



С.Г. СОВА¹, Н.В. СОФІЛКНИЧ²,
І.М. ПУКАЛЯК³, Г.В. ПАЛАГУТА²

¹Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

²Ужгородський національний університет

³МЦ «Інститут неврології і психології», Ужгород

Сучасні підходи до діагностики діабетичної поліневропатії: інновації та перспективи (огляд літератури)

Діабетична невропатія (ДН) — тяжке ускладнення цукрового діабету, яке включає розлади чутливої, рухової та вегетативної функції периферичних нервів. За даними існуючих літературних джерел розвиток ДН спостерігається більше ніж у половини хворих на цукровий діабет та залежить від ступеня його компенсації. ДН поділяється на симетричну (дистальна сенсомоторна поліневропатія, поліневропатія дрібних волокон, автономна (вегетативна) невропатія) та асиметричну (мононевропатії та радикулоплексопатії). Дистальна сенсомоторна діабетична поліневропатія є найпоширенішим фенотипом, який складає третину усіх існуючих поліневропатій та 75—90 % уражень периферичної нервової системи при цукровому діабеті. Більше чверті пацієнтів із ДН вже на початку захворювання страждають на невропатичний больовий синдромом, що значно погіршує їхню якість життя та збільшує соціально-економічний тягар. Згідно з опублікованими на цей час результатами досліджень, патогенез захворювання є досить складним та багаторівневим і визначається ступенем гіперглікемії, тривалістю захворювання та супутніми факторами ризику, серед яких надлишкова вага має найбільше патогенетичне значення. Важливо, що на початку захворювання ураження периферичної нервової системи характеризується асимптомним перебігом і лише подальше прогресування цукрового діабету призводить до маніфестації чутливих, вегетативно-трофічних та рухових розладів. Надлишкова вага у цих пацієнтів значно посилює, а іноді є безпосередньою причиною гіперглікемії, оскільки завдяки секреції адипокінів, таких як адипонектин та лептин, сприяє збільшенню інсулінорезистентності, прогресуванню метаболічних порушень та стимулює запалення. Зв'язок уражень периферичних нервів при цукровому діабеті з запаленням, одним з найпотужніших маркерів якого є туморнекротизуючий фактор-альфа (TNF-alpha), є важливим аспектом патогенезу. Для діагностики уражень периферичної нервової системи при цукровому діабеті, окрім клінічної симптоматики, використовують шкали, електрофізіологічні та мікроскопічні дослідження. Методики Sudoscan та Neuronad дають змогу неінвазивно визначати судинно-моторну дисфункцію у пацієнтів з ДН, а дослідження біомаркерів, таких як запальні цитокіни та нейротрофічні фактори, є перспективним напрямом прогнозування появи та клінічних маніфестацій ДН. Інтегрований підхід до дослідження відкриває можливості для розробки специфічних методів діагностики та лікування ДН, сприяючи покращенню якості життя пацієнтів, які стикаються з цією складною проблемою.

Ключові слова: діабетична поліневропатія, цукровий діабет, нейропатичний біль, електронейроміографія, фактор некрозу пухлин-альфа, запальні маркери, невропатія.

Діабетична невропатія (ДН) — це ускладнення цукрового діабету, яке характеризується дифузним або вогнищевим ураженням нервового волокна та виявляється чутливими, моторними й вегетативними розладами або їхньою комбінацією.

Діабетична невропатія трапляється в половини пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет [14].

З урахуванням клінічних і анатомічних орієнтирів виділяють симетричну й асиметричну ДН. До групи симетричних невропатій належать дистальна сенсомоторна поліневропатія, дистальна поліневропатія малих волокон, діабетична вегетативна невропатія, діабетична аутоімунна автономна гангліонопатія та невропатія, спричинена лікуванням

при діабеті, до групи асиметричних — краніальні мононевропатії, мононевропатії кінцівок і тулуба, а також радикулоплексопатії [28].

Із ДН найчастіше трапляється хронічна дистальна сенсомоторна діабетична поліневропатія, або власне діабетична поліневропатія (ДПН). На її частку припадає 75—90 % від усіх невропатій [18].

Більше ніж у чверті пацієнтів із ДПН розвивається больовий синдром, що значно погіршує їхній стан та якість життя [6].

У цій статті висвітлено роль запалення у формуванні ДПН та перспективи подальших досліджень для оптимізації діагностики, лікування й прогнозу цього захворювання.

