

Agnieszka Gandecka, Aleksandra Araszkiwicz, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz,
Agata Grzelka, Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Ocena elektrochemicznego przewodnictwa skóry za pomocą urządzenia SUDOSCAN+ w diagnostyce neuropatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 1

Evaluation of the electrochemical skin conduction with the SUDOSCAN+ device in the diagnosis of diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes

STRESZCZENIE

Wstęp. Zaburzenia funkcji gruczołów potowych są wczesną kliniczną manifestacją neuropatii cukrzycowej. SUDOSCAN+ jest urządzeniem służącym do nieinwazyjnej oceny funkcji gruczołów potowych na podstawie reakcji elektrochemicznej jonów chloru wydzielanych w pocie pod wpływem prądu niskiego napięcia. Celem badania była ocena elektrochemicznego przewodnictwa skóry za pomocą urządzenia SUDOSCAN+ w diagnostyce neuropatii u chorych na cukrzycę typu 1.

Materiał i metody. Do badania włączono 203 pacjentów z cukrzycą typu 1 (95 kobiet oraz 108 mężczyzn), w wieku 39 lat (IQR: 31–50), z czasem trwania choroby 22 lata (IQR: 17–30), hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu w latach 2013–2014. Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy w zależności od występowania neuropatii obwodowej stwierdzonej standardowymi metodami. W grupie przeprowadzono badanie przewodnictwa elektrochemicznego skóry (ESC) mierzo-

nego za pomocą SUDOSCAN+ na dłoniach oraz na stopach z wyliczeniem szacowanego wskaźnika Ryzyka Neuropatii Autonomicznej (RNA). Oceniono również wielkość akumulacji zaawansowanych produktów glikacji białek w skórze na podstawie wskaźnika autofluorescencji skóry (urządzenie AGE Reader).

Wyniki. W grupie badanej neuropatię obwodową rozpoznano u 45,3% pacjentów. U pacjentów z neuropatią obwodową w porównaniu z osobami bez wykładników klinicznych neuropatii stwierdzono niższe wartości Stopy ESC [70,5 (IQR: 51,5–83) vs. 83 μ S (IQR: 78–87), $p < 0,001$], Dłonie ESC [58,5 (IQR: 47,5–71,5) vs. 70 μ S (IQR: 61–78), $p < 0,001$] oraz wyższy szacowany wskaźnik Ryzyka Neuropatii Autonomicznej [24,5 (IQR: 13–35) vs. 11% (IQR: 1–20), $p < 0,001$]. W badanej grupie wykazano ujemną korelację pomiędzy wynikiem Stopy ESC a wiekiem pacjentów ($R_s = -0,40$, $p < 0,001$), czasem trwania cukrzycy ($R_s = -0,32$, $p < 0,001$), wskaźnikiem autofluorescencji skóry ($R_s = -0,38$, $p < 0,001$) oraz dodatnią korelację ze wskaźnikiem eGFR ($R_s = 0,32$, $p < 0,001$).

Wnioski. Elektrochemiczne przewodnictwo skóry jest zmniejszone u chorych na cukrzycę typu 1 i neuropatię cukrzycową. Zaburzenia funkcji potowydzielniczej wiążą się z dłuższym czasem trwania cukrzycy, z przewlekłą niewyrównaną metabolicznie cukrzycą oraz gorszą funkcją nerek. (Diabet. Klin. 2014; 3, 6: 219–226)

Słowa kluczowe: neuropatia cukrzycowa, cukrzyca typu 1, elektrochemiczne przewodnictwo skóry, neuropatia włókien cienkich

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Gandecka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

Szpital Miejski im. Franciszka Raszei

ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

Tel./faks: +48 (61) 847 45 79

e-mail: agande85@gmail.com

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 6, 219–226

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 27.08.2014

Przyjęto do druku: 13.11.2014

ABSTRACT

Introduction. Dysfunction of the sweat glands is an early clinical manifestation of diabetic neuropathy. SUDOSCAN+ is a device used to noninvasively assess the function of the sweat glands on the basis of the electrochemical reaction of chlorine ions secreted in sweat due to low voltage current. The aim of the study was to evaluate the electrochemical skin conductance with the device SUDOSCAN+ in the diagnosis of neuropathy in patients with type 1 diabetes.

Material and methods. The study included 203 patients with type 1 diabetes (95 women and 108 men) aged 39 years (IQR: 31–50), with disease duration of 22 years (IQR: 17–30) hospitalized in the Department of Internal Medicine and Diabetology, Poznan University of Medical Sciences, between years 2013–2014. The study group was subdivided into two groups depending on the presence of peripheral neuropathy identified by standard methods. In the study group we performed analysis of electrochemical skin conduction (ESC) measured with SUDOSCAN+ on the hands and feet with estimation of Risk of Autonomic Neuropathy. We also evaluated the accumulation of advanced glycation end products in the skin on the basis of the autofluorescence skin ratio (AGE Reader device).

