлика между болните със ЗД2 (0.526) и ПД (0.595), както и между ЗД2 и здравите контроли (1.553) ($p<0.05$). Липсва статистически значима разлика между пациентите с ПД и здравите контроли ($p>0.05$).

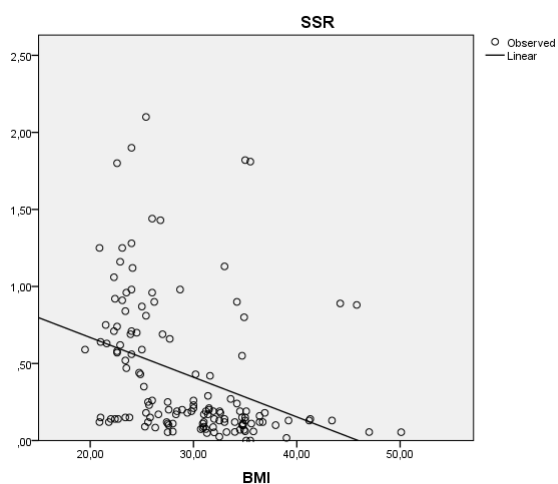


Фиг.29. Средни стойности на SSR според гликемичния статус

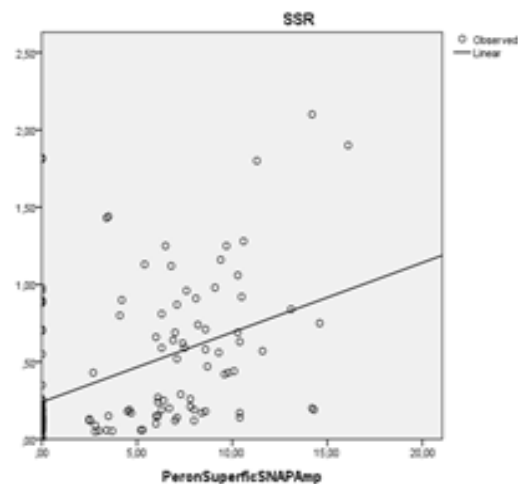


Фиг.30. Средни стойности на SSR според съдовия статус

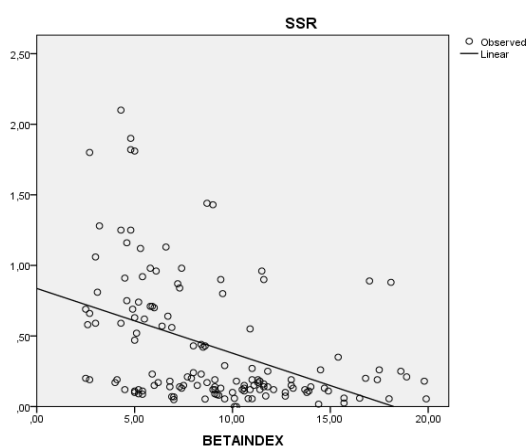
Според съдовия статус стойностите на SSR при нормален съдов статус са $0.488 \text{ SD} \pm 0.441$, при съдова дисфункция - $0,376 \text{ SD} \pm 0.518$, докато при ПАН са $0.118 \text{ SD} \pm 0.095$. При разпределението на изследвания контингент пациенти, спрямо статуса на периферната артериална система, излиза че подобно на другите електромиографски маркери, така и SSR показва тенденция към промяна при изразено влошаване на трофиката на крайниците. Изследването на взаимоотношенията между маркери за увреда на нервни влакна от различен калибър, каквито са SSR и A на суралния SNAP, показва положителна корелация ($\rho = 0.507$).



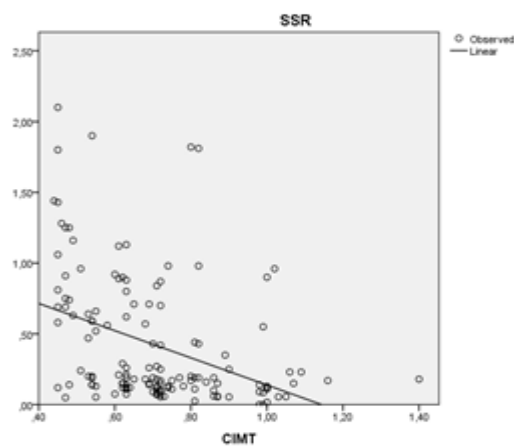
Фиг.31. Корелация между SSR и BMI / $\rho = -0.472$, $p < 0.001$ /



Фиг.32. Корелация между SSR и A на SNAP на N. Peron. Superficialis / $\rho = 0.507$, $p < 0.001$ /



Фиг.33. Корелация между SSR и бета-индекс



Фиг.34. Корелация между SSR и CIMT

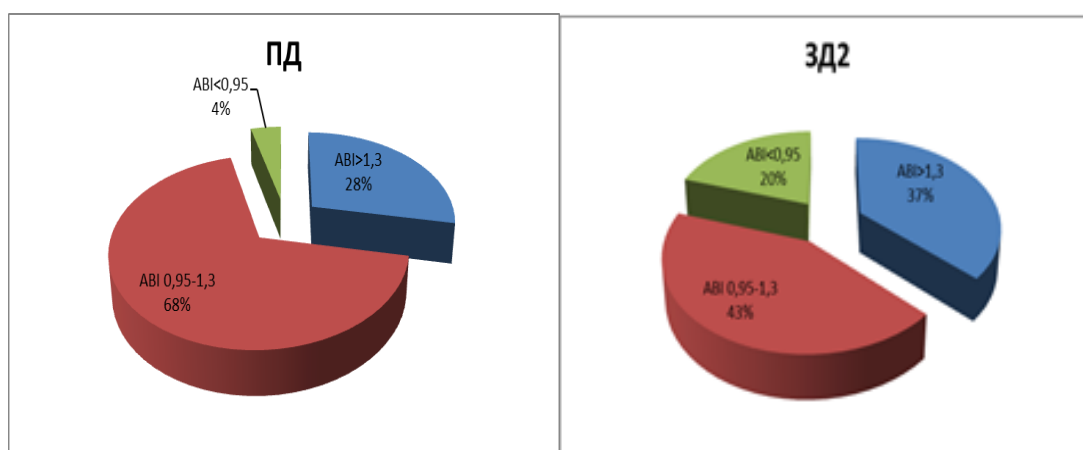
Сравняването на връзката между SSR и маркерите на системна съдова увреда – бета-индекс ($\rho = -0.452$, $p < 0.001$) и CIMT ($\rho = -0.430$, $p < 0.001$), показва отрицателна корелация. Колкото по-напреднал е атеросклеротичния процес, толкова по-голяма увреда понасят немиелинизираните нервни влакна от тип С.

При двете групи болни – ПД и ЗД2, с най-голям относителен дял са абнормните стойности на SSR – 78% от пациентите с ПД и 40% от пациентите със ЗД2. За сметка на това, при диабетно болните по-голям относителен дял имат пациентите, при които потенциалът не се отвежда (35%). Прави впечатление, че в групата на диабетно болните, относителния дял на пациентите с нормален SSR е по-висок в сравнение с пациентите с ПД. За да се открие причината за това несъответствие се проведе анализ на болните със ЗД2 с до 5-годишна давност и тези със ЗД2 с дългогодишна давност. Установява се, че пациентите със ЗД2 с до 5 годишна давност са с по-голям относителен дял на пациентите със съхранен SSR (13%).

От тези резултати може да се предположи информативната стойност на SSR като маркер за нарушена неврогенна регулация на съдовото русло, особено на дисталните части на крайниците, още във фазата на ПД, и то често в отсъствие на позитивен пряк маркер за вазомоторни нарушения, следователно по-активното проследяване на тези болни впоследствие.