Патогенез діабетичної поліневропатії

Дослідження свідчать про мультифакторну природу розвитку діабетичних ускладнень. Доведено, що не лише гіперглікемія призводить до розвитку ДПН, чинниками ризику її виникнення є тривалість діабету, куріння, жіноча стать, ожиріння тощо [2].

На ранніх стадіях розвитку ускладнень у пацієнтів трапляється асимптоматична або субклінічна поліневропатія. З прогресуванням цукрового діабету виникають чутливі розлади, що характеризуються парестезіями, які в подальшому можуть замінитися гіпестезією, тобто зниженням больової та температурної чутливості, іноді — вібраційної та позиційної [12]. У подальшому виникає порушення рухової функції уражених нервів, що на початковому етапі можна виявити лише за допомогою електронейроміографічного обстеження, а потім це порушення виявляється клінічно [1, 10].

Пошкодження нервів при ДПН є комплексним, оскільки воно вражає лемоцити, аксон, судини різного калібру та спричинює запальні зміни різного ступеня [17, 34].

Установлено, що при ДПН знижується щільність мієлінізації нервових волокон і прогресивно втрачаються нервові волокна залежно від тривалості захворювання. Крім того, вважається, що паралельно виникає аксонопатія, особливо в термінальних нервових волокнах, що виявляється при дослідженні епідермальних малих нервових волокон, взятих при панч-біопсії шкіри. На відміну від дифузних дистальних змін при дослідженні проксимальних відділів уражених нервів виявляється мультифокальна втрата нервових волокон, що характерно для васкулопатії, яку підтверджують при дослідженні епіневральних артеріол [11, 15].

Також важливе значення у виникненні діабетичних ускладнень має запалення. Установлено, що в розвиток діабетичної невропатії залучаються запальні цитокіни, молекули адгезії та хемокіни, рівень яких зростає внаслідок гіперглікемії [34].

В умовах тривалої гіперглікемії формуються обхідні шляхи утилізації глюкози, такі як поліоловий шлях, гексозаміновий шлях, шлях протеїнкінази С і шлях кінцевих продуктів неферментативного

глікозилювання. Продукти метаболізму, які утворюються внаслідок дії цих шляхів, призводять до появи вільних радикалів і зрештою до оксидативного стресу [4].

Запалення, індуковане активними формами кисню, тобто вільними радикалами, активує мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК), активатор протеїну-1 (AP-1) та нуклеарний фактор каппа В (NF-κB). Останній спричиняє виділення запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), циклооксигеназа-2 (COX-2), фактор некрозу пухлин-α (TNF-α) та індуктивна синтетаза оксиду азоту (iNOS) [21].

Установлено, що внаслідок гіпоксії активовані адипоцити також виділяють цитокіни й адипокіни, багато з яких мають прозапальні властивості [7].

Адипокіни — запальні речовини, які секретуються спровокованою жировою тканиною. До них належать адипонектин, лептин і TNF-α. Крім того, низький вміст адипонектину пов'язаний із високими рівнями глюкози натще, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької густини (ЛДНГ), IL-1, IL-6 та С-реактивного протеїну (CRP) і вісцеральним ожирінням [27].

Підвищений рівень IL-1, IL-6 і TNF-α має зв'язок із прогресуванням дегенерації нервів при ДН [9].

Виявлено взаємозв'язок між порушеннями, які спостерігаються при ДН, і CRP. Так, у пацієнтів із ДН вищий рівень CRP, ніж у пацієнтів без невропатії, при цукровому діабеті 2 типу, а також вищий у пацієнтів із діабетичними виразками порівняно із пацієнтами без виразок [19, 24, 35].

TNF-α є потужним прозапальним цитокіном, який бере участь у розвитку ДН і разом із концентрацією лептину має взаємозв'язок зі швидкістю проведення по сенсорних нервових волокнах.

За даними досліджень, виявлено сильніший зв'язок між TNF-α та невропатією, ніж між IL-6 чи CRP і невропатією [13].

Крім того, у пацієнтів із ДПН при цукровому діабеті 2 типу встановлено негативну кореляцію між TNF-α та електронейроміографічними показниками, особливо при дослідженні швидкості нервової провідності по серединному, ліктьовому й литковому нервах [20].