Results. We diagnosed peripheral neuropathy in 45.3% of patients. Patients with peripheral neuropathy, compared to those without clinical neuropathy, had lower Feet ESC [70.5 (IQR: 51.5–83) vs. 83 μ S (IQR: 78–87), $p < 0.001$], Hands ESC [58.5 (IQR: 47.5–71.5) vs. 70 μ S (IQR: 61–78), $p < 0.001$] and a higher Risk of Autonomic Neuropathy [24.5 (IQR: 13–35) vs. 11% (IQR: 1–20), $p < 0.001$]. We found a negative correlation between the result of the Feet ESC and patients age ($R_s = -0.40$, $p < 0.001$), duration of diabetes ($R_s = -0.32$, $p < 0.001$), skin autofluorescence ($R_s = -0.38$, $p < 0.001$) and positive correlation with the eGFR ($R_s = 0.32$, $p < 0.001$).

Conclusions. Electrochemical skin conductance is reduced in patients with type 1 diabetes and diabetic neuropathy. Sudomotor dysfunction is related to longer duration of diabetes, chronic metabolic uncontrolled diabetes, and worse renal function. (Diabet. Klin. 2014; 3, 6: 219–226)

Key words: diabetic neuropathy, type 1 diabetes mellitus, electrochemical skin conductance, small fiber neuropathy

Wstęp

Neuropatia cukrzycowa jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Dotyczy około 50% pacjentów i wiąże się ze zwiększoną chorobowością i umieralnością w tej grupie chorych [1]. Neuropatia

częściej bywa powodem hospitalizacji niż wszystkie inne powikłania cukrzycy i odpowiada za 50–75% amputacji kończyn dolnych niezwiązanych z urazami [2]. U chorych z rozpoznaną neuropatią autonomiczną śmiertelność sięga 25–50% w ciągu 5–10 lat, a ryzyko zgonu z przyczyn kardiologicznych jest 2-krotnie zwiększone [3]. Neuropatia cukrzycowa w około 50% przypadków może przebiegać bezobjawowo lub objawy mogą być niecharakterystyczne, dlatego też przez długi czas zazwyczaj nie jest rozpoznana. Wczesne wykrycie osób zagrożonych rozwojem neuropatii, ich edukacja oraz intensyfikacja leczenia cukrzycy może zmniejszyć ryzyko wystąpienia dolegliwości bólowych, rozwoju owrzodzeń, a w konsekwencji amputacji kończyn dolnych [4].

Klinicznie neuropatię cukrzycową dzieli się na: uogólnione symetryczne polineuropatie (ostre i przewlekłe) oraz ogniskowe i wieloogniskowe neuropatie. Neuropatia cukrzycowa obwodowa jest definiowana jako obecność objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych wykładników dysfunkcji nerwów obwodowych u chorych na cukrzycę, po wykluczeniu innych przyczyn [5]. U pacjentów z cukrzycą typu 1 badania w kierunku rozpoznania neuropatii powinny być wykonane po 5 latach od rozpoznania choroby, a następnie co najmniej raz w roku [4]. Obecnie rozpoznanie neuropatii cukrzycowej opiera się przede wszystkim na badaniu klinicznym, w którym oceniane są objawy podmiotowe, odruchy skokowe, czucie dotyku i wibracji oraz stan mięśni obwodowych [4, 6]. Są to jednak w dużej mierze badania subiektywne. Dla potwierdzenia dysfunkcji nerwów obwodowych powinno być wykonane badanie przewodnictwa nerwowego, ale jest ono kosztowne i w wielu ośrodkach niedostępne [1, 6]. Grupa ekspertów do spraw neuropatii z Toronto wyróżnia również subkliniczną postać neuropatii, w której przy braku objawów podmiotowych i przedmiotowych występuje zaburzenie przewodnictwa nerwowego i/lub zaburzenia funkcji włókien cienkich [1]. Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych i Towarzystwo Nerwów Obwodowych w wytycznych w 2010 roku uznały gęstość włókien w obrębie naskórka (IENFD, *intraepidermal nerve fiber density*), ocenianą w materiale w biopsji skóry, za najbardziej wiarygodną i skuteczną technikę służącą do potwierdzenia klinicznego rozpoznania neuropatii włókien cienkich z poziomem A zaleceń [7]. Jednakże biopsja skóry ze względu na inwazyjny charakter nie jest jeszcze rozpowszechnioną metodą oceny neuropatii cukrzycowej.

