



УДК 616.379-008.64:616.833-002.4:616.85]-036-07
DOI 10.24144 / 1998-6475.2023.62.20-25

ВПЛИВ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Сабовчик А. Я.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Діабетична поліневропатія (ДПН) є одним із найчастіших ускладнень цукрового діабету 2 типу, що впливає на якість та тривалість життя пацієнтів. Поширеним проявом діабетичної поліневропатії є біль. Вивчення больового синдрому при ДПН та виявлення факторів ризику може розкрити нові аспекти щодо ранньої діагностики та своєчасної профілактики ускладнень.

Мета дослідження. Вивчити вплив фактора некрозу пухлин-альфа (TNF-alpha) на розвиток діабетичної поліневропатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи. Нами обстежено 86 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: чоловіків – 52 (60,5%), жінок – 34 (39,5%). Основна група налічувала 43 (50%) пацієнтів із больовою формою ДПН, а контрольна – 43 (50%) пацієнтів без болю. Ступінь вираженості поліневропатії та наявність у пацієнтів больового синдрому визначалися за допомогою шкали Toronto clinical neuropathy score (TCNS). Шляхом електронейроміографічного дослідження вивчалися показники peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP) та sensory nerve conduction velocity (SNCV). Рівень TNF-alpha досліджувався за допомогою TNF-a-ELISA (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co.KG, Nordhorn, Germany).

Результати досліджень. У жінок частіше спостерігалася больова форма поліневропатії і становила 64,7%, а у чоловіків больова форма ДПН склала 40,4% ($p=0,03$). У пацієнтів основної групи (больова форма) рівень вираженості поліневропатії за TCNS склав $12,7\pm 3,71$, а в контрольній групі – $8,5\pm 3,75$ ($p=0,00001$). Виявлено вищий рівень TNF-alpha у групі пацієнтів із больовою формою ДПН ($9,58\pm 4,1$ пг/мл), порівняно із контрольною ($8,18\pm 2,34$ пг/мл) із статистично значимою різницею ($p=0,03$). Встановлено прямий напрямок кореляції із середньою силою зв'язку ($r=0,33$, $p=0,002$) між вираженістю поліневропатії та рівня TNF-alpha. У пацієнтів основної групи показники ЕНМГ були нижчими ніж у контрольній, але статистично значимої різниці між досліджуваними групами не знайдено ($p>0,05$).

Висновки. Більший ризик розвитку больової форми діабетичної поліневропатії виявлено в жінок. Ризик виникнення больового синдрому зростає із вираженістю поліневропатії. Фактор некрозу пухлин-альфа прямо залежить від ступеня вираженості поліневропатії та впливає на розвиток больової форми ДПН. ЕНМГ-показники не впливають на наявність больового синдрому.

Ключові слова: поліневропатія, фактор некрозу пухлин-альфа, TNF-alpha, цукровий діабет, електро-нейроміографія, нейропатичний біль.

Influence of tumor necrosis factor-alpha on the course of diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Sabovchik A. Ya.

Abstract. *Introduction.* Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of type 2 diabetes mellitus, affecting the quality and duration of life of patients. A common manifestation of diabetic polyneuropathy is pain. Studying pain in DPN and identifying risk factors can reveal new aspects of early diagnosis and timely prevention of complications.

Objective of the study. To study the effect of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) on the development of diabetic polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. We examined 86 patients with type 2 diabetes mellitus: 52 (60.5%) men and 34 (39.5%) women. The main group consisted of 43 (50%) patients with painful DPN, and the control group consisted of 43 (50%) patients without pain. The severity of polyneuropathy and the presence of pain in patients were determined using the Toronto clinical neuropathy score (TCNS). Peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP) and sensory nerve conduction velocity (SNCV) were studied by electroneuromyography. TNF-alpha levels were measured using TNF-a-ELISA (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co.KG, Nordhorn, Germany).