3. Изследване на маркерите за съдова увреда:

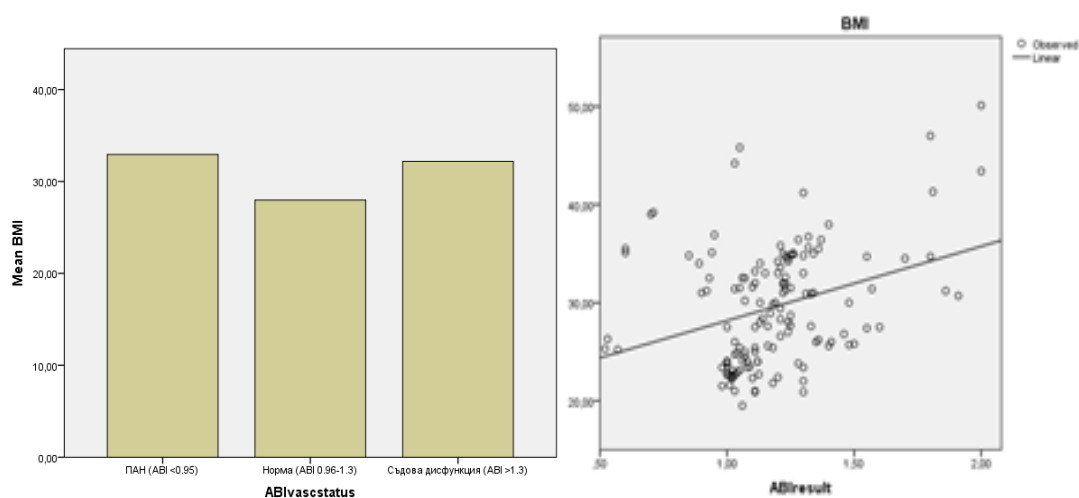
Изследваха се маркери за увреда на периферното кръвообращение и маркери, които оказват системна съдова увреда. Вече се описа наличието на периферна обструктивна съдова недостатъчност, чрез измерване на ABI. Установява се, че за изследвания контингент с ПАН са 13% от всички пациенти. За сметка на това, стойностите на $ABI > 1.3$, като указание на нарушена автономна регулация на съдовата функция и начална съдова калциноза се установиха при 33% от цялата изследвана кохорта. И двете нарушения имат по-голям относителен дял при пациентите със ЗД2. Честотата на болните със съдова дисфункция изглежда по-различно, когато се изследват отделно двете групи пациенти. Тогава се вижда много по-нисък относителен дял на ПАН при пациентите с ПД. Изглежда в ранните фази на гликемична дисрегулация, освен по-дискретна полиневритна клинична симптоматика се наблюдава и по-лека периферна съдова увреда.



Фиг.35. Разпределение на пациентите с предиабет и захарен диабет тип 2, според периферния съдов статус.

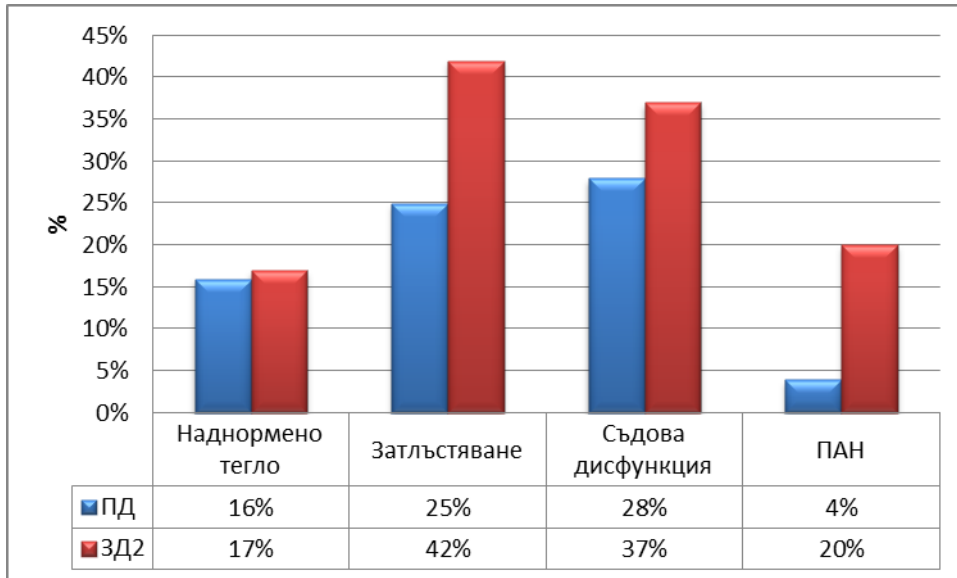
При пациентите с ПД, средната стойност на ABI е 1.23 ($SD \pm 0.33$), при пациентите със ЗД2 – 1.20 ($SD \pm 0.19$). Несъответствието се при пациентите със ЗД2 се обяснява със значително по-големия относителен

дъл на патологично ниски стойности на ABI при тази група. Поради важната роля на затлъстяването като независим рисков фактор за съдови заболявания, е важно да се оцени взаимовръзката между BMI и състоянието на периферната съдова мрежа.



Фиг.36. Средни стойности на BMI, Фиг.37. Корелация между BMI и ABI според периферния съдов статус

При оценка на BMI при пациентите с ПД, средната стойност е 30.37 ($SD \pm 5.26$). Средната стойност на BMI при пациентите със ЗД2 е 32.1 ($SD \pm 5.7$). Съществува зависимост между средните стойности на BMI и ABI, ($\rho = 0.317$), особено що се отнася до стойности на ABI от спектъра, свързани със съдова дисфункция ($ABI > 1.3$), които нарастват по стойности заедно с увеличаването на BMI, но липсва статистически значима разлика между сравняване на средните стойности на BMI между групите болни с ПАН и съдова дисфункция ($p > 0.05$). Статистически значима разлика има при сравняване на двете групи болни със съдова патология с групата с нормален съдов статус. Затлъстяването оказва важно влияние върху процесите на съдова увреда, независимо от нарушената гликемична регулация.

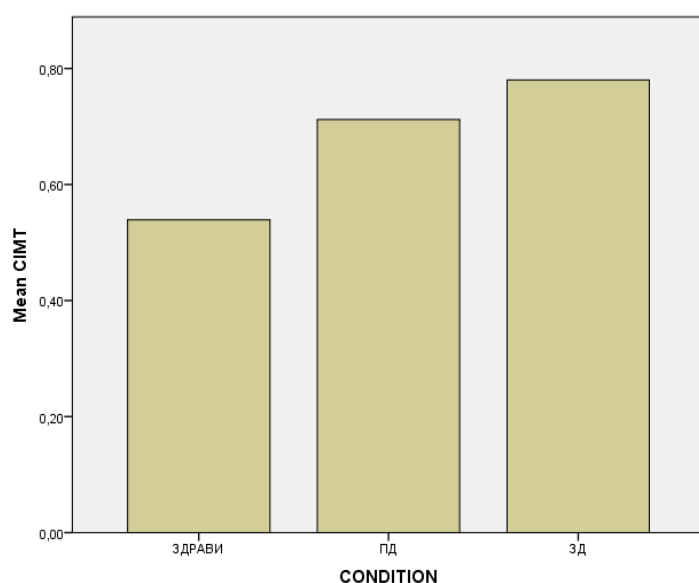


Фиг.38. Относителни дялове на съдовия статус, сравнени с абнормно тегло **СІМТ:**

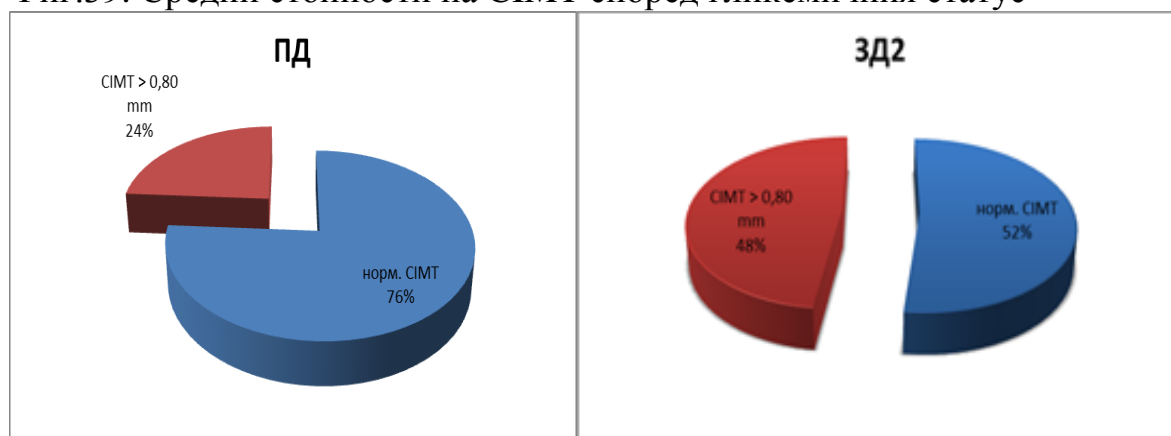
Изследването на СІМТ, като маркер за системна съдова увреда и потенциална атеросклеротична трансформация на съдовете, се установи че средната стойност на маркера е 0,74 ($SD\pm 0.17$) за всички пациенти.