Ze względu na ograniczoną dostępność metod rozpoznawania neuropatii oraz istotę wczesnego jej zdiagnozowania nadal poszukuje się bardziej precyzyjnych, ilościowych, nieinwazyjnych sposobów jej

oceny i różnicowania stadiów jej zaawansowania. SUDOSCAN+ jest urządzeniem służącym do nieinwazyjnej oceny funkcji gruczołów potowych na podstawie reakcji elektrochemicznej jonów chloru wydzielanych w pocie pod wpływem prądu niskiego napięcia. Gruczoły potowe unerwione są przez cienkie bezmielinowe włókna C układu współczulnego. Zaburzenia funkcji gruczołów potowych uważa się za wczesną kliniczną manifestację obwodowej neuropatii włókien cienkich [8, 9].

Celem badania była ocena elektrochemicznego przewodnictwa skóry za pomocą urządzenia SUDOSCAN+ w diagnostyce neuropatii u chorych na cukrzycę typu 1.

Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 203 chorych, w tym 95 kobiet, z cukrzycą typu 1 hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu w latach 2013–2014. Do badania włączano pacjentów z czasem trwania cukrzycy powyżej 5 lat. Mediana czasu trwania choroby wynosiła 22 lata [rozszerzenie międzykwartylowy (IQR, *interquartile range*): 17–30]. Mediana wieku pacjentów wynosiła 39 lat (IQR: 31–50). Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 1. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, które zostało zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyczną. Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy w zależności od występowania neuropatii obwodowej stwierdzonej standardowymi metodami.

Procedura zbierania danych

Pacjenci włączeni do badania wypełnili kwestionariusz na temat czasu trwania cukrzycy, wywiadu rodzinnego, stosowanych leków, chorób dodatkowych, palenia tytoniu. U wszystkich chorych wykonano badanie przedmiotowe z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych oraz pomiarów ciśnienia tętniczego (dwukrotnie metodą Korotkowa w pozycji siedzącej po 10-minutowym odpoczynku). Nadciśnienie odnotowywano u chorych z ciśnieniem powyżej 140/90 mm Hg lub u tych z wcześniej rozpoznaną chorobą, otrzymujących leki hipotensyjne.

Badania laboratoryjne

Próbki krwi pobierano na czczo, po okresie spoczynku, z minimalną okluzją żyły w systemie Monovette. Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej, stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*), cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), triglicerydów (TG) i kreatyniny były mierzone za pomocą standardowych metod. Stężenie w surowicy białka C-reaktywnego (CRP,

C-reactive protein) oznaczano metodą wysoce czułą. Wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oznaczano za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) został obliczony zgodnie z *Modification of Diet in Renal Disease Study Group* (MDRD). Wskaźnik albumina/kreatynina oceniano w porannej próbce moczu.

Ocena zawartości zaawansowanych produktów glikacji białek w skórze metodą autofluorescencji (AGE Reader)

W celu oceny wieloletniego wyrównania metabolicznego cukrzycy oceniono stopień akumulacji końcowych produktów glikacji białek (AGEs, *advanced glycation end-products*) w skórze za pomocą właściwości fluorescencyjnych tkanek. Wskaźnik autofluorescencji (AF) był mierzony za pomocą urządzenia AGE Reader (DiagnOptics, Groningen, Holandia). Urządzenie to posiada źródło światła promieniowania ultrafioletowego w zakresie fali 300–420 nm. Wskaźnik autofluorescencji jest ilorazem średniego natężenia światła emitowanego w zakresie fali 420–600 nm do średniego natężenia światła w zakresie fali 300–420 nm. Wartość AF jest wyrażana w jednostkach arbitralnych i mnożona przez 100. U każdego pacjenta AF mierzono 3 razy w serii. Wynik stanowi średnią arytmetyczną z tych ocen. Pomiar trwa 30 sekund, jest przeprowadzany w temperaturze pokojowej, na brzusznej stronie przedramienia, około 5 cm dystalnie od łokcia [10].

Ocena powikłań mikronaczyniowych

Retinopatia cukrzycowa była diagnozowana za pomocą badania dna oka oftalmoskopią bezpośrednią przy rozszerzonej źrenicy. Wszyscy pacjenci byli badani przez tego samego okulistę, z doświadczeniem w rozpoznawaniu retinopatii cukrzycowej.

Cukrzycową chorobę nerek rozpoznawano na podstawie dodatniej albuminurii (wskaźnik albumina/kreatynina > 30 mg). Cukrzycowa choroba nerek była definiowana jako obecność albuminurii u pacjentów z cukrzycą z wywiadem ponad 10 lat lub z retinopatią cukrzycową [11].