Results of the study. In women, the painful form of polyneuropathy was more often observed and amounted to 64.7%, and in men, the painful form of DPN was 40.4% ($p=0.03$). In patients of the main group (painful form), the severity of polyneuropathy according to TCNS was 12.7 ± 3.71 , and in the control group - 8.5 ± 3.75 ($p=0.00001$). A higher level of TNF-alpha was found in the group of patients with painful DPN (9.58 ± 4.1 pg/ml) compared to the control group (8.18 ± 2.34 pg/ml) with a statistically significant difference ($p=0.03$). A direct correlation was found with an average correlation strength ($r=0.33$, $p=0.002$) between the severity of polyneuropathy and TNF-alpha levels. In patients of the main group, ENMG values were lower than in the control group, but no statistically significant difference was found between the study groups ($p>0.05$).

Conclusions. A higher risk of developing the painful form of diabetic polyneuropathy was found in women. The risk of pain syndrome increases with the severity of polyneuropathy. Tumor necrosis factor-alpha directly depends on the severity of polyneuropathy and affects the development of painful DPN. ENMG parameters do not affect the presence of pain syndrome.

Key words: polyneuropathy, tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha, diabetes mellitus, electroneurography, neuropathic pain.

Вступ

Патогенез цукрового діабету 2 типу є багатофакторним та складним, тому багато різних ланок розвитку хвороби та її ускладнень потрібно ще вивчити. Беззаперечним фактом є те, що ожиріння є суттєвим фактором ризику інсулінової резистентності та розвитку цукрового діабету 2 типу внаслідок стресіндукованого запалення жирової тканини, що призводить до нечутливості рецептора до інсуліну [1]. Було спростовано, що жирова тканина є тільки звичайним депо жиру і досліджено, що вона має важливі ендокринні та запальні властивості, що неабияк виражено у вісцеральній жировій тканині. Виявлено, що активовані гіпоксією адипоцити виділяють цитокіни та адіпокіни, багато з яких мають прозапальні властивості [2].

Поряд із запаленням внаслідок ожиріння, надлишок глюкози при діабеті змінює гомеостаз сприяючи прогресуванню вивільнення прозапальних цитокінів [3]. З цього випливає, що системне запалення низької активності розглядається як супутній стан при цукровому діабеті 2 типу [4].

Дані досліджень показують підвищення ризику розвитку цукрового діабету 2 типу зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6) та С-реактивного протеїну (ЦРП), що свідчить про вплив запалення низької активності на патогенетичні механізми цукрового діабету 2 типу [3,5].

Системне запалення низької активності при цукровому діабеті 2 типу є клінічно важливим, оскільки сприяє розвитку ускладнень, таких як невропатія, нефропатія та ретинопатія [6,7].

У дослідженнях було показано зростання рівня прозапальних факторів у сироватці крові у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, а також зниження рівня деяких цитокінів при

лікуванні інгібіторами дипептидилпептидази-4 та збільшення рівня туморнекротизуючого фактора-альфа (TNF-alpha) при лікуванні агоністами глюкагонподібного пептиду-1 [3].

Запальні цитокіни, зокрема TNF-alpha, виділяються як медіатор нейропатичного болю [8]. Згідно з даними досліджень, у пацієнтів із больовою формою діабетичної поліневропатії спостерігається вищий рівень туморнекротизуючого фактора-альфа ніж у пацієнтів без больової форми [9,10].

Враховуючи те, що цукровий діабет визнано неінфекційною епідемією, ускладнення даного захворювання негативно впливають на тривалість та якість життя, а також повідомлення про імунну реакцію в розвитку діабетичних ускладнень, у нашій роботі ми спробували вивчити вплив TNF-alpha на клінічні та нейрофізіологічні аспекти прояву діабетичної невропатії.

Мета дослідження

Дослідити вплив фактора некрозу пухлин альфа (TNF-alpha) на перебіг діабетичної поліневропатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи

3 серпня 2022 року по червень 2023 року на базі неврологічного та ендокринологічного відділень КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР було обстежено 86 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною невропатією (ДПН), з них 52 (60,5%) чоловіків та 34 (39,5%) жінок. Середній вік пацієнтів склав $53,6\pm 7,87$ року. Пацієнти ($n=86$) були поділені на дві групи. Основну групу склали 43 пацієнти із больовою формою ДПН (50%), а в контрольну групу ввійшли також 43 пацієнтів із безбольовою формою ДПН (50%).