При пациентите с ПД, средната стойност на СІМТ е 0,71 ($SD\pm 0.17$), при пациентите със ЗД2 е 0.78 ($SD\pm 0.17$), а при здрави контроли е 0.53. При изследване на отделните групи пациенти, се отбелязва прогресия на съдовата увреда успоредно с прогресията на нарушената гликемична регулация. Доказателство за това е нарастването на средните стойности на маркера при пациентите с ПД и ЗД2, в сравнение със здравите контроли, както и отбелязването на същата тенденция спрямо двете групи пациенти. При пациентите с ПД 76%, от групата са с нормални стойности на маркера, но почти една четвърт (24%) от групата вече има патологично високи стойности ($СІМТ > 0.8$). В групата на пациентите със ЗД2, относителния дял на тези пациенти става почти половината (48%). И при двете групи се

наблюдават голям относителен дял пациенти с изявена атеросклеротична трансформация на съдовата система. При сравняване на трите групи участници: здрави контроли, ПД и ЗД2 се наблюдава следните резултати: Въпреки, че между здравите контроли и пациентите с ПД и ЗД2 има статистически значима разлика в средните стойности на CIMT ($p < 0.05$), такава не съществува между двете групи пациенти – ПД и ЗД2 ($p > 0.05$).

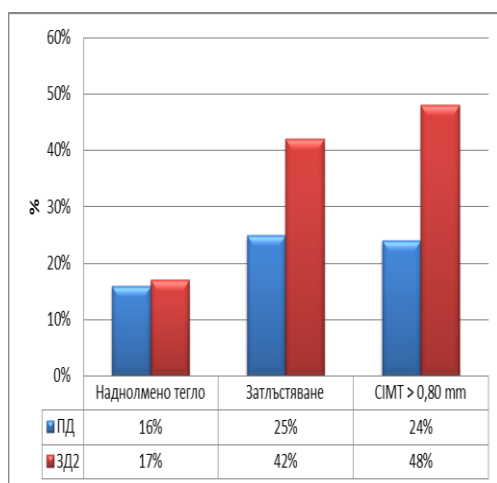


Фиг.39. Средни стойности на CIMT според гликемичния статус

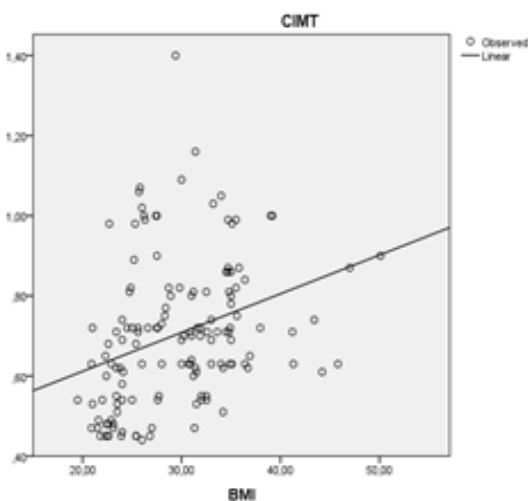


Фиг.40. Относителни дялове на пациентите с нормален и повишен CIMT при групите пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2.

Отнасянето на резултатите от изследването на ВМІ към СИМТ на двете групи пациенти показва, съпоставими относителни дялове на маркера и относителните дялове на пациентите с различна степен на затлъстяване.



Фиг.41. Относителни дялове на пациентите с абнормен СИМТ и абнормно тегло.



Фиг.42. Корелация между СИМТ и ВМІ

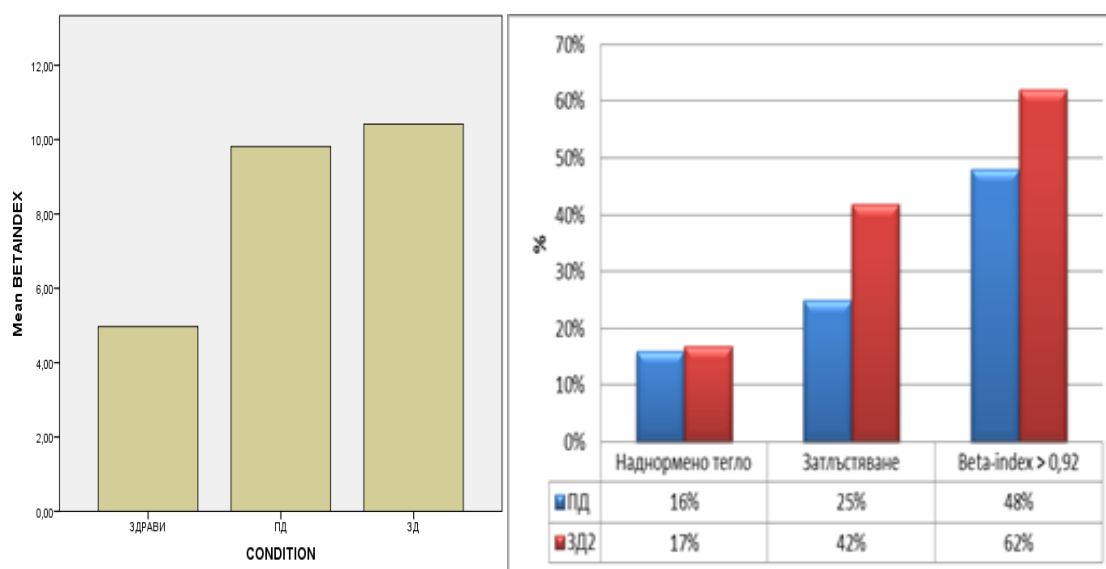
Въпреки това между СИМТ и ВМІ има положителна корелация ($\rho=0.413$, $p<0.01$) при цялата изследвана кохорта болни, което показва известна зависимост между степента на затлъстяване и атеросклеротичната трансформация на съдовото русло.

Когато изследваната кохорта се раздели на групи според стойностите на АВІ – нормална съдова функция $/0.65 \pm 0.161/$, ПАН $/0.85 \pm 0.142/$ и съдова дисфункция $/0.77 \pm 0.188/$, сравнението на средните стойности на СИМТ, показва следните резултати: статистически значими разлики между индивидите с нормален съдов статус и другите две групи – ПАН и съдова дисфункция ($p<0.05$) и липса на статистически значима разлика между

средните стойности на СИМТ между пациентите с ПАН и съдова дисфункция. От тези наблюдения може да се предположи, че СИМТ, макар и да показва наличие на системна съдова увреда, не може да уточни прецизно тежестта ѝ.