Ocena neuropatii obwodowej

Objawy podmiotowe oceniano na podstawie wywiadu zebranego z pacjentem. Podczas standardowego badania przedmiotowego oceniano odruchy skokowe, czucie obwodowe (czucie temperatury za pomocą ThipTherm, czucie bólu za pomocą neurotipsów, czucie dotyku za pomocą monofilamentu o masie 10 g, czucie wibracji za pomocą kamertonu o skali drgań 128 Hz). Neuropatię cukrzycową rozpoznawano

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna grupy badanej. Mediana (IQR) lub n (%)

Oceniane zmienne	Ogółem	Grupa z neuropatią obwodową	Grupa bez neuropatii obwodowej	p*
N	203	92	111	
Wiek (lata)	39 (31–50)	45,5 (34–54)	35 (27–43)	< 0,00001
Płeć K/M (n)	95/108	45/47	50/61	0,58
Czas trwania cukrzycy	22 (17–30)	25 (19–31)	20 (15–28)	0,0007
Dawka insuliny [j. kg/mc./dobę]	0,4 (0,4–0,6)	0,4 (0,4–0,6)	0,5 (0,4–0,6)	0,38
Palenie tytoniu n (%)	64 (31,5)	29 (31,5)	35 (31,5)	1
Nadciśnienie tętnicze	83 (40,9)	46 (50)	37 (33,3)	0,02
BMI [kg/m ²]	25 (22–27)	25 (22–27)	25 (23–28)	0,38
Talia [cm]	85 (77–94)	86 (76–98)	85 (77–94)	0,65
HbA _{1c} (%)	7,8 (7,0–8,7)	8,2 (7,5–9,2)	7,5 (7,0–8,4)	0,0014
hsCRP [mg/l]	1,2 (0,6–2,3)	1,0 (0,6–1,9)	1,3 (0,6–2,5)	0,3
TG [mmol]	1 (0,8–1,3)	1,1 (0,9–1,4)	0,9 (0,8–1,3)	0,0035
LDL [mmol]	2,8 (2,2–3,5)	2,9 (2,4–3,8)	2,6 (2,1–3,5)	0,0339
HDL [mmol]	1,7 (1,4–2,0)	1,6 (1,3–2)	1,7 (1,4–2)	0,34
TSH [μIU/ml]	1,6 (1,2–2,3)	1,5 (1,2–2,2)	1,6 (1,2–2,3)	0,51
Kreatynina [mg/dl]	0,9 (0,8–1)	0,9 (0,8–1)	0,9 (0,8–1,0)	0,11
eGFR (MDRD) [ml/min/m ²]	90,7 (77,8–102,8)	85,5 (71,1–95,8)	96,1 (84–106)	0,00007
AF	2,4 (2,1–2,7)	2,6 (2,2–2,9)	2,2 (2–2,6)	< 0,00001
Stopy ESC [μS]	81 (68–86)	70,5 (51,5–83)	83 (78–87)	< 0,00001
Dłonie ESC [μS]	66 (54–76)	58,5 (47,5–71,5)	70 (61–78)	< 0,00001
Ryzyko neuropatii autonomicznej (%)	17 (7–29)	24,5 (13–35)	11 (1–20)	< 0,00001
Retinopatia n (%)	121 (59,9)	71 (78)	50 (45)	< 0,00001
Cukrzycowa choroba nerek n (%)	38 (18,7)	26 (28,3)	12 (10,8)	0,002
Neuropatia obwodowa n (%)	45,3			
Neuropatia autonomiczna n (%)	35 (17,6)	30 (33,3)	5 (4,6)	< 0,00001
Jakiegokolwiek powikłanie mikronaczyniowe n (%)	143 (70,4)	92 (100)	51 (46)	< 0,00001

*Porównanie grupy z neuropatią wobec grupy bez neuropatii. Test Manna-Whitneya. Test Chi²; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) — białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą; TG — triglicerydy; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; AF — wskaźnik autofluorescencji skóry; ESC (*electrochemical skin conduction*) — elektrochemiczne przewodnictwo skóry

u pacjentów z dwoma lub więcej elementami z następujących czterech: obecność objawów podmiotowych, brak odruchów skokowych, zaburzenia czucia dotyku i/lub wibracji.

Ocena neuropatii autonomicznej

Badanie neuropatii autonomicznej wykonano z zastosowaniem programu ProSciCard III. Badano zmienność rytmu serca pod wpływem określonych wystandaryzowanych bodźców (test w pozycji leżącej, test głębokiego oddychania, próba Valsalvy, test ortostatyczny). Podczas badania na ekranie komputera monitorowano zapis EKG osoby badanej. Program rozpoznaje załamki R i oblicza kolejne odstępy R-R oraz ich zmienność. Na podstawie obliczonych różnic odstępów R-R wylicza się określone parametry do oceny neuropatii

autonomicznej i porównuje je z wartościami norm dla wieku i płci. Neuropatię autonomiczną rozpoznawano, jeśli dwa z czterech testów były nieprawidłowe.

