

## Evaluation of Diabetic Neuropathy Using Nerve Conduction Velocity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes

Farzaneh Fallahi<sup>1</sup>,  
Homa Ilkhanipoor<sup>2</sup>,  
Aref Nasiri<sup>3</sup>,  
Zhila Afshar<sup>2</sup>,  
Anis Amirhakimi<sup>2</sup>,  
Hossein Moravej<sup>4</sup>,  
Leila Salarian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sub-specialty of Pediatric Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>4</sup> Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

(Received December 18, 2023 ; Accepted April 20, 2024)

### Abstract

**Background and purpose:** Diabetic neuropathy (DN) is one of the most common complications of diabetes which causes disability and mortality. Nearly half of patients with diabetes develop DN. A few studies have been conducted to evaluate the prevalence of DN in children. More than 90% of diabetic children have type 1 diabetes mellitus (T1DM). The most accurate way to diagnose neuropathy is NCV. Accordingly, the present study investigates the prevalence of DN in children with T1DM by clinical symptoms, neurological examinations, and NCV.

**Materials and methods:** This cross-sectional study was conducted between 2021 and 2023 after approval. Patients (younger than 18 years old) with T1DM, diagnosed for at least 5 years, and not suffering from other diseases such as hypothyroidism and neuromuscular diseases were included. Children who were not willing to undergo NCV were excluded from the study. Demographic data of patients (age, gender, weight, height, body mass index (BMI), and duration of diabetes) were collected. Neurological symptoms were evaluated using the neuropathy symptom score (NSS). Patients were asked about tingling, burning, numbness, fatigue, cramping, and pain in the lower extremities. The clinical history of the patients, including HbA1c levels, blood pressure, retinopathy, lipodystrophy, nephropathy, history of diabetic ketoacidosis, and daily insulin dosage, was evaluated. The Achilles reflex was evaluated using the case reflex hammer and peripheral nerve function through 10g monofilament in patients. Patients who met the inclusion criteria of the study underwent NCV. NCV was performed by a specialist in physical medicine and rehabilitation. In NCV, peroneal, tibial, and sural sensory and motor nerves were performed in both lower limbs, and median and ulnar sensory and motor nerves in both upper limbs.

**Results:** In the present study, 32 patients with T1DM met the study criteria. The mean age was (14.16±2.55 years), height (154.28±8.96 cm), weight (44.88±12.32 kg), and BMI (18.55±3.787) of the patients. The mean duration of diabetes in the studied patients was 7.1±2.428 years. The mean HbA1c was 9.54%±1.941. The mean NSS was 2.94±2.862. The NSS results showed that 18.75% (score: 3 or 4), 31.25% (score: 5 or 6), and 6.25% of patients had mild, moderate, and severe symptoms (score: 7 to 9), respectively. The blood pressure of the examined patients was in the normal range. The most common complications of type 1 diabetes mellitus in patients were lipodystrophy (21.87%), nephropathy (12.5%), and retinopathy (3.12%). The results of Achilles reflex evaluation revealed no disorder in any of the patients. Only one (3.12%) of the studied patients was diagnosed with peripheral nerve disorder in the evaluation by monofilament. However, the NCV results of this patient showed that the patient did not have peripheral neuropathy.

**Conclusion:** We found that the prevalence of DN in children and adolescents with T1DM is very low. Our results, similar to those of other studies, showed that a mere clinical evaluation and having DN symptoms are not sensitive enough to diagnose DN. Further investigation through a standard test (NCV) is needed in this regard. Based on the results of the present study, NCV is not recommended for T1DM patients under 18 years of age, whose 10g monofilament results were also negative. A limited number of patients were evaluated in the present study and it is necessary to conduct studies with a larger population.

**Keywords:** diabetic neuropathy, nerve conduction study, pediatrics, diabetes mellitus, type I

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (233): 115-124 (Persian).

**Corresponding Author:** Homa Ilkhanipoor - School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. (E-mail: h\_ilkhani66@yahoo.com)