Бета-индекса на артериална ригидност

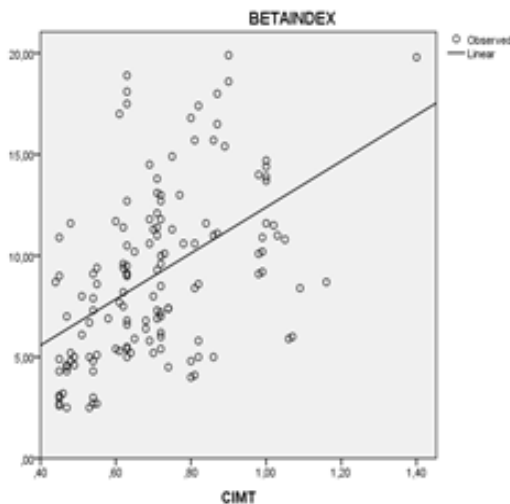
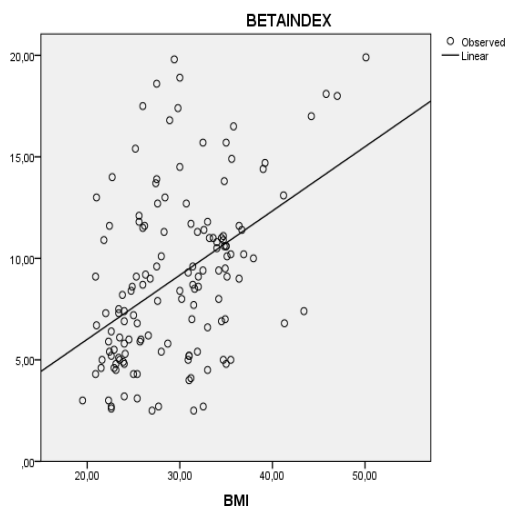
При изследването на маркера при пациенти с ПД, средната стойност е 9.81 (SD±3.79), а при пациентите със ЗД2 е 10.41 (SD±4.24). В сравнение с теоретично изчислените референтни граници за възрастовия диапазон от 51-60 години, в който влиза средната възраст на двете изследвани групи пациенти (съответно 55.54 за ПД и 55.78 за ЗД2), която е 9.2, при двете групи се отбелязват повишени стойности на маркера. Между двете групи пациенти – ПД и ЗД2 липсва статистически значима разлика между средните стойности на бета-индекс ($p>0.05$). Такава статистически значима разлика съществува при сравнение на средните стойности на бета-индекса между здравите контроли и двете групи пациенти с нарушена гликемия ($p<0.05$). Следователно при тази кохорта, бета-индекса показва наличие на съдова увреда при пациентите с нарушена гликемична регулация.



Фиг.43. Средни стойности на бета-индекс според гликемичния статус

Фиг.44. Относителни дялове на пациентите с повишен бета-индекс спрямо повишеното телесно тегло

Установява се положителна корелация между стойностите на бета-индекса и BMI на пациентите ($\rho=0.424$, $p<0.001$).



Фиг.45. Корелация между

Фиг.46. Корелация между бета-индекс

Бета-индекс и BMI

и CIMT

Резултатите показват, че бета-индекса, отразява по-точно, а може би и по-рано фините функционални и морфологични промени в съдовата стена, включително и при пациенти със гликемична дисрегулация. От трите изследвани индекса: ABI, CIMT и бета-индекса, последният се оказва най-чувствителен към съдова увреда, дори в ранните стадии на диабетния континиум –ПД. Според разглежданата литература, причината най-вероятно е силното влияние на инсулиновата резистентност върху бета-индекса. Този маркер е по-чувствителен маркер по отношение на влиянието на затлъстяването върху прогресията на системната съдова увред ($\rho=0.424$, $p<0.001$).

Взаимовръзката между бета –индекса и СИМТ се изразява чрез положителна корелация между двата маркера ($\rho=0.514$). С нарастването на средните стойности на единия маркер, нарастват средните стойности и на другия, а в същината си и двата маркера отразяват прогресивна съдова увреда. Заключение е, че двата маркера са не взаимно-заменяеми а взаимно-допълващи се, тъй като СИМТ отразява морфологичния аспект на съдова увреда, а бета-индекса – функционалния.

4. Резултати от изследването на кохортата болни с капиляроскопия:

При изследването на болните с предиабет с капиляроскопия се установи наличие на извити капиляри (45%) дилатирани „гигантски“ (5%) или в някои случаи спастични капиляри (7%), както и наличие на микрохеморагии (1%).

При пациентите със захарен диабет тип 2 се установяват предимно спастичитет на капилярите (60%), на места – наличие на малки хеморагии (4%), извити и кръстосани капиляри (82%).

Основната разлика между двете групи пациенти е, че при пациентите със ЗД2 се установяват аваскуларни зони, и обширни зони на изразен капилярен спастичитет. Типът на капиляроскопията е различен при болни с ЗД 2 и ПД. Най-тежки са измененията при болни с ЗД2, и еднакъв на тези с ПД и контролната група. Други автори намират по-тежка степен на увреда при диабет (трета и четвърта степен по Fagrel), но ние не намерихме данни за четвърта степен.

Обсъждане на резултатите

Данните от проучените литературни източници и резултатите от проучването допринасят за потвърждаване и обогатяване и на теоретично-практическите аспекти на клиничната и медико – социалната значимост на периферно-нервните и съдовите усложнения при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2.

Основните акценти в обсъждането на резултатите могат да се групират в следните направления по отношение на:

Методика на проучването:

За изследване на периферно-нервните и съдови усложнения в хода на диабетния континиум, се събра кохорта от пациенти в целия спектър на гликемичната дисрегулация – Нарушен глюкозен толеранс, НГГ, новооткрит ЗД2, ЗД2 с до 5-годишна давност и ЗД2 с дългогодишна давност. За диагностично уточняване на пациентите се използваха най-актуалните национални и международни консенсуси. Основополагащ за категоризирането на пациентите е консенсусът на American Diabetes Association (ADA). При всеки пациент се определи BMI и съобразно BMI-скалата, се определи нормално тегло, наднормено тегло или степен на затлъстяване от I до IV. Това позволи да се проведе точно детерминиране на степента и стадия на метаболитно нарушение при всеки пациент и последваща правилна интерпретация на получените резултати от анализа на тези групи пациенти. Методиките на категоризиране на метаболитния статус и конкретния стадий на нарушена гликемична регулация са основополагащи във всички разгледани в световната литература,

проучвания. Те предлагат важни морфометрични и клинични характеристики на изследваните кохорти пациенти, които имат отношение към резултатите от клиничното изследване на болните, неврофизиологичните и доплерови изследвания. Настоящото проучване не прави изключение, за което свидетелстват изследваните взаимоотношения между стадия на метаболитно нарушение и стойността на ВМІ.

За целите на проучването се изготви алгоритъм, чиято основна цел е да установи наличието на полиневритна и/или съдова увреда при пациенти с възбудна и/или отпадна сетивна симптоматика. Същите могат да имат и двигателен дефицит (настоящото проучване изключва пациенти с парези поради увреда на централният двигателен неврон). Алгоритъмът включва следните основни елементи:

1. Оценка на клиничната симптоматика на пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2;
2. Неврофизиологично изследване;
3. Дуплекс-ехография на артериите на крайниците за оценка на съдовия статус на пациентите с предиабет и захарен диабет тип 2;

Анализ на изследвания контингент:

Чрез стационарите и амбулаториите на Клиника по Ендокринология и Клиника по Нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, се подбра кохорта от 30 здрави контроли и 110 пациенти. Относителният дял на пациентите с отделните стадии на гликемична дисрегулация са както следва: здрави контроли – 21%, НГТ– 20%, НГГ–16%, ЗД2-Н – 11%, ЗД2-5 – 9% и ЗД2-Д – 23%. При изчисляване на ВМІ на изследваните пациенти, се констатира, че 95 човека (68%) от целия контингент са с наднормено

тегло или някаква степен на затлъстяване. Във фазата на ПД, най-голям дял болни са с наднормено тегло (15 човека - 16%) и затлъстяване I степен (15 човека - 16%), за сметка на по-малък дял болни с тежки степени на затлъстяване. Не така стои въпросът с диабетците, при които, въпреки че се забелязва най-голям дял болни със затлъстяване I степен (25 човека - 26%), се отбелязва по-голям дял болни с тежки степени на затлъстяване. В сравнение с групата болни с ПД, се наблюдава двойно по-голям процент болни със затлъстяване II степен (ПД - 6%/ЗД2-12%). Callaghan BC et al (2016) изследва контингент от 102 човека – пациенти със затлъстяване и нормогликемия, пациенти със затлъстяване и ПД и пациенти със затлъстяване и ЗД2, които са скринирани чрез клиничен преглед и клинични скали за наличие на полиневропатия, а позитивните за полиневропатия се подлагат на ЕНГ и кожна биопсия. Авторите установяват, че 11% от затлъстелите лица, 29% от лицата със затлъстяване и ПД и 34.6% от диабетците със затлъстяване имат полиневропатия. Заключение на авторите е, че полиневропатията е често явление при затлъстяване, дори в отсъствието на нарушена гликемия и го поставят като независим рисков фактор за развитие на полиневропатия (Callaghan BC et al 2016). Отново Callaghan et al (2016) представя изследване на 2,382 човека със симптоматична полиневропатия и стигат до заключението, че по-тежката невропатна симптоматика кореспондира с повече метаболитни рискови фактори – не само нарушена гликемия, но и метаболитен синдром (Callaghan BC et al 2016).