SUDOSCAN+ (Impeto Medical, Paryż)

Urządzenie składa się z dwóch zestawów elektrod (jeden na stopy, drugi na ręce), które są podłączone do komputera w celu rejestracji danych. Badany umieszcza dłonie i stopy na stalowych elektrodach. Test jest nieinwazyjny i bezbolesny. Trwa około 2 minut, podczas których przez elektrody przepływa prąd niskonapięciowy (< 4 V). Urządzenie zapisuje reakcję elektrochemiczną pomiędzy jonami chloru a anodą wyrażaną w jednostkach przewodnictwa. Elektrochemiczne przewodnictwo skóry (ESC, *electrochemical skin conduction*) jest stosunkiem zmierzonego natężenia

prądu do stałego przyłożonego napięcia i wyraża się w mikrosimensach (μS). Im niższy wynik ESC, tym gorsza funkcja potowydzielnicza. Dodatkowo urządzenie pozwala na wyliczenie ryzyka neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego na podstawie przewodnictwa oraz danych biometrycznych [wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*)] [12–14].

Analiza statystyczna

Otrzymane wyniki poddano ocenie statystycznej za pomocą programu komputerowego Statistica 8 (StatSoft Inc.). Do charakterystyki grupy klinicznej zastosowano statystykę opisową. Za pomocą testu Shapiro-Wilka oceniono normalność rozkładu wyników. Wyniki przedstawiono jako mediany i IQR, dla kategorii jako liczba i odsetek (%). Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy: z obecnością neuropatii obwodowej i z jej brakiem. Do oceny porównawczej użyto testu Chi^2 oraz Manna-Whitneya. Sprawdzono zależność pomiędzy przewodnictwem skóry a ocenianymi zmiennymi za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Aby zanalizować związek wybranych parametrów z występowaniem neuropatii obwodowej, użyto modelu regresji logistycznej jedno- i wieloczynnikowej. Do modelu regresji wieloczynnikowej włączono następujące zmienne: płeć, czas trwania cukrzycy, wiek, HbA_{1c} , eGFR, AF, Stopy ESC. Taki sam model regresji wykonano dla Dłonie ESC.

Wyniki

W grupie badanej z medianą czasu trwania cukrzycy 22 lata neuropatię obwodową rozpoznano u 45,3% osób, neuropatię autonomiczną u 17,6% pacjentów, retinopatię cukrzycową u 59,9%, cukrzycową chorobę nerek u 18,7% i jakiegokolwiek powikłanie mikroangiopatyczne u 70,4% osób. Mediany pomiarów przewodnictwa skórno — Stopy ESC, Dłonie ESC — oraz szacowanego wskaźnika Ryzyka Neuropatii Autonomicznej (RNA) wynosiły odpowiednio: 81 μS (IQR: 68–86), 66 μS (IQR: 54–76), 17% (IQR: 7–29). Pacjentów podzielono na dwie podgrupy na podstawie rozpoznania klinicznego neuropatii obwodowej. W grupie pacjentów z neuropatią obwodową w porównaniu z osobami bez wykładników klinicznych neuropatii stwierdzono niższe wartości Stopy ESC [70,5 (IQR: 51,5–83) vs. 83 μS (IQR: 78–87); $p < 0,001$], Dłonie ESC [58,5 (IQR: 47,5–71,5) vs. 70 μS (IQR: 61–78), $p < 0,001$] oraz wyższy szacowany wskaźnik RNA [24,5 (IQR: 13–35) vs. 11% (IQR 1–20), $p < 0,001$] (tab. 1).

Pacjenci z rozpoznaną neuropatią obwodową byli istotnie statystycznie starsi, charakteryzowali się dłuższym czasem trwania cukrzycy, wyższą wartością HbA_{1c} , wyższym wskaźnikiem AF skóry, wyższym stężeniem

TG i LDL cholesterolu w surowicy krwi oraz niższym eGFR. Istotnie statystycznie niższe wskaźniki Stopy ESC, Dłonie ESC oraz wyższy RNA wykazano u pacjentów z neuropatią autonomiczną, retinopatią cukrzycową, cukrzycową chorobą nerek oraz z jakimkolwiek powikłaniem mikroangiopatycznym niż u pacjentów bez rozpoznania wymienionych powikłań. W badanej grupie wykazano również ujemną korelację pomiędzy wynikiem Stopy ESC oraz Dłonie ESC a wiekiem pacjentów (odpowiednio: $R_s = -0,40$, $p < 0,001$, $R_s = -0,35$, $p < 0,001$), czasem trwania cukrzycy ($R_s = -0,32$, $p < 0,001$, $R_s = -0,21$, $p = 0,002$), wskaźnikiem AF skóry ($R_s = -0,38$, $p < 0,001$, $R_s = -0,29$, $p < 0,001$) oraz dodatnią korelację ze wskaźnikiem eGFR ($R_s = 0,32$, $p < 0,001$, $R_s = 0,22$, $p = 0,002$) (tab. 2). W modelu logistycznej regresji jednoczynnikowej wyniki Stopy ESC i Dłonie ESC były związane z obecnością neuropatii cukrzycowej [odpowiednio: iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,93; 95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*) 0,91–0,96, $p < 0,001$, OR 0,95; 95% CI 0,93–0,97, $p < 0,001$]. Ponadto w analizie wieloczynnikowej wykazano, że zarówno wynik Stopy ESC, jak i Dłonie ESC jest niezależnie związany z obecnością neuropatii obwodowej (odpowiednio: OR 0,95; 95% CI 0,93–0,98, $p < 0,001$, OR 0,96; 95% CI 0,94–0,99, $p < 0,001$) (tab. 3 i 4).