Інноваційні методи діагностики діабетичної поліневропатії

Для діагностики ДПН розроблені різні шкали, спрямовані на визначення наявності цього ускладнення з різним ступенем імовірності. Основою для оцінки ДПН є симптоми, ознаки, а також нейрофізіологічні та морфометричні показники. Симптоми — це суб'єктивні відчуття пацієнта, тобто печіння, оніміння, поколювання та інші чутливі розлади. Ознаки поліневропатії лікар оцінює об'єктивно. До них належать втрата дотику та вібрації, больової та температурної чутливості, алодинія, гіпералгезія, зниження або відсутність рефлексів тощо. Інструментальні методи дослідження, такі

як електронейроміографія, яка є золотим стандартом для оцінки функціонального стану нервів, дають змогу оцінити нервову провідність, виявити можливі порушення в передачі сигналів по нервах. Для визначення морфометричних змін золотим стандартом є проведення мікроскопічного обстеження. Еталоном для оцінки морфометричних змін вважають вимірювання щільності інтраепідермальних нервових волокон. Це дає змогу виявити структурні зміни та оцінити ступінь ураження нервових волокон. Загальний підхід до діагностики ДПН передбачає комбінацію суб'єктивних симптомів пацієнта, об'єктивних вимірювань лікарем та інструментальних чи морфометричних методів дослідження [8, 32].

З огляду на сукупність описаних вище симптомів, ознак і нейрофізіологічних чи морфометричних показників дистальну сенсомоторну поліневропатію можна класифікувати як можливу, імовірно, підтверджену або субклінічну [32].

Діагноз поліневропатії устанавлюють на підставі наявності характерного для симетричного ураження нервів симптому чи ознаки. Імовірно ДПН вважають за наявності двох симптомів або ознак і більше. Якщо в пацієнта спостерігаються ознаки чи симптоми, а застосування додаткових нейрофізіологічних або морфометричних методів дослідження дає змогу підтвердити зміни, то можна діагностувати підтверджену поліневропатію. Субклінічною формою ДПН вважають при змінах, виявлених лише за допомогою апаратних або мікроскопічних методів дослідження, без клінічних виявів [32].

Для вимірювання тяжкості ДПН рекомендовано використовувати комбіновані шкали. Найпоширенішими шкалами для діагностики поліневропатії є Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS), Neuropathy Deficit Score (NDS) of Boulton, Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS), Neuropathy Symptom Score of lower limbs (NSS-LL), Utah Early Neuropathy Score (UENS) та Neuropathy Impairment Score (NIS) [31].

В основі шкал лежить вимірювання поверхневої та глибокої чутливості. Деякі шкали містять елементи із суб'єктивними відчуттями, тоді як інші ґрунтуються на аналізі рефлексів. Загальна сума балів дає змогу оцінити наявність і ступінь тяжкості поліневропатії.

Для виявлення ДПН і нейропатичного болю використовують такі шкали, як Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4), Neuropathic Pain Questionnaire, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANS), Pain Detect, Neuropathic Pain Symptom Inventory тощо [3].

У рутинній практиці для скринінгу ДПН найчастіше застосовують шкалу DN-4, яка містить запитання щодо симптомів болю та інших відчуттів, пов'язаних із нейропатією (поколювання, печіння, оніміння, свербіж, наявність гіпестезії та алодинії).

Загальна сума балів за відповіді на запитання дає змогу виявити ознаки нейропатичного болю [3].

Морфометричний метод вимірювання щільності інтраепідермальних нервових волокон є золотим стандартом у діагностиці ДПН. Це інвазивний підхід, що передбачає виконання панч-біопсії та відбір зразка шкіри на глибині близько 3 мм із латеральної поверхні гомілки на відстані 10 см вище від латеральної кісточки в ділянці литкового нерва. Матеріал обробляють за допомогою протеїнгенпептиду 9,5 (PGP 9,5) і вимірюють щільність нервових волокон згідно з протоколом G. Lauria та співавт. [22].

Альтернативним неінвазивним методом для вимірювання щільності нервових волокон є корнеальна конфокальна мікроскопія. Цей метод дає змогу точно та кількісно визначити іннервацію рогівки. Дослідження показали, що при цукровому діабеті відбувається зменшення іннервації рогівки на ранніх стадіях захворювання, цей процес підсилюється з розвитком дистальної симетричної поліневропатії. Порушення іннервації рогівки корелюють зі змінами, виявленими при дослідженні інтраепідермальних нервових волокон [23, 30].