## ارزیابی نوروپاتی دیابتی با استفاده از نوار عصب در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱

فرزانه فلاحی<sup>۱</sup>  
هما ایلخانی پور<sup>۲</sup>  
عارف نصیری<sup>۳</sup>  
ژیلا افشار<sup>۲</sup>  
انیس امیرحکیمی<sup>۲</sup>  
حسین مروج<sup>۴</sup>  
لیلا سالاریان<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** نوروپاتی دیابتی (DN) یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است که می‌تواند منجر به ناتوانی و مرگ و میر شود. تقریباً نیمی از بیماران دیابتی به DN مبتلا خواهند شد. مطالعات اندکی به منظور ارزیابی شیوع DN در کودکان انجام شده است. بیش از ۹۰ درصد کودکان دیابتی به دیابت نوع ۱ (T1DM) مبتلا هستند. دقیق‌ترین راه تشخیص نوروپاتی، نوار عصب (NCV) است. بر این اساس، هدف از این مطالعه بررسی شیوع DN در کودکان مبتلا به T1DM، توسط علائم بالینی، معاینات نورولوژیک و NCV بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه، یک مطالعه مقطعی است که بین سال‌های ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲ انجام شد. بیماران (کم‌تر از ۱۸ سال) مبتلا به T1DM که حداقل ۵ سال از تشخیص بیماری آن‌ها گذشته بود و از سایر بیماری‌ها مانند کم‌کاری تیروئید و بیماری‌های عصبی عضلانی رنج نمی‌بردند، وارد مطالعه شدند. کودکانی که مایل به انجام NCV نبودند، از مطالعه حذف شدند. اطلاعات دموگرافیک بیماران (سن، جنس، وزن، قد، شاخص توده بدنی (BMI) و مدت ابتلا به دیابت) جمع‌آوری شد. علائم عصبی با استفاده از نمره علائم نوروپاتی (NSS) ارزیابی شد. از بیماران در مورد گزگز، سوزش، بی‌حسی، خستگی، گرفتگی و درد در اندام تحتانی سوال شد. سابقه بالینی بیماران شامل HbA1c، فشار خون، رتینوپاتی، لیپویدستروپی، نفروپاتی، سابقه کتواسیدوز دیابتی و دوز روزانه انسولین مورد بررسی قرار گرفت. رفلکس آشیل، با استفاده از چکش رفلکس و عملکرد اعصاب محیطی از طریق مونوفیلانمان ۱۰ گرمی ارزیابی شد. بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، NCV برای آن‌ها انجام شد. NCV توسط متخصص طب فیزیکی و توانبخشی انجام شد. در NCV، اعصاب حسی و حرکتی پروئال، تیپال، و سورال در هر دو اندام تحتانی و اعصاب حسی و حرکتی مدیان و اولنار در هر دو اندام فوقانی مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در پژوهش حاضر، ۳۲ بیمار مبتلا به T1DM، معیارهای لازم برای ورود به مطالعه را داشتند. میانگین سن (۱۴/۱۶±۲/۵۵) سال، قد (۱۵۴/۲۸±۸/۹۶ سانتی‌متر)، وزن (۴۴/۸۸±۱۲/۳۲ کیلوگرم) و BMI (۱۸/۵۵±۳/۷۸۷) بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت در بیماران مورد بررسی، ۷/۱±۲/۴۲۸ سال بود. میانگین میزان HbA1c، ۹/۵۴±۱/۹۴۱ درصد بود. میانگین NSS، ۲/۹۴±۲/۸۶۲ بود. نتایج NSS نشان داد که ۱۸/۷۵ درصد (امتیاز: ۳ یا ۴)، ۳۱/۲۵ درصد (امتیاز: ۵ یا ۶)، و ۶/۲۵ درصد از بیماران به ترتیب علائم خفیف، متوسط و شدید (امتیاز: ۷ تا ۹) داشتند. فشار خون بیماران مورد بررسی در محدوده نرمال قرار داشت. لیپویدستروپی (۲۱/۸۷ درصد)، نفروپاتی (۱۲/۵ درصد) و رتینوپاتی (۳/۱۲ درصد) به ترتیب از شایع‌ترین عوارض دیابت نوع ۱ در بیماران بودند. نتایج ارزیابی رفلکس آشیل نشان داد که هیچ اختلالی در هیچ یک از بیماران وجود ندارد. تنها یکی (۳/۱۲ درصد) از بیماران مورد بررسی در ارزیابی توسط مونوفیلانمان، مبتلا به اختلال اعصاب محیطی تشخیص داده شد. با این حال، نتایج NCV این بیمار نشان داد که بیمار نوروپاتی محیطی ندارد.

**استنتاج:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شیوع DN در کودکان و نوجوانان مبتلا به T1DM بسیار کم است. نتایج مطالعه حاضر همانند سایر مطالعات مشابه، نشان داد که ارزیابی بالینی صرف و داشتن علائم DN، به اندازه کافی برای تشخیص DN حساس نیست. بنابراین، ارزیابی بیش‌تر از طریق آزمون استاندارد (NCV) در این زمینه مورد نیاز است. براساس نتایج مطالعه حاضر، NCV برای بیماران T1DM زیر ۱۸ سال که نتایج مونوفیلانمان ۱۰ گرمی آن‌ها نیز منفی بود، پیشنهاد نمی‌شود. تعداد محدودی از بیماران در مطالعه حاضر مورد ارزیابی قرار گرفتند و انجام مطالعات با جمعیت بیش‌تر ضروری است.