Dyskusja

W przebiegu cukrzycy dochodzi do rozwoju zaburzeń czynnościowych, a następnie strukturalnych wszystkich typów obwodowych włókien nerwowych. Dotyczyć to może włókien grubych (posiadających osłonkę mielinową), włókien cienkich i autonomicznych oraz włókien czuciowych i ruchowych. Wrażliwe na niedotlenienie są szczególnie włókna cienkie (typu C), do których należą również włókna układu autonomicznego. Gruczoły potowe są unerwione przez cienkie niezmielinizowane włókna współczulne C. Dysfunkcja wydzielnicza gruczołów potowych jest jedną z najwcześniej wykrywanych nieprawidłowości w neuropatii włókien cienkich. Analiza materiału z biopsji skóry potwierdziła, że u chorych na cukrzycę dochodzi do redukcji włókien C w porównaniu z osobami zdrowymi [15]. Zdaniem Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego ocena funkcji wydzielania gruczołów potowych powinna być włączona do testów diagnostycznych wczesnej neuropatii cukrzycowej [1]. Do oceny neuropatii włókien cienkich C dotychczas wykorzystywano badanie metodą QSART (ilościowy test aksonalnego odruchu wydzielniczego), TST (test termoregulacji), SSR (test współczulnej odpowiedzi skóry), metodę badania „odcisku” potu, LDI Flare (badanie metodą laser Doppler reakcji mikronaczyń na

Tabela 2. Zależność pomiędzy przewodnictwem skóry a wykonanymi parametrami. Współczynnik korelacji Spearmana (Rs)

Oceniane zmienne	Stopy ESC		Dłonie ESC	
	Rs	p	Rs	p
Wiek	-0,40	< 0,00001	-0,35	< 0,00001
Czas trwania cukrzycy	-0,32	< 0,00001	-0,21	0,00224
Dawka insuliny	0,06	0,43	0,02	0,82
BMI	0,06	0,42	0,16	0,02
Talia	-0,04	0,62	0,11	0,12
HbA _{1c}	-0,12	0,09	-0,11	0,11
TG	-0,14	0,04	-0,13	0,07
LDL	-0,08	0,27	-0,01	0,9
HDL	0,08	0,26	0,03	0,67
TSH	-0,02	0,73	0,06	0,4
Kreatynina	-0,09	0,18	0,01	0,87
eGFR	0,32	< 0,00001	0,22	0,002
AF	-0,38	< 0,00001	-0,29	0,00004
Stopy ESC			0,64	< 0,00001
Dłonie ESC	0,64	< 0,00001		

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; TG — triglicerydy; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; AF — wskaźnik autofluorescencji skóry; ESC (*electrochemical skin conduction*) — elektrochemiczne przewodnictwo skóry

Tabela 3. Zmienne powiązane z obecnością neuropatii obwodowej. Model wieloczynnikowej regresji logistycznej dopasowany do wieku. OR (95% CI)

Neuropatia obwodowa		
Zmienna	p	OR (95% CI)
Płeć męska	NS	0,99 (0,48–2,02)
Czas trwania cukrzycy	NS	1,01 (0,96–1,06)
HbA _{1c}	0,02	1,34 (1,05–1,7)
eGFR	NS	0,99 (0,98–1,01)
AF	NS	1,33 (0,64–2,75)
Stopy ESC	< 0,001	0,95 (0,93–0,98)

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; AF — wskaźnik autofluorescencji skóry; ESC (*electrochemical skin conduction*) — elektrochemiczne przewodnictwo skóry; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

podgrzanie), NeuroQuick, Neuropad oraz ocenę gęstości śródnaskórkowych włókien nerwowych w materiale z biopsji skóry [16–18]. Testy te z reguły są nieprzydatne w codziennej praktyce klinicznej, ponieważ są czasochłonne, wymagają specjalistycznego i drogiego sprzętu oraz przeszkolonego personelu. SUDOSCAN+ jest natomiast nieinwazyjnym, łatwym do wykonania i powtarzalnym testem, niewymagającym specjalnych przygotowań pacjenta [19].