Крім вимірювання щільності інтраепідермальних нервових волокон і корнеальної конфокальної мікроскопії, які дають змогу виявити зміни нервових волокон ще на етапі переддіабету, існують інші методи ранньої діагностики ураження малих нервових волокон. В основі виявлення змін на ранньому етапі лежить дослідження судомоторної функції нервових волокон. Порушене функціонування С-волокон призводить до зменшення пітливості стоп, плантарного гіпогідрозу й ангідрозу, сухості шкіри [16]. Дослідження функції судомоторних волокон є перспективним методом вивчення стану нервової системи при цукровому діабеті. Ці методи, які не потребують інвазивних втручань, можуть виявляти зміни на ранніх етапах розвитку ДПН [31].

Одними з найновіших методів, упроваджених для діагностики ДПН, є оцінка судомоторної функції за допомогою Neuropad і Sudoscan. Ці методи ґрунтуються на контакті хімічного чи фізичного елементу з потом на шкірі стопи або кисті.

Sudoscan є сучасним простим неінвазивним методом діагностики ДПН шляхом вимірювання функції потових залоз. Ця технологія ґрунтується на електрохімічній реакції між хлоридами поту та нікелевими пластинами, на яких розміщені стопи й кисті пацієнта. Результати вимірювання відображуються на екрані монітора [5, 29].

Дослідження за допомогою Sudoscan можна використовувати для ранньої діагностики ДПН, оскільки зміни у функції судомоторних волокон можуть виявлятися раніше, ніж інші клінічні симптоми.

Повторні вимірювання за допомогою техніки Sudoscan дають змогу проводити моніторинг ефективності лікування та змін функції вегетативних волокон під впливом терапії.

Іншим сучасним діагностичним методом для визначення порушення судомоторної функції нервових волокон є NeuroPad. Основним принципом його дії є контакт поту пацієнта із пластирем, просоченим безводною сполукою кобальту II. Унаслідок реакції пластир змінює колір із синього на рожевий, що дає змогу якісно визначити судомоторну дисфункцію [25].

Останніми роками зростає інтерес до використання новітніх технологій і методів для визначення ДПН, яка залишається серйозним ускладненням цукрового діабету. Акцент зроблено на біомаркерному підході, який дає змогу краще вивчити патогенез і розвиток зазначеної неврологічної проблеми.

Вивчення біомаркерів є основним напрямом дослідження ДПН, оскільки це дає змогу не лише отримати структурні та функціональні дані, а й розкрити молекулярні та біохімічні аспекти цього ускладнення. Це має важливе значення, оскільки раннє виявлення та ефективне лікування ДПН може значно полегшити хворобу і запобігти подальшому прогресуванню.

Серед перспективних біомаркерів визначення рівня нейротрофічних факторів, факторів запалення та окиснення посідає провідне місце. Дослідження цих біомаркерів дає змогу отримати унікальну інформацію про стан нервової системи пацієнта та визначити особливості патологічних процесів, що відбуваються на молекулярному рівні [26].

Аналіз біомаркерів запалення та окиснення є особливо важливим у контексті ДПН, оскільки це ускладнення часто пов'язане із системним запаленням та окислативним стресом. Вивчення основних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 та IL-6, може стати важливим інструментом для ранньої діагностики й моніторингу ДПН. Високі рівні цих факторів

можуть вказувати на наявність запалення та розвиток поліневропатії [33].

Розширене вивчення біомаркерів у контексті ДПН допоможе визначити ключові моменти в патогенезі, що відкриє нові можливості для розробки специфічних та ефективних методів діагностики й лікування. Цей інтегрований підхід до вивчення ДПН є перспективним для вдосконалення клінічної практики та підвищення якості життя пацієнтів, що стикаються з цією складною проблемою.

Висновки

Діабетична невропатія, що є ускладненням цукрового діабету, — серйозне ураження нервової системи з різноманітними виявами, такими як розлади чутливості, рухової функції та вегетативних процесів. Вона розвивається у більшості пацієнтів із цукровим діабетом, особливо тих, хто має хронічну дистальну сенсомоторну діабетичну поліневропатію. Патогенез цього ускладнення є мультифакторним (гіперглікемія, тривалість діабету, куріння та ожиріння). Розвиток субклінічної поліневропатії поступово супроводжується порушеннями чутливості та парестезіями, погіршуючи якість життя пацієнтів.