От паспортната част на предоставената от болните медицинска документация, а също чрез попълването на индивидуалните карти на пациента се придоби представа за демографската характеристика на изследваната кохорта пациенти. Установи се, че 64% от пациентите са

мъже, а 36% – жени. В групата на здравите контроли – 43% са жени, а 57% са мъже. При пациентите с ПД, относителния дял на жените е 48%, а на мъжете – 52%. В групата на пациентите със ЗД2, жените са с много по-малък относителен дял – 23%, а мъжете – 77%. По отношение на възрастовият състав на изследваната кохорта болни, в нея са включени пет възрастови групи в диапазона на 30-79г. Най-голям брой пациенти, и при двете основни групи – ПД и ЗД2, принадлежат към две възрастови групи: 50-59г и 60-69г. От цялата кохорта болни, относителния дял на болните във възрастовата група 50-59г е 42%, а за възрастовата група 60-69г – 27%, т. е. основната част от изследвания контингент са хора в активна, трудоспособна възраст, при които вероятно вече се е изявила или предстои да се изяви клинично някаква патология, свързана с метаболитни нарушения.

Клинични характеристики на изследвания контингент, чрез оценка с клинични скали за полиневритна увреда:

За оценка на това, дали пациентите от изследваната кохорта имат клинични данни за полиневропатия се използваха две клинични скали – NDS и MNSI. NDS е проста и лесна за изпълнение клинична скала, която основно разчита на резултатите от прегледа на пациента. MNSI е комплексна батерия, която включва 2 компонента: въпросник и скала за клиничен преглед на пациента. При пациентите с ПД средните стойности и на скоровете от двете скали са под най-ниския патологична стойност – 2.5 ± 1.03 за NDS и 6 ± 2.89 за MNSI. При изследване на групата пациенти със ЗД2, средните стойности на скоровете и на двете скали се определят като сигнификантно повишени – 8 ± 2.14 за NDS и 11 ± 4.24 за MNSI. Този

резултат не означава, че болните с нормален скор нямат оплаквания или не представят дискретни симптоми, които могат да бъдат свързани с начална субклинична полиневритна увреда. При изследването на пациенти със ЗД2 се установиха негативни корелации между скората на NDS и A на SNAP, отведен от суралния нерв. Това се отнася и до MNSI, при която въпреки абнормните скорове, все пак липсва очакваната силна корелация с A на суралния SNAP. Най-вероятно тези резултати са свързани с по-голямата специфичност, характерна за тази скала, т.е. ако чрез батерията се долови сигнификантно нарушение, то да се дължи именно на полиневритна, а не на съдова или опорно-двигателна увреда. Xiong Q et al (2015) изследва 131 пациенти със ЗД2, чрез MNSI, използвайки ЕНГ като златен стандарт за потвърждаване на диагнозата (43.5% от изследваната кохорта има диабетна полиневропатия). Според авторите MNSI показва голяма чувствителност и специфичност и корелира добре с ЕНГ (Xiong Q et al 2015). Големи популационно-базирани проучвания: The San Luis Valley Diabetes Study 1984-1986, MONICA/KORA study, PROMISE study 2004-2006, SH-DREAMS 2011-2012, Olmsted County IG study 2004, които проследяват пациенти с ПД и метаболитен синдром, и прилагат клиничен преглед или клинични скали за установяване на полиневропатия. Най-предпочитана е MNSI- батерията и/или NDS, като съобразно резултата се определя дали изследваните лица имат или нямат полиневропатия, но с изключение на Olmsted County IG study, не използват ЕНГ за да поставят и електрофизиологична диагноза. MONICA/KORA – S2 и S3-фазите проследява 195 пациенти със ЗД2 и 198 здрави контроли във възрастовия диапазон 25-74 години, използвайки MNSI. Резултатите им показват заболяемост от полиневропатия при 28% от диабетниците, 13% от пациентите с НГТ, 11.3% от пациентите с НГГ и 7.4% от групата без нарушение в гликемията. При The San Luis Valley Diabetes Study се

изследват 279 диабетици и 577 здрави контроли, чрез изследване на вибрационен усет и ахилови рефлексии. Заболяемостта от полиневропатия при тази кохорта е 3.9% при здрави контроли, 11.2% при ПД и 25.8% при ЗД2. PROMISE study 2004-2006, включва кохорта от 462 човека, които са изследвани с MNSI и вибрационен усет. От този контингент, 29% от здравите контроли, 49% от пациентите с ПД и 50% от диабетиците са с полиневропатия (Lee CC et al 2015). SH-DREAMS включва кохорта от 2035 човека, изследвани чрез NDS и клиничен преглед. Според резултатите от проучването, 8.4% от диабетиците, 2.8% от пациентите с ПД и 1.5% от здравите контроли са с полиневропатия. Заключението на тези проучвания е, че при ПД има риск от развитие на полиневропатия, поради факта, че определена част от изследваните субекти с ПД, включени в тези проучвания показват анамнестични и клинични данни за полиневропатия. При всички горепосочени проучвания, освен Olmsted County IG study 2004, полиневритна увреда се установява чрез снемане на анамнеза, и прилагане на клинична скала (най-често NDS или MNSI). Следователно съществува огромен недостатък в дизайна на проучванията – липсата на ЕНГ. Такава е приложена само в Olmsted County IG study 2004, при което полиневропатия се установява при най-малък относителен дял от изследваните субекти с ПД (1.7%). Тези наблюдения са съпоставими с настоящото проучване, при което след изследване с NDS, 50% от болните с ПД и 92% при ЗД2 имат клинични данни за полиневропатия. След прилагането на MNSI в настоящето проучване, 16% от пациентите с ПД и 60% от диабетиците имат клинични данни за полиневропатия. И при двете скали, резултатите от прилагането им не кореспондират директно с резултатите от ЕНГ. Това налага уточняването и на съдовия статус на болните, за да се изключи артериална недостатъчност като причина за наблюдаваната сетивна симптоматика. Jaiswal M et al (2017), в рамките на

проучването SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) study, изследват 258 човека със ЗД2 с MNSI и установяват, че батерията предлага ранна и чувствителна оценка на симптоматиката на пациентите и подпомага ранното поставяне на диагнозата полиневрит (Jaiswal M et al 2017). Заключение на авторите се припокрива с резултатите от настоящото проучване.