W badaniu własnym wykazano istotny związek pomiędzy obniżoną wartością przewodnictwa gruczołów

Tabela 4. Zmienne powiązane z obecnością neuropatii obwodowej. Model wieloczynnikowej regresji logistycznej dopasowany do wieku. OR (95% CI)

Neuropatia obwodowa		
Zmienna	p	OR (95% CI)
Płeć męska	NS	1,1 (0,54–2,25)
Czas trwania cukrzycy	NS	1,01 (0,97–1,06)
HbA _{1c}	0,01	1,37 (1,09–1,73)
eGFR	NS	0,99 (0,98–1,01)
AF	NS	1,52 (0,75–3,07)
Dłonie ESC	< 0,001	0,96 (0,94–0,99)

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; AF — wskaźnik autofluorescencji skóry; ESC (*electrochemical skin conduction*) — elektrochemiczne przewodnictwo skóry; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

potowych (ESC) zmierzoną za pomocą SUDOSCAN+ a występowaniem neuropatii obwodowej i autonomicznej, a także powikłań mikroangiopatycznych u pacjentów z cukrzycą typu 1. W grupie chorych na cukrzycę typu 2 Gin i wsp. obserwowali ścisły związek ESC z progiem czucia wibracji mierzonym przy użyciu neurotensjometru [20]. Podobne wyniki w grupie chorych na cukrzycę typu 2 uzyskali Yajnik i wsp. Autorzy wykazali niższe wartości przewodnictwa skóry u osób starszych, z dłuższym czasem trwania cukrzycy oraz wyższymi wartościami HbA_{1c} [13]. Ponadto, stwierdzili

zmniejszone ESC w grupie pacjentów z rozpoznaną uznanymi metodami neuropatią autonomiczną [14]. Casellini i wsp. obserwowali z kolei obniżone ESC u osób z rozpoznaną neuropatią obwodową i autonomiczną, niezależnie od typu cukrzycy [9]. Podobne wyniki uzyskali Smith i wsp. w małej grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 lub z nieprawidłową tolerancją glukozy [12]. Wyniki badań własnych po raz pierwszy ujawniają związek obniżenia przewodnictwa skóry z obecnością neuropatii obwodowej w jednorodnej grupie chorych na cukrzycę typu 1. Związek zaburzonego przewodnictwa skóry z nefropatią wykazali z kolei Freedman i wsp. w zróżnicowanej etnicznie grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 [21]. Podobnie Calvet i wsp. w grupie 52 osób z cukrzycą typu 1 i 115 z cukrzycą typu 2 stwierdzili niższe wartości przewodnictwa skóry u pacjentów z obniżonym GFR w stosunku do osób bez cukrzycowej choroby nerek [8]. Obecność jakiegokolwiek powikłania o charakterze mikroangiopatii cukrzycowej była również związana z niższymi wartościami ESC w pracy Eranki i wsp. [22].

W badaniu własnym wykazano ponadto po raz pierwszy obecność związku ESC z wielkością akumulacji AGEs w tkankach u osób z cukrzycą typu 1. Wyniki badań własnych wskazały już wcześniej związek wskaźnika AF z występowaniem neuropatii obwodowej [10]. Jest to zrozumiałe, ponieważ wśród mechanizmów biorących udział w patogenezie neuropatii cukrzycowej istotne znaczenie ma zwiększone tworzenie AGEs obok nasilonej w warunkach hiperglikemii aktywności przemian glukozy szlakiem polioliowym i zwiększonej ekspresji jądrowego czynnika NF B oraz aktywacji szlaku sygnałowego kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen activated protein kinase*). Łącząc się między sobą, a także z długo żyjącymi białkami, AGEs tworzą sieć krzyżowych powiązań, a tym samym zaburzają czynność większości komórek i tkanek ustroju. Końcowe produkty glikacji białek poprzez swoiste receptory (RAGE) aktywują komórki śródbłonna, monocyty, makrofagi oraz komórki mezangium. Pobudzenie tych komórek prowadzi do uwalniania prozapalnych cytokin (IL-1, TNF α , IL-6), produkcji toksycznych pochodnych tlenu oraz aktywacji czynników transkrypcyjnych. Towarzyszący stres oksydacyjny i proces zapalny powodują uszkodzenie komórek, a zwłaszcza struktury ściany naczyniowej. Coraz częściej sugeruje się także, że do degeneracji nerwów obwodowych prowadzi upośledzony przepływ w ich naczyniach odżywczych (mikroangiopatia). Dodatkowo, napięcie ściany mikrokrążenia, a tym samym przepływ krwi, jest regulowany przez obwodowy autonomiczny układ nerwowy. Niezależnie jednak od pierwotnej przyczyny, upośledzenie przepływu w małych naczyniach indu-

kuje miejscowe niedotlenienie wewnątrz neuronu, co zapoczątkowuje proces neurodegeneracji [23]. Równoczesna analiza wskaźnika AF i ESC mogłaby pomóc w oszacowaniu ryzyka powikłań oraz ocenie stopnia ich zaawansowania. Zarówno bowiem badanie AF za pomocą urządzenia AGE Reader, jak i ESC za pomocą SUDOSCAN+ są metodami prostymi, pozwalającymi na szybkie uzyskanie wyników.