Сучасні методи діагностики, такі як Sudoscan та NeuroPad, дають змогу ефективно оцінити судомоторну функцію та виявити ураження на ранніх етапах. Шкали та морфометричні методи допомагають визначити тяжкість ураження і структурні зміни.

Вивчення біомаркерів запалення та окиснення може стати основним напрямом для поліпшення ранньої діагностики й ефективного моніторингу ДПН. Комплексний підхід до дослідження ДН відкриває нові можливості для створення специфічних методів діагностики та лікування, що сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — С. С., Н. С.;

збір та опрацювання матеріалу — І. П., Г. П.; редагування тексту — С. С.

Список літератури

- Andersen H. Motor neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:81-95. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00007-2.
- Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 2018 May;41(5):1068-75. doi: 10.2337/dc17-2062. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29487078.
- Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol.* 2018 May;17(5):456-66. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29598922.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001 Dec 13;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a. PMID: 11742414.
- Brunswick P, Mayaudon H, Albin V, et al. Use of Ni electrodes chronoamperometry for improved diagnostics of diabetes and cardiac diseases. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:4544-7 doi: 10.1109/IEMBS.2007.4353350.
- Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Jul;29(7):1518-22. doi: 10.2337/dc05-2228. PMID: 16801572.
- De Gonzalez AC, Costa TF, de Andrade ZA, Medrado ARAP. Wound healing — a literature review. *An Bras Dermatol.* 2016 Sep-Oct;91(5):614-620. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164741.
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008 Jul;131(Pt 7):1912-25. doi: 10.1093/brain/awn093.
- Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):2157-63. doi: 10.1210/jc.2008-2385.
- Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2011 Sep;44(3):340-5. doi: 10.1002/mus.22074. PMID: 21996793; PMCID: PMC3193597.
- Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996

- Dec;55(12):1181-93. doi: 10.1097/00005072-199612000-00001. PMID: 8957441.
12. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):817-24. doi: 10.1212/wnl.43.4.817. Erratum in: *Neurology* 1993 Nov;43(11):2345. PMID: 8469345.
 13. Empl M, Renaud S, Erne B, et al. TNF-alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1371-7. doi: 10.1212/wnl.56.10.1371.
 14. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):42. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9. PMID: 31197183; PMCID: PMC7096070.
 15. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol*. 1994 Sep;36(3):408-15. doi: 10.1002/ana.410360312. PMID: 8080248.
 16. Gin H, Baudoin R, Raffaitin CH, Rigalleau V, Gonzalez C. Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation. *Diabetes Metab*. 2011 Dec;37(6):527-32. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.003.
 17. Gonçalves NP, Vægter CB, Andersen H, Østergaard L, Calcutt NA, Jensen TS. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nat Rev Neurol*. 2017 Mar;13(3):135-47. doi: 10.1038/nrneurol.2016.201. PMID: 28134254.
 18. Gylfadottir SS, Weeracharenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig*. 2019 Sep;10(5):1148-57. doi: 10.1111/jdi.13105. PMID: 31222961; PMCID: PMC6717899.
 19. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabetes Care*. 2009;32(4):680-2
 20. Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, Zubair M, Ahmad J. Serum levels of TNF- α in peripheral neuropathy patients and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2013 Oct-Dec;7(4):238-42. doi: 10.1016/j.dsx.2013.02.005. Epub 2013 Mar 17. PMID: 24290092.
 21. Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem*. 1995 Jul 14;270(28):16483-6. doi: 10.1074/jbc.270.28.16483. PMID: 7622446.
 22. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Sep;15(3):202-7. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x.
 23. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*. 2003 May;46(5):683-8. doi: 10.1007/s00125-003-1086-8.
 24. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2011 May;62(4):291-5. doi: 10.1177/0003319710394164.
 25. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 Apr;113(4):195-8. doi: 10.1055/s-2005-837735.
 26. Qureshi Z, Ali MN, Khalid M. An insight into potential pharmacotherapeutic agents for painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res*. 2022 Jan 27;2022:9989272. doi: 10.1155/2022/9989272. PMID: 35127954; PMCID: PMC8813291.
 27. Salmenniemi U, Zacharova J, Ruotsalainen E, et al. Association of adiponectin level and variants in the adiponectin gene with glucose metabolism, energy expenditure, and cytokines in offspring of type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4216-23. doi: 10.1210/jc.2004-2289. PMID: 15855264.
 28. Sasaki H, Kawamura N, Dyck PJ, Dyck PJB, Kihara M, Low PA. Spectrum of diabetic neuropathies. *Diabetol Int*. 2020 Jan 8;11(2):87-96. doi: 10.1007/s13340-019-00424-7. PMID: 32206478; PMCID: PMC7082443.
 29. Schwarz PE, Brunswick P, Calvet JH. EZSCAN a new tool to detect diabetes risk. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2011;11:204-9.
 30. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, et al. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1792-7. doi: 10.2337/dc10-0253.
 31. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303.
 32. Vas PR, Sharma S, Rayman G. Distal sensorimotor neuropathy: improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):29-47.
 33. Wang Y, Shao T, Wang J, et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:110991. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110991. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227713.
 34. Zhou J, Zhou S. Inflammation: therapeutic targets for diabetic neuropathy. *Mol Neurobiol*. 2014 Feb;49(1):536-46. doi: 10.1007/s12035-013-8537-0. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23990376.
 35. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Plasma adiponectin, IL-6, hsCRP, and TNF-alpha levels in subject with diabetic foot and their correlation with clinical variables in a North Indian tertiary care hospital. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Sep;16(5):769-76. doi: 10.4103/2230-8210.100672.