Пацієнтів було ознайомлено з метою та умовами проведення даного дослідження. Перед початком дослідження всі пацієнти підписали інформовану згоду щодо проведення діагностичних та маніпуляційних процедур. Методика їх проведення відповідала вимогам Гельсінської декларації прав людини 1975 року та її переглянутої версії 1983 року та відповідно до Європейської конвенції з прав людини, а також біомедицини та законодавства України.

Критеріями включення в дослідження були вік 18–70 років та наявність цукрового діабету 2 типу. Критеріями виключення із даного дослідження були інші можливі причини поліневропатій, а саме: зловживання алкоголем та іншими токсичними речовинами, аутоімунні та онкологічні процеси, хронічні інфекції, в тому числі вірусні гепатити, в анамнезі.

Середній вік пацієнтів основної групи був $54,2 \pm 7,49$ року, а контрольної – $52,9 \pm 8,27$. Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів основної групи склав $31,0 \pm 4,29$ кг/м², а контрольної групи – $29,4 \pm 4,93$ кг/м². Середня тривалість цукрового діабету в пацієнтів основної групи складала $9,12 \pm 5,6$ років, контрольної ж групи – $8,98 \pm 5,12$ року. Рівень глікозильованого гемоглобіну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів основної групи відповідно складала $9,39 \pm 1,9\%$ та $86,0 \pm 18,7$ мл/хв, а в контрольній групі дані показники дорівнювали $9,15 \pm 2,28\%$ та $85,0 \pm 19,3$ мл/хв. Рівень холестерину та тригліцеридів у пацієнтів основної групи складав $5,22 \pm 1,52$ ммоль/л та $2,5 \pm 4,07$ ммоль/л, а контрольної – $5,18 \pm 1,61$ ммоль/л та $2,19 \pm 2,51$ ммоль/л відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних груп

Клінічні та демографічні показники на початку дослідження	Пацієнти з больовою формою ДПН	Пацієнти з безбольовою формою ДПН	Відмінність між групами на початку дослідження
Стать, n (%)			
Чоловіча	21 (40,4)	31 (59,6)	$\chi^2=4,86, p=0,03$
Жіноча	22 (64,7)	12 (35,3)	
Всього	43 (50)	43 (50)	
Вік, m	$54,2 \pm 7,49$	$52,9 \pm 8,27$	$t=0,75, p=0,45$
ІМТ, кг/м ²	$31,0 \pm 4,29$	$29,4 \pm 4,93$	$t=1,59, p=0,12$
Стаж хвороби, роки	$9,12 \pm 5,6$	$8,98 \pm 5,12$	$U=923, p=0,99$
HbA1c, %	$9,39 \pm 1,9$	$9,15 \pm 2,28$	$U=862, p=0,59$
ШКФ, мл/хв	$86,0 \pm 18,7$	$85,0 \pm 19,3$	$t=0,23, p=0,82$
Холестерин, ммоль/л	$5,22 \pm 1,52$	$5,18 \pm 1,61$	$U=911, p=0,91$
Тригліцериди, ммоль/л	$2,5 \pm 4,07$	$2,19 \pm 2,51$	$U=845, p=0,49$

Усі пацієнти були обстежені за допомогою загальноклінічних, антропометричних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Обслідування антропометричних даних включало вимірювання зросту та маси тіла з наступним вираховуванням індексу маси тіла (ІМТ) згідно з формулою $ІМТ=m/h^2$ (кг/м²), де m – маса тіла в кілограмах, h – висота тіла в метрах. За загальноновизначеними рамками, ІМТ менше 18,5 визначався як дефіцит маси тіла, 18,5–24,9 нормальна маса тіла, 25,0–29,9 – надлишкова маса тіла, 30,0–34,9 – ожиріння 1 ступеня, 35,0–39,9 – ожиріння 2 ступеня, більше 40,0 – ожиріння 3 ступеня.

Пацієнтам проведено лабораторні загальноклінічні та біохімічні дослідження, які вка-

зували на функціональний стан кровотворної системи, печінки, нирок, жирового та вуглеводного обміну.

Також від пацієнтів додатково була забрана кров та відцентрифугована протягом 10 хв при 1500 g. Отримана плазма була розміщена у епендорфи та зберігалася при температурі -20 °C до проведення аналізу. Рівень TNF-alpha визначався за допомогою TNF-a-ELISA (LDN Labor Diagnostika Nord GmbH & Co.KG, Nordhorn, Germany).