Diagnostyka neuropatii za pomocą urządzenia SUDOSCAN+ ma jednak swoje ograniczenia. Badanie nie może być bowiem przeprowadzone u osób z aktywnym owrzodzeniem na stopie, u osób po amputacjach kończyn, a także z wszczepionym urządzeniem elektrycznym.

W badaniu własnym wykazano, że SUDOSCAN+ może być używany jako prosty, nieinwazyjny test służący do dodatkowej oceny neuropatii obwodowej oraz autonomicznej. Należy jednak wykonać dalsze badania, które porównywałyby wyniki przewodnictwa skórno u pacjentów z cukrzycą typu 1 i u osób zdrowych. Planuje się również przeprowadzenie badań prospektywnych w celu potwierdzenia związku ESC z ryzykiem rozwoju neuropatii cukrzycowej.

Wnioski

Elektrochemiczne przewodnictwo skóry jest zmniejszone u osób z cukrzycą typu 1 i z obecnością neuropatii cukrzycowej. Ocena elektrochemicznego przewodnictwa skóry przy użyciu urządzenia SUDOSCAN+ wydaje się prostą nieinwazyjną metodą identyfikującą pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju jawnej klinicznie neuropatii. Zaburzenia funkcji potowydzielniczej wiążą się z dłuższym czasem trwania cukrzycy, z przewlekłe niewyrównaną metabolicznie cukrzycą oraz z gorszą funkcją nerek.

Podziękowania

Dziękujemy pani Agnieszce Przybylskiej za pomoc techniczną w wykonaniu badań.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Praca sfinansowana z grantu Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

PIŚMIENNICTWO

1. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. i wsp. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
2. Vinik A.I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *The Medical Clinics of North America* 2004; 88: 947–999.
3. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.

4. Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. i wsp. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
5. Boulton A.J.M., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine: Journal of British Diabetic Association* 1998; 15: 508–514.
6. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. i wsp. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64: 199–207.
7. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. i wsp. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2010; 15: 79–92.
8. Calvet J.H., Dupin J., Winięcki H., Schwarz P.E.H. Assessment of small fiber neuropathy through a quick simple and non-invasive method in a German diabetes outpatient consult clinic. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2013; 121: 80–83.
9. Casellini C.M., Parson H.K., Richardson M.S., Nevoret M.L., Vinik A.I. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2013; 15: 948–953.
10. Araszkiewicz A., Naskręć D., Niedźwiecki P., Samborski P., Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Increased accumulation of skin advanced glycation end products is associated with microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011; 13: 837–842.
11. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49 (2 suppl. 2): 12–154.
12. Smith G.A., Lessard M., Reyna S., Doudova M., Singleton R.J. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2014; 28: 511–516.
13. Yajnik C.S., Kantikar V.V., Pande A.J., Deslypere J.P. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy. *ISRN Endocrinology* 2012; Article ID 103714: 1–7.
14. Yajnik C.S., Kantikar V.V., Pande A.J. i wsp. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes by quick and simple assesment of sudomotor function. *Journal of Diabetes & Metabolism* 2013; 39: 126–131.
15. McArthur J.C., Stocks E.A., Hauer P., Cornblath D.R., Griffin J.W. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1513–1520.
16. Low P.A. Evaluation of sudomotor function. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 1506–1513.
17. Papanas N., Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2011; 25: 44–51.
18. Vas P.R.J., Green A.Q., Rayman G. Small fiber dysfunction, microvascular complications and glycaemic control in type 1 diabetes: a case-control study. *Diabetologia* 2012; 55: 795–800.
19. Mayaudon H., Miloche P.O., Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2010; 36: 450–452.
20. Gin H., Baudoin R., Raffaitin C.H., Rigalleau V., Gonzalez C. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation. *Diabetes & Metabolism* 2011; 37: 527–532.
21. Freedman B.I., Bowden D.W., Smith S.C., Xu J., Divers J. Relationship between electrochemical skin conductance and kidney disease in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 2014; 28: 56–60.
22. Eranki V.G., Santosh R., Rajitha K. i wsp. Sudomotor function assessment as a screening tool for microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013; 101: 11–13.
23. Araszkiewicz A., Mackiewicz-Wysocka M., Wierusz-Wysocka B. Zaburzenia czynności skóry w cukrzycy. Część 2 — czynność mikrokrążenia i nerwów obwodowych. *Diabetologia Kliniczna* 2014; 3: 117–124.