Маркери за съдова увреда:

Изследваха се три маркера – ABI, CIMT и бета-индекс. Първият маркер е показател за периферносъдова дисфункция или недостатъчност, а другите два са показатели за системна съдова дисфункция и атеросклеротична трансформация на цялото съдово русло. Стойности на ABI >1.3, са с преобладаващ относителен дял и при двете групи изследвани пациенти – ПД и ЗД2 (съответно 28% и 37%), което доказва преобладаваща дисфункция на вазомоторните симпатикови влакна, а не ПАН (ПД – 4%, ЗД2 – 20%), дори и относителния дял на ПАН при пациентите със ЗД2 да е значителен. CIMT като силен, класически маркер за ранна атеросклеротична трансформация на съдовата мрежа показва тенденция за по-високи средни стойности при пациентите със ЗД2 (0.78 ± 0.17 при ЗД2 и 0.71 ± 0.17 при ПД). При изчисляване на относителния дял на патологично високи стойности на CIMT при пациентите от двете изследвани групи се установява, че още във фазата на ПД, близо $\frac{1}{4}$ (24%) от пациентите показват тенденция за значителни морфологични промени на съдовата стена. При пациентите със ЗД2 е почти половината – 48%. Третият маркер – бета-индекс е все още недостатъчно проучен във връзка с метаболитни заболявания. Въпреки това от проведенния анализ на средните стойности на маркера за двете групи болни, имайки предвид и средната възраст на кохортата, се оказва най-чувствителен маркер за съдова

дисфункция и то още в ранните фази на нарушена гликемия (ПД – 9.81 ± 3.79 , ЗД2 – 10.41 ± 4.24). И трите маркера показват силни корелации с ВМІ: $\rho=0.408$ – АВІ, $\rho=0.693$ – СІМТ, $\rho=0.422$ –бета-индекс). Hamasaki H et al (2017) провеждат ретроспективно проучване на група от 740 човека, 211 от които имат ЗД2 и диабетна полиневропатия. При изследване на АВІ, средните стойности на маркера за диабетна полиневропатия е 1.12 ± 0.5 , а при пациенти без полиневрит – 1.16 ± 0.09 . Според авторите, не само нивата на кръвната захар, но и атеросклерозата и съдовата дисфункция са важни фактори, от които зависи нормалната функция или увреждането на периферните нерви, особено сетивните като N. Suralis (Hamasaki H et al 2017) Chevtchouk L et al (2017) правят сравнение между интензитета на невропатната болка при диабетици с полиневропатия и периферна артериална съдова болест (дисфункция или недостатъчност на артериалното кръвообращение). Изследват кохорта от 225 човека, провеждайки АВІ и интервю с въпросник по отношение на клиничната симптоматика. Според проучването им, по-висок интензитет на невропатна болка има при АВІ >1.3 (съдова дисфункция), особено при давност на заболяването над 10 години (Chevtchouk L et al 2017). Li X et al (2012) провеждат АВІ при кохорта от 3924 човека. Индексът е нормален при 3.1% от пациентите, понижен при 5.2%, и висок при 1.7%. Авторите установяват, че повечето болни с абнормна стойност на индекса са с диабетна полиневропатия, извеждайки я като важен рисков фактор за развитие на мозъчно-съдови и периферно-съдови заболявания (Li X et al 2012). Hwang JW et al (2016) изследват 530 пациенти със ЗД2 и диабетна полиневропатия, чрез АВІ и маркери на артериална ригидност. Според заключението на авторите, АВІ не зависи толкова от тежестта на заболяването, колкото от неговата давност. За маркерите на артериална ригидност важи обратното – те са свързани със тежестта на ЗД2 (Hwang

JW et al 2016). Настоящото проучване установи, че периферно-съдовия статус е най-лош при пациенти със ЗД2, които в повечето случаи са с дългогодишен ЗД (след 5-години от поставянето на диагнозата). Резултатите от изброените проучвания се различават от настоящото по това, че интензитета на полиневропатния синдром е най-висок при ниски стойности на АВІ (ПАН), а не при съдова дисфункция. Това се потвърждава и от сравненията между съдовия статус на изследваните пациенти и показателите на суралния SNAP. Общото между настоящото изследване и проучените източници по темата е, че АВІ и полиневропатията при ЗД2 показват силна взаимовръзка и са свързани с съдовия статус на болните. Avci A et al (2014) изследват контингент от 161 пациенти със ЗД2, 69 от които имат полиневропатия. Средните стойности на СИМТ са 0.74 ± 0.15 mm при пациенти с полиневропатия и 0.67 ± 0.13 при пациенти без такава. Стойностите на маркера в това проучване, освен от възрастта, зависят и от давността на заболяването. ЗД2 и неговата продължителност се извеждат като независим важен рисков фактор за развитието на атеросклероза (Avci A et al 2014). Yokoyama H et al (2007) изследват 249 пациенти със ЗД2 и диабетна невропатия, чрез оценка на СИМТ, липсата или наличието на ахилови рефлексии и невропатна болка. Авторите стигат до заключението, че диабетната невропатия е значително асоциирана с промяна в стойностите на маркери на ригидност на артериалната стена и предприемането на хигиенно-диетичен и медикаментозен режим, модифициращ прогресията на атеросклерозата на съдовете може да повлияе и върху тежестта на полиневропатията (Yokoyama H et al 2007). Kim ES et al (2011) провеждат срезово проучване на кохорта от 731 пациенти със ЗД2 (средна възраст 57.5 ± 11.2), 127 от тях – с диабетна полиневропатия, изследвайки СИМТ и артериална ригидност. Авторите стигат до заключението, че диабетната невропатия е важен

независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания поради силна асоциация с увеличена артериална ригидност (cardio-vascular index), дори при нормални стойности на CIMT (Kim ES et al 2011). Настоящото проучване установява в редки случаи пациенти с нормални стойности на CIMT, и несъразмерно високи стойности на бета-индекса. Възможна причина е, че двата маркера принципно изучават един и същи процес – атеросклеротичната трансформация на съда, но се изчисляват на различен принцип и отразяват съответно само морфологичното (CIMT) или функционалното (бета-индекс) измерение на тази патология. Същевременно те са зависими в различна степен от различни модифициращи фактори като възраст, тютюнопушене, ВМІ и т.н. Бета-индексът е все още недостатъчно проучен маркер на артериална ригидност и в литературата не се намериха конкретни данни за средни стойности на маркера при пациенти със ЗД2 или ПД, а също и при пациенти с диабетна полиневропатия. Veugen MG et al (2017) изследват маркери на артериална ригидност при 415 здрави контроли, 126 пациенти с ПД и 205 пациенти със ЗД2. Заключението на авторите е, че липсва асоциация между маркерите на артериална ригидност и ПД (Veugen MG et al 2017). Този факт прави проучването на неговото значение за оценка на тежестта и прогресията на съдовите усложнения при ПД и ЗД2 още по-важни, а значението му за оценка на съдовата дисфункция при диабетна полиневропатия предстои да се уточни.

Електроневрография на изследвания контингент:

При отвеждане на SNAP от N. Suralis при двете групи пациенти, в групата на ПД, се изведе средна стойност на A-8.48 при ПД и 5.36 при ЗД тип 2. При оценка на показателя CV (скорост на провеждане), при двете групи има значителна разлика: ПД- 48.31, ЗД2- 31.09 м/сек. При групата

пациенти с ПД, сурален SNAP не се отведе при 4% пациенти при докато при групата болни със ЗД2, суралния SNAP липсваше при 22 (37%) човека. В групата болни с ПД, преобладаващата част (86%) от пациентите са без отклонения в характеристиките на сетивния потенциал. При изследване на SNAP от N. Peroneus Superficialis при двете групи пациенти, се откриха средни стойности на А при пациенти с ПД- 3.04 ± 3.353 , а при пациенти със ЗД2 – 2.18 ± 3.775 . Осреднените стойности на CV на сетивните отговори е 22.7 ± 23.08 за пациентите с ПД и 16.8 ± 24.97 при пациентите със ЗД2. Относителните дялове на пациентите, при които не се отвежда SNAP от този нерв са значително повече, в сравнение със суралния SNAP, дори в групата на пациентите с ПД. Повече са и пациентите с абнормни потенциали (ниски А, удължени DL и/или забавени CV). Установи се статистически значима разлика по отношение на средните стойности на А CV на SNAP, отведен от N. peroneus Superficialis между здравите контроли и пациентите с ПД. Sahin et al. (2009) проучват група от 43 пациенти с ПД (средна възраст 53 ± 12) и 34 здрави контроли (средна възраст 50 ± 15), прилагайки MNSI и ЕНГ на дисталните моторни и сетивни нерви. Според авторите, средните стойности на А на суралния SNAP при пациенти с ПД е 13.2 ± 5.8 , средната CV е 48.4 ± 4.9 , а относителният дял на абнормните потенциали, отведени от N. Suralis при пациенти с ПД е 20.9%. Авторите се опират на този голям относителен дял на абнормални сетивни потенциали като признак на полиневритна увреда, въпреки че не установят статистически значима разлика между средните стойности на А и CV на суралния нерв между здрави контроли и пациенти на НГТ (Sahin et al 2009). Sun Im et al. (2012) изследват кохорта от 147 човека, която включва здрави контроли, ПД и ЗД2 на възраст между 20 и 70 годишна възраст, с клинична скала за оценка на полиневритна увреда (Toronto Clinical Scoring System) и ЕНГ на дисталните сетивни нерви. Проучването им констатира,