Досліджуваним пацієнтам за допомогою Toronto clinical neuropathy score (TCNS) виставлено наявність поліневропатії та ступінь її вираженості. Дана шкала включала 15 суб'єктивних та об'єктивних показників по-

ліневропатії з максимальним балом 19, де за кількістю балів визначався ступінь поліневропатії, а саме: 0–5 – відсутність поліневропатії, 6–8 – легка поліневропатія, 9–11 – помірна поліневропатія, ≥ 12 – виражена поліневропатія.

Обстеження нервової провідності виконувалося за допомогою електронейроміографа Нейро-МВП-Микро, НЕЙРОСОФТ. Досліджувалися показники peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), sensory nerve action potential (SNAP), sensory nerve conduction velocity (SNCV).

Аналіз та обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми «Jamovi» Version 2.3.26.0 для IOS. Розподіл пацієнтів досліджувався за допомогою критерію Шапіро-Уїлка та Q-Q графіка, згідно з якими встановлено нормальний розподіл пацієнтів. Застосовувалися параметричні та непараметричні методи оцінки отриманих результатів. Для номінальних ознак за допомогою критерія χ^2 по-

рівнювалися клінічні та демографічні показники між групами пацієнтів. Для порівняння відносних і порядкових ознак спочатку вивчалася відповідність нормальності розподілу, а потім застосовувався критерій Стьюдента у модифікації Уелча у разі відповідності розподілу або критерій Мана-Уїтні у разі відхилення розподілу ознаки від нормального.

Результати досліджень

Порівнюючи групи пацієнтів між собою виявлено, що у жінок частіше спостерігалася больова форма поліневропатії і становила 64,7%, а у чоловіків больова форма ДПН складала 40,4%; безбольова форма відповідно складала 35,3% та 59,6%. При оцінці частоти больового синдрому у вказаних групах пацієнтів за допомогою частотного аналізу встановлено статистично значиму різницю ($\chi^2=4,86$; $p=0,03$) у домінуванні больової форми ДПН у жінок (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за больовим синдромом залежно від статі ($p=0,03$)

Стать, n (%)	Пацієнти з больовою формою ДПН	Пацієнти із безбольовою формою ДПН	Всього
Чоловіча	21 (40,4)	31 (59,6)	52
Жіноча	22 (64,7)	12 (35,3)	34
Всього	43 (50)	43 (50)	86

Встановлено, що пацієнти, у яких діагностований більш виражений ступінь поліневропатії, частіше страждають на больову форму

ДПН. Середній показник за шкалою TCNS в основній групі пацієнтів був $12,7 \pm 3,71$, а в контрольній – $8,5 \pm 3,75$ ($U=419$, $p=0,00001$) (рис. 1).

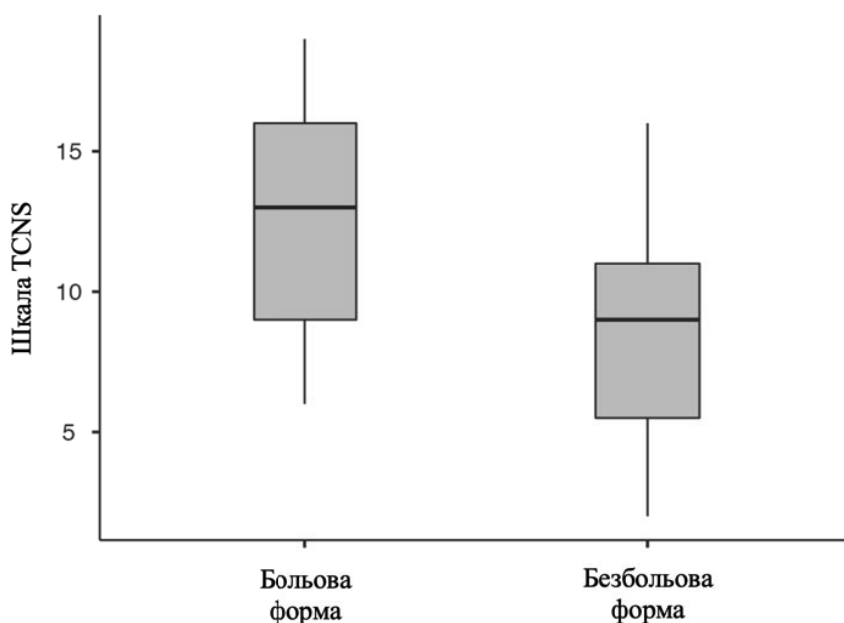


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за вираженістю поліневропатії у досліджуваних групах.