**واژه‌های کلیدی:** نوروپاتی دیابتی، مطالعه هدایت عصبی، اطفال، دیابت ملیتوس، نوع یک

E-mail: h\_ilkhani66@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** هما ایلخانی پور - شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی  
۱. دستیار فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
۲. استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
۳. استادیار، گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
۴. استاد، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۲/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۰۲/۰۱

## مقدمه

به طور کلی، تخمین زده می شود که سالانه حدود ۹۶۰۰۰ کودک زیر ۱۵ سال در سراسر جهان به دیابت نوع ۱ مبتلا می شوند (۱). دیابت نوع ۱ (Type 1 diabetes) با تخریب مزمن سلول های  $\beta$  پانکراس (Pancreatic  $\beta$ -cell) به واسطه سیستم ایمنی ایجاد می شود که منجر به کمبود نسبی یا در بیش تر موارد، کمبود مطلق انسولین (Absolute insulin deficiency) می شود. اکثر موارد دیابت نوع ۱ ناشی از تخریب سلول های  $\beta$  پانکراس با واسطه خود ایمنی است که با سرعت متغیر اتفاق می افتد و زمانی که تقریباً ۹۰ درصد از سلول های  $\beta$  پانکراس از بین می روند، بیماران از نظر بالینی علامت دار می شوند (۲).

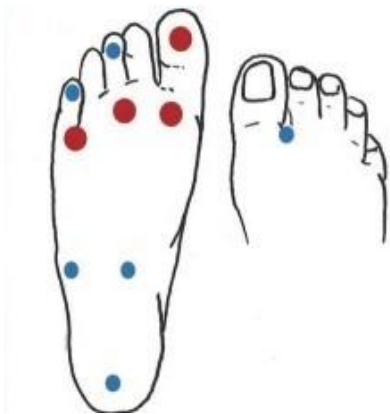
بیماری دیابت می تواند عوارض متعددی برای بیمار به همراه داشته باشد. عوارض شناخته شده بیماری دیابت بیماری های قلبی - عروقی، بیماری کلیوی، رتینوپاتی (Retinopathy) و نوروپاتی (Neuropathy)، می باشد (۳). در میان عوارض دیابت، سندرم های بالینی ناشی از آسیب به سیستم اعصاب محیطی و خود مختار بسیار شایع هستند. این سندرم ها معمولاً به عنوان شکل های مختلف نوروپاتی شناخته می شوند، در اثر آسیب منتشر و کانونی سیستم عصبی ایجاد می شوند و در نیمی از افراد مبتلا به دیابت رخ می دهند (۴). با این حال، ارزیابی شیوع نوروپاتی دیابتی در کودکان و نوجوانان به دلیل وجود نوروپاتی تحت بالینی که تشخیص را چالش برانگیز می کند، دشوار است (۵، ۶). نوروپاتی دیابتی را می توان به روش های مختلف از جمله معاینه فیزیکی و مونوفیلانمان ۱۰ گرمی (10g Monofilament) (به منظور بررسی حس لمس یا فشار)، ارزیابی نمود (۷). مطالعات متعدد نشان داده است که معاینه عصبی بالینی منفی و علائم عنوان شده از طرف بیمار از حساسیت و ارزش پایینی برخوردار است. به خصوص اگر بیمار در مرحله تحت بالینی بیماری نوروپاتی باشد (۵، ۱۳-۸). در این مطالعات، شیوع نوروپاتی کشف شده با NCV، به طور

معنی داری بیش تر از موارد کشف شده نوروپاتی بر اساس علائم و معاینات بالینی بیماران بوده است. نکته قابل توجه در این مطالعات گزارش نوروپاتی در نتایج NCV بیماران بدون علامت و نرمال در معاینات بالینی است. بنابراین، براساس نتایج این مطالعات و براساس آخرین دستورالعمل انجمن بین المللی دیابت کودکان و نوجوانان (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD) منتشر شده در سال ۲۰۲۲، NCV به عنوان روش استاندارد طلایی برای ارزیابی نوروپاتی در نظر گرفته می شود و در پژوهش حاضر برای تمام بیماران، مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۴). با توجه به این که تا کنون در ایران مطالعه ای به منظور ارزیابی شیوع نوروپاتی دیابتی در کودکان انجام نشده است. همچنین، با توجه به مطالعات اندک انجام شده در زمینه نوروپاتی دیابتی در کودکان، پژوهش حاضر به منظور ارزیابی نوروپاتی دیابتی در کودکان و نوجوانان با استفاده از NCV در کلینیک دیابت درمانگاه امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی شیراز، انجام پذیرفت.