че суралния SNAP е със средни стойности 12.8 ± 5.4 при ЗД2 и 12.2 ± 5.2 при ПД. Оценката на сетивните отговори отведени от N. Peroneus Superficialis показва, че средната стойност на A на потенциала е 13.2 ± 5.8 при ПД, а при изследваната от тях група диабетици, средната A на суралния SNAP е 13.1 ± 5.4 . Въпреки нормалните средни стойности на двата потенциала, авторите установяват статистически значими различия между SNAP при ПД, ЗД2 и здрави контроли, определяйки ги като чувствителен маркер за усложнение на нарушения гликемичен контрол (Im S et al 2012). Güler S et al (2000) установява липса на сензорен отговор отведен от N. Suralis в 36% от изследваните пациенти с ПД (Güler S et al 2000). Mohseni S et al (2017) проследяват ЕНГ и хистологичната находка от биопсия на сурален нерв при здрави контроли (n=10), пациенти с НГТ (n=10) и диабетици (n=10) в рамките на 11 години. Средната стойност на A на суралния SNAP при пациентите с НГТ е 11.3 (3.9–15.4), а CV – 47.0 (43.8–47.0), докато при ЗД2 има по-ниски средни стойности на двата маркера, респективно A – 3.7 (2.2–6.4) и CV – 41.0 (38.3–45.0) (Mohseni S et al 2017). Въпреки немалките разлики в средните стойности на A и CV на SNAP, отведен от N. Suralis се наблюдава тенденция към преобладаващи нормални стойности на тези показатели при болните с ПД, дори при наличие на значителни вариации в числеността, средната възраст и морфометрични критерии. Тези резултати сочат, че N. Suralis не е особено чувствителен показател при гликемични нарушения във фазата на ПД. Причината за това е че N. Suralis, макар и сензорен е дебело-миелинизиран мощен нерв и трудно може да бъде засегнат в началото на гликемичната дисрегулация. При авансирало метаболитно нарушение, суралния SNAP може да се превърне в ценен маркер за тежестта и фазата на заболяването. Panta R et al (2017) изследват клинично и чрез отвеждане на сетивни потенциали от N. Suralis двустранно, група от 35 пациенти с ранен ЗД2 (средна възраст –

53.67±2.74, средна продължителност на заболяването – 5.43±2.56), които нямат клинични данни за полиневритна увреда и 35 здрави контроли. Авторите установяват, че потенциалите са със статистически значими пониски амплитуди, спрямо здравите контроли: средната А – 11.96±4.45 при ЗД2 и средна А – 16.62±6.20 при здрави контроли. Средните CV – 56.30±5.09 при ЗД2 и CV – 59.08±8.40 при здрави контроли не показват статистически значима разлика ($p<0.05$). Заключение им е, че дори при липса на полиневропатен синдром, при пациенти със ЗД2 има наличие на начална аксонална загуба, която нараства с напредване на заболяването (Panta R et al 2017). Това заключение съвпада и с наблюдаваните резултати от настоящото проучване. В проучената литература често се цитират няколко големи популационно-базирани проучвания: The San Luis Valley Diabetes Study 1984-1986, MONICA/KORA study, PROMISE study 2004-2006, SH-DREAMS 2011-2012, Olmsted County IG study 2004, които проследяват пациенти с ПД и метаболитен синдром, и прилагат анамнестични и клинично-лабораторни методи за установяване на полиневропатия. Съществува огромен недостатък в дизайна на проучванията – липсата на ЕНГ. Такава е приложена само в Olmsted County IG study 2004, при което полиневропатия се установява при най-малък относителен дял от изследваните субекти с ПД (1.7%). Друго популационно-базирано проучване Rotterdam Study, при което освен анамнеза, клинично-лабораторни изследвания, изчисляване на BMI се прилага и ЕНГ води до заключението, че при пациенти с ПД и/или метаболитен синдром полиневропатия не се наблюдава (Hanewinckel R et al 2016). Hube L et al (2017) изследват 28 пациенти с диабетна полиневропатия и 30 пациенти с хронична идиопатична полиневропатия, със стандартизирани скали, уточняване на наличието на метаболитен синдром, ЕНГ и биопсия от сурален нерв. При диабетниците (25% от тази

група са с метаболитен синдром), А на суралния SNAP е 4.3 ± 4.8 , CV – 32.8 ± 20.7 , докато при пациентите с хроничната идиопатична полиневропатия (10% от тези пациенти са с метаболитен синдром), маркерите са със сходни средни стойности: А – 3.9 ± 3.7 , CV – 34.0 ± 20.7 . Авторите не откриват статистически значими разлики между средните стойности на А и CV на суралния SNAP между изследваните групи пациенти с диабетна и хронична идиопатична полиневропатия. Заключение на авторите е, че при двата типа полиневропатии, клиничната картина и ЕНГ са със сходни характеристики, докато метаболитния синдром и наличието на последваща съдова увреда са важни модифициращи фактори за тежестта на заболяването (Hubes L et al 2017). В сравнение с проучените литературни източници, средните стойности на А и CV на изследваната група болни с ПД и ЗД2 без дългогодишна давност, са по-различни в сравнение с тези показатели на изследваната кохорта пациенти при настоящото проучване. Една от причините за тази разлика могат да бъдат различия в средните стойности на BMI, ръст, възраст и други морфометрични критерии между изследваните групи пациенти. Изводите от представените литературни източници съвпадат с обобщението от настоящото проучване – суралния SNAP дава по-ясна представа за прогресията и тежестта на ЗД2, но не е толкова чувствителен маркер за ранна, субклинична полиневритна увреда. Такъв маркер може да бъде сетивния потенциал, отведен от N. Peroneus superficialis. Литературата не представя достатъчно информация от проучвания на този нерв при ПД и ЗД2, което изисква повече проучвания на промените на този нерв, особено при ПД. При изследването на SSR при двете групи пациенти се установиха средни стойности на маркера – 0.227 ± 0.212 при ПД, а при пациентите със ЗД2 – 0.145 ± 0.438 . Статистически значими разлики се установяват между SSR при здрави контроли и пациенти с ПД и ЗД2. При

двете изследвани групи болни, с най-голям относителен дял са абнормните стойности на SSR – 78% от пациентите с ПД и 40% от пациентите със ЗД2. Tiftikcioglu BI et al (2016) изследват кохорта от 25 пациенти с НГТ, 25 диабетици и 30 здрави контроли. При пациентите с НГТ, SSR е 1.38, при ЗД2 е 1.02, а при здравите контроли – 1.23. Авторите констатират незначителни разлики в средните стойности между пациентите с нарушена гликемия и здравите контроли, предлагайки липсата на потенциал да се приема за патологичен признак, а не абнормните стойности, които не винаги съответстват на тежестта и продължителността на ЗД2. [Tiftikcioglu BI et al 2016] Levy DM et al (1992) измерват SSR при 68 диабетици и 46 здрави контроли, установявайки че SSR при ЗД2 е 0.254, докато при другата група е 0.350 (Levy DM et al 1992). Niakan E et al (1988) изследват SSR при 72 диабетици с доказана сензо-моторна полиневропатия и установяват че потенциалът не се отвежда при 83% от пациентите, извеждайки това изследване като ценен маркер за полиневритна увреда (Niakan E et al 1988). Sahin et al (2009) изследват SSR при 43 пациенти със НГТ и 34 здрави контроли, установявайки статистически значима разлика за маркера между двете изследвани групи пациенти. Авторите заключават, че при НГТ може да се развие автономна невропатия, а в 42.3% от случаите се развива невропатна увреда на малките немиелинизирани нервни влакна (Sahin et al 2009). Въпреки разликите в средните стойности на SSR между настоящото проучване и проведената литературна справка, изводите са същите – SSR остава ранен и чувствителен маркер за начална полиневритна увреда. При анализ на трите неврофизиологични маркера, излиза че SSR и N. Peroneus superficialis са чувствителни и ранни маркери за потенциална полиневритна увреда. Средните стойности на А на тибиялния нерв е 11.226 ± 2.212 при здрави контроли, $11.584 \pm 4,800$ при ПД и $10.538 \pm 8,507$ при ЗД2. Средните стойности на CV, при здрави контроли е