Порівнюючи рівень TNF-alpha у досліджуваних групах, виявлено вищий показник у групі пацієнтів із больовою формою ДПН, порівняно із контрольною групою. У основній групі даний показник становив $9,58 \pm 4,1$ пг/мл, а

в контрольній групі – $8,18 \pm 2,34$ пг/мл ($U=679$, $p=0,03$), що може свідчити про статистично значимий вплив TNF-alpha на розвиток больового синдрому при ДПН (рис. 2).

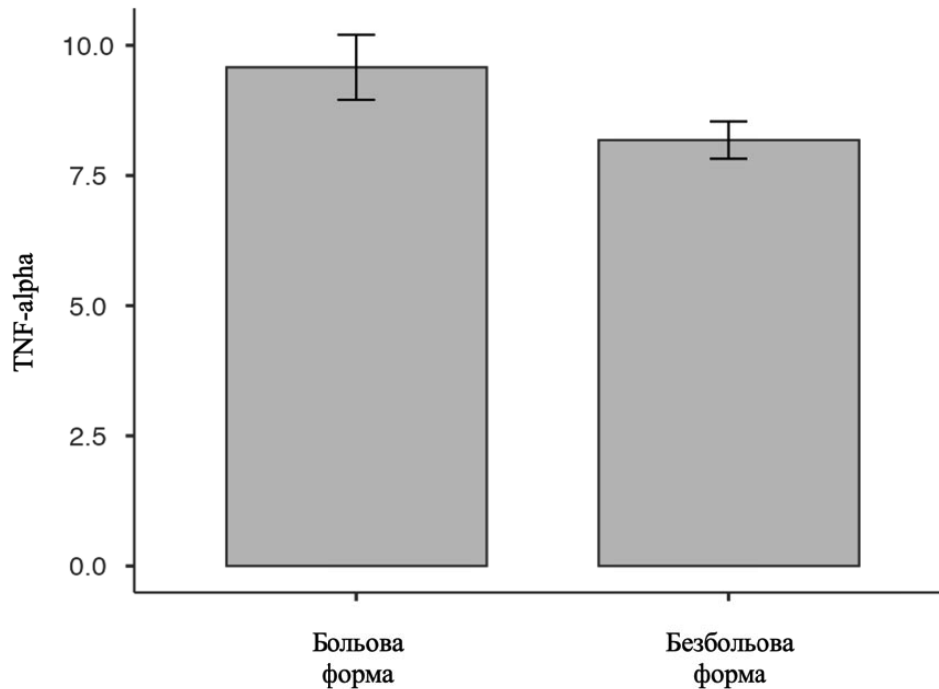


Рис. 2. Порівняння досліджуваних груп за рівнем TNF-alpha.

Вивчаючи кореляційний зв'язок між фактором некрозу пухлин-альфа та шкалою TCNS виявлено прямий напрямок кореляції із се-

редньою силою зв'язку ($r=0,33$, $p=0,002$), що вказує на залежність вираженості поліневропатії від рівня TNF-alpha (рис. 3).