S.H. SOVA¹, N.V. SOFILKANYCH², I.M. PUKALIYAK³, H.V. PALAHUTA²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Uzhhorod National University

³MC «Institute of Neurology and Psychology», Uzhhorod

Modern approaches to the diagnosis of diabetic polyneuropathy: innovations and prospects (review)

Diabetic neuropathy (DN) is a severe complication of diabetes mellitus, which includes disorders of the sensory, motor and autonomic function of peripheral nerves. According to existing literature, the development of DN is observed in more than half of patients with diabetes mellitus and depends on the degree of its compensation. DN is divided into symmetric (distal sensorimotor polyneuropathy, small fiber polyneuropathy, autonomic neuropathy) and asymmetric (mononeuropathies and radiculoplexopathies). Distal sensorimotor diabetic polyneuropathy is the most common phenotype, which accounts for a third of all existing polyneuropathies and 75–90 % of peripheral nervous system lesions in diabetes mellitus. More than a quarter of patients with DN already at the beginning of the disease suffer from neuropathic pain syndrome, which significantly worsens their quality of life and increases the socioeconomic burden. According to the results of studies published to date, the pathogenesis of the disease is quite complex and multilevel and is determined by the degree of hyperglycemia, the duration of the disease and associated risk factors, among

which obesity has the greatest pathogenetic significance. It is important that at the beginning of the disease, damage to the peripheral nervous system is characterized by an asymptomatic course and only the further progression of diabetes mellitus leads to the manifestation of sensitive, autonomic and motor disorders. Excess body weight in these patients significantly enhances, and sometimes is the direct cause of hyperglycemia, since due to the secretion of adipokines, such as adiponectin and leptin, it contributes to an increase in insulin resistance, the progression of metabolic disorders and stimulates inflammation. The connection of peripheral nerves damage in diabetes mellitus with inflammation, one of the most powerful markers of which is Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha), is an important aspect of pathogenesis. In addition to clinical symptoms, scales, electrophysiological and microscopic studies are used to diagnose peripheral nervous system lesions in diabetes. The Sudoscan and Neuropad methods allow for non-invasive determination of vascular motor dysfunction in patients with DN, and the study of biomarkers, such as inflammatory cytokines and neurotrophic factors, is a promising direction for predicting the occurrence and clinical manifestations of DN. An integrated approach to research opens up opportunities for the development of specific methods for diagnosing and treating DN, contributing to improving the quality of life of patients facing this complex problem.

Keywords: diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus, neuropathic pain, electroneuromyography, tumor necrosis factor-alpha, inflammatory markers, neuropathy.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- // Сова СГ, Софілканіч НВ, Пукаляк ІМ, Палагута ГВ. Сучасні підходи до діагностики діабетичної поліневропатії: інновації та перспективи (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2025;1:15-20. doi: 10.30978/UNJ2025-1-15.
- // Sova SH, Sofilkanych NV, Pukaliak IM, Palahuta HV. (Modern approaches to the diagnosis of diabetic polyneuropathy: innovations and prospects (review)). Ukrainian Neurological Journal. 2025;1:15-20. <http://doi.org/10.30978/UNJ2025-1-15>. Ukrainian.