45.47±2,480, ПД –45.104±3.559, ЗД2 – 41.675±10.591. Средните стойности на CV на тибиялния СМАР, са 45.47±2.480 при здрави контроли, 45.10±3.559 при ПД и 41.67±10.591. Установява се липса на корелация между средните стойности на А на тибиялния СМАР и скоровете на NDS и MNSI. Средните стойности на А на перонеалния СМАР при здрави контроли е 8.180±1.711, ПД – 6.207±2.575, а при ЗД2 е 5.063±4.592. Средните стойности на CV на перонеалния СМАР при здрави контроли е 45.456±2.485, ПД – 45.374±3.751, а при ЗД2 е 36.973±14.173. Установява се отрицателна корелация между А на перонеалния СМАР и NDS и MNSI. Сравнението на наблюденията от настоящото проучване с резултати от литературни източници не показва съществени разлики в заключенията. Sahin S et al (2009), сравняват характеристиките на СМАР на N. Tibialis и N. Peroneus, показват липса на статистически значими разлики между А и CV на перонеалния и тибиялния СМАР между изследваните пациенти с НГТ и здравите контроли, което кореспондира с находките от настоящото проучване. Същите автори установяват липса на статистически значими разлики между А и CV на сетивните потенциали, отведени от N. Medianus и N. Ulnaris (Sahin et al 2009). По отношение на А и CV на сетивните потенциали, резултатът е същият и при настоящото проучване. Сетивните потенциали неслучайно представляват основен интерес при ЕНГ-изследванията при ПД, тъй като моторните потенциали не показват значителна разлика в А и CV. Дори да се установи статистически значима разлика в тибиялния и перонеалния СМАР, трудно може да се докаже, че това се дължи именно на метаболитната нокса, а не на преднокоренчева увреда, артериална недостатъчност на долните крайници и др.

Капиляроскопия:

Проведената литературна справка уточни, че при диабетно болните липсват патогномични морфологични промени, засягащи капилярите (като при някои ревматологични заболявания например). Въпреки това провеждането на видеокапиляроскопия има някои често срещани характеристики. По време на настоящото проучване, се установи, че видеокапиляроскопията е лесен за изпълнение и ефективен метод за директно определяне на съдовата дисфункция при пациенти с различни стадии на нарушена глюкозна регулация. При пациентите с ПД се установяват белези на луксозна перфузия – „гигантски капиляри“, дилатирани капилярни бримки и в по-малка степен – спастични капиляри. При изследване на групата пациенти със ЗД2 се установи, че капилярите стават предимно спастични, свити и има аваскуларни зони. Тези находки сочат, че в началните стадии на диабетния континиум се наблюдава съдова дисфункция с предимно съхранено микроваскуларно русло. С напредване на метаболитните нарушения, дегенеративните процеси имат превес с наблюдаване на малки, свити капилярчета с патологично променена съдова стена. Типът на капиляроскопията е различен при болни с ЗД 2 и ПД. Най-тежки са измененията при болни с ЗД2, и еднакъв на тези с предиабет и контролната група. Rajaei A et al (2015), при кохорта от 235 пациенти със ЗД на средна възраст 59.91 ± 12.39 , установяват нарушения в микроваскуларната архитектура, нарушения в капилярната дистрибуция и морфология. Най-често описваните находки от авторите са извити, усукани капиляри и ангиогенеза и гигантски капиляри. [Rajaei A et al 2015] Други автори намират по-тежка степен на увреда при диабет (трета и четвърта степен по Fagrel), но ние не намерихме данни за четвърта степен. Намери

се слаба корелационна зависимост между промените в капиляроскопията и продължителността на диабета ($r < -0.3$).

Установяването на капиляроскопски образ на болните с предиабет с тези на контролната група, което показва, че продължителността на заболяването е важна за промените в капилярното русло.

Изводи

- Скалите – NDS и MNSI са достъпни и чувствителни средства за оценка на полиневритна увреда при пациенти със захарен диабет тип 2, но липсва специфичност по отношение на етиологията на оплакванията и симптомите, които оценяват.
- Двигателните нерви не са толкова уязвими към увреждащи метаболитни нокси, за разлика от сетивните нерви.
- N. Suralis се увреждат по-късно в хода на прогресията на гликемичното нарушение.
- N. Peroneus superficialis и SSR показват увреда, респективно на сетивните и автономни нервни при пациенти в предиабет.
- Оценяването на съдовият статус на пациентите с предиабет и захарен диабет тип 2, установи сигнификантна съдова дисфункция, начална атеросклеротична трансформация на пациенти още във фазата на предиабет.
- Капиляроскопията се показва като лесен и неинвазивен метод за директно установяване на наличие на микроангиопатия.

Приноси

Научно-теоретични:

1. За първи път в България се проведе клинична оценка на невропатните симптоми на болни с предиабет и захарен диабет тип 2, посредством две скали – NDS и MNSI. Оцени се тяхната диагностична чувствителност при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2. Обсъди се специфичността на тези две скали по отношение на двигателни и сетивни симптоми, причинени от полиневрит или от микро- и макросъдова дисфункция и периферна артериална недостатъчност при болни с предиабет
2. Осъвременени се информация по отношение на ЕНГ характеристиката на полиневритната увреда при предиабет и захарен диабет тип 2, потвърждавайки световния литературен опит. Според него дебело-милинизираните нервни влакна остават относително незасегнати във фазата на предиабет. За първи път в България се проучи N. Peroneus Superficialis в качеството си на по-ранен маркер за начална полиневритна увреда при болни с предиабет за първи път.
3. Проучи се значението на доплеровата софтуерна програма E-Tracking и нейният основен маркер – бета-индекс за артериална ригидност за оценка на предиабетната и диабетна ангиопатия. Този маркер предостави ценна информация за състоянието на периферната съдова мрежа, поради относителната му независимост от замъгляващи фактори като абнормни показатели на липидния профил.

4. Проучи се значението на статичната капиляроскопия за диагностика на периферносъдова дисфункция при предиабет и захарен диабет тип 2 и установяване на микроангиопатия.

Практически

1. Създаде се комплексен алгоритъм за оценка на клиничния статус на болни с предиабет и захарен диабет тип 2, като основната насоченост на този алгоритъм е към двете най-инвалидизиращи и потенциално животозастрашаващи усложнения на захарен диабет тип 2 – невропатия и периферна ангиопатия.
2. Приложи се нов доплеров маркер за оценка на съдовата функция при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2. Доказа се, че Бета-индекса е по-чувствителен за ранна съдова увреда и дори проявява определена специфичност по отношение на изясняване на ролята на инсулиновата резистентност в процеса на съдова увреда.
3. Приложи се статичната капиляроскопия като метод за непосредствена диагностика на диабетна ангиопатия, с уточняване на морфологичните и степенни характеристики за оценка на това усложнение.
4. Проучиха се ЕНГ-характеристиките на сетивните отговори от сетивните нерви на долни крайници на част от българската популация с предиабет и захарен диабет тип 2.

5. Предложиха се два неврофизиологични маркера – SSR и SNAP (отведен от N. Peroneus Superficialis), които ако са абнормни при пациентите с предиабет да служат за основание за по-чести контролни ЕМГ-изследвания и включване на съответните диетични и медикаментозни методи за профилактика на възникването на клинично и електрофизиологично изявена полиневритна увреда.