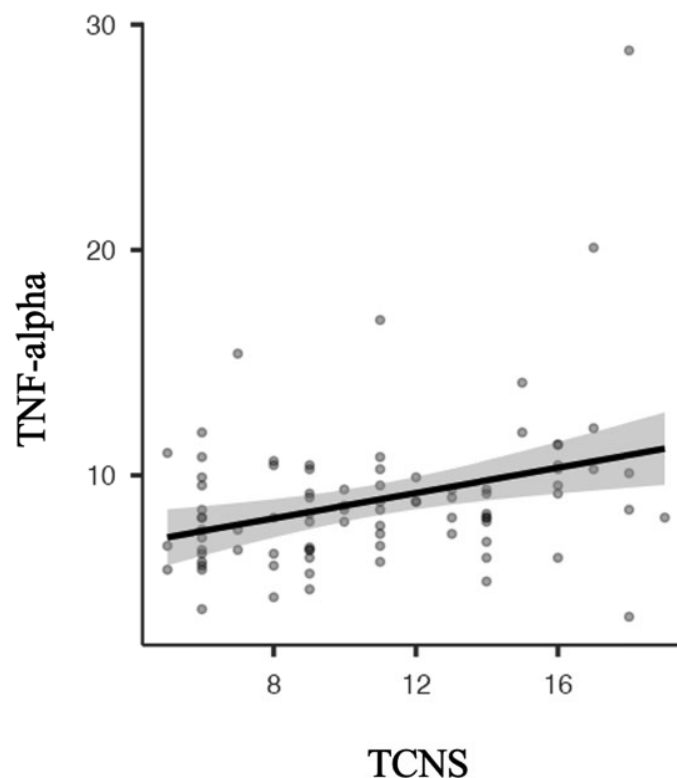


Рис. 3. Кореляційний зв'язок TNF-alpha та TCNS.



Показники нервової провідності виявилися менші у групі пацієнтів із больовим синдромом. Показник PMNCV основної групи становив $38,7 \pm 11,5$ мс, контрольної – $39,7 \pm 9,3$ мс; SNAP у основній групі склав

$2,39 \pm 4,55$ мВ, у контрольній – $3,19 \pm 4,77$ мВ; SNCV основної групи – $15,9 \pm 20,1$ мс, контрольної – $23,3 \pm 24,8$ мс. Статистичної різниці між досліджуваними групами не було виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Дані ЕНМГ у досліджуваних групах

Показники ЕНМГ	Пацієнти з больовою формою ДПН	Пацієнти із безбольовою формою ДПН	Всього
PMNCV	$38,7 \pm 11,5$	$39,7 \pm 9,3$	U=914; p=0,93
SNAP	$2,39 \pm 4,55$	$3,19 \pm 4,77$	U=766; p=0,15
SNCV	$15,9 \pm 20,1$	$23,3 \pm 24,8$	U=763; p=0,14

Отримані результати дозволяють глибше зрозуміти вплив прозапальних факторів, зокрема TNF-alpha, на прогресування діабетичної поліневропатії та розвиток больового синдрому при останній. Дані нашої роботи можуть бути основою подальших досліджень для кращого менеджменту больової форми ДПН.

Висновки

Жінки мають більший ризик розвитку больової форми діабетичної поліневропа-

тії. Ризик виникнення больового синдрому зростає із вираженістю поліневропатії. Рівень фактора некрозу пухлин-альфа прямо залежить від ступеня вираженості поліневропатії та впливає на розвиток больової форми ДПН. Зміни на ЕНМГ не впливають на розвиток больового синдрому при ДПН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Prasad M, Chen EW, Toh SA, Gascoigne NRJ. Autoimmune responses and inflammation in type 2 diabetes. *J Leukoc Biol.* 2020 May;107(5):739–48.
2. Gonzalez AC de O, Costa TF, Andrade Z de A, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):614–20.
3. Okdahl T, Wegeberg AM, Pociot F, Brock B, Størling J, Brock C. Low-grade inflammation in type 2 diabetes: a cross-sectional study from a Danish diabetes outpatient clinic. *BMJ Open.* 2022 Dec;12(12):e062188.
4. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Type 2 diabetes—an autoinflammatory disease driven by metabolic stress. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Molecular Basis Dis.* 2018;1864(11):3805–23.
5. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 2001;286(3):327–34.
6. Shao BY, Zhang SF, Li HD, Meng XM, Chen HY. Epigenetics and inflammation in diabetic nephropathy. *Front Physiol.* 2021;12:649587.
7. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136.
8. Clark AK, Old EA, Malcangio M. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives. *J Pain Res.* 2013;803–14.
9. Purwata TE. High TNF-alpha plasma levels and macrophages iNOS and TNF-alpha expression as risk factors for painful diabetic neuropathy. *J Pain Res.* 2011;4:169–75.
10. Mu ZP, Wang YG, Li CQ, Lv WS, Wang B, Jing ZH, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor- α and Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2017 Mar;54(2):983–96.

Отримано 06.12.2023 р.