## مواد و روش ها

این مطالعه، یک مطالعه مقطعی است که پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز (IR.SUMS.MED.REC.1401.293) بین سال های ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۲، انجام شد. در پژوهش حاضر، کودکان و نوجوانان کم تر از ۱۸ سال مراجعه کننده به کلینیک دیابت درمانگاه امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی شیراز که مبتلا به T1DM بودند و حداقل ۵ سال از زمان ابتلا آن ها می گذشت، وارد مطالعه شدند. تنها بیمارانی وارد مطالعه شدند که علاوه بر T1DM، مبتلا به بیماری دیگری مانند هیپوتیروئیدی و بیماری های عصبی - عضلانی و یا سایر بیماری ها نبودند. کودکان کم تر از ۵ سال و بیمارانی که مایل به انجام NCV نبودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. برای تمام بیمارانی که در مطالعه شرکت کردند، پس از اخذ فرم رضایت نامه آگاهانه،

یک ثانیه) با فشاری یکسان بر روی ۱۰ ناحیه از پا (تصویر شماره ۱) اعمال شد.

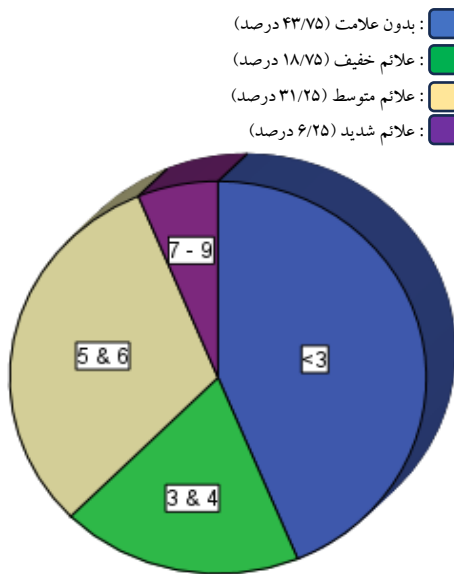


تصویر شماره ۱: تصویر شماتیک از نواحی اعمال مونوفیلان بر روی پا (۱۶)

وقتی مونوفیلان خم شد، نیروی ۱۰ گرمی اعمال می‌شود. از بیمار خواسته شد در حالی که چشم‌های خود را بسته‌اند، پاسخ دهند که چه هنگام مونوفیلان را حس می‌کنند. ۸ پاسخ صحیح از ۱۰ مورد، نرمال در نظر گرفته شد و تعداد ۱ تا ۷ مورد پاسخ صحیح نشان دهنده احساس کاهش یافته بود و عدم پاسخ صحیح، نشان دهنده از دست رفتن احساس در نظر گرفته شد (۱۶). در نهایت تمامی بیماران که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، تحت NCV قرار گرفتند. NCV، توسط متخصص طب فیزیکی و توانبخشی انجام شد. در NCV، اعصاب حسی و حرکتی پروئال (Peroneal)، تیبیال (Tibial motor) و سورال (Sural sensory nerves) در هر دو اندام تحتانی و اعصاب حسی و حرکتی مدیان (Median) و اولنار (Ulnar motor) در هر دو اندام فوقانی انجام شد. آنالیز آماری توسط ورژن ۲۷ نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد. توزیع نرمال توسط آزمون دو جمله‌ای و کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov)، مورد بررسی قرار گرفت. به منظور ارزیابی تفاوت آماری احتمالی بین یافته‌ها، از آزمون T مستقل به منظور مقایسه میانگین

پرسشنامه تکمیل شد. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنسیت، وزن، قد، شاخص توده بدنی (Body mass index: BMI) و مدت زمان ابتلا به دیابت جمع‌آوری شد. علائم عصبی بیماران با استفاده از نمره علائم نوروپاتی (Neuropathy symptom score: NSS) و براساس پرسشنامه استاندارد مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۵). از بیماران در مورد احساس سوزش (Burning)، مور مور شدن (Tingling) و بی‌حسی (Numbness) در پاها، خستگی (Fatigue)، گرفتگی عضلانی یا درد در اندام تحتانی سؤال شد. در صورتی که هر یک از علائم سوزش، بی‌حسی یا مور مور شدن پاها توسط بیمار گزارش شد، برای بیمار نمره ۲، و برای خستگی، گرفتگی یا درد، نمره ۱ در نظر گرفته شد. وجود علائم در کف پاها نمره ۲، در ساق پاها نمره ۱ و در قسمت‌های دیگر نمره ۰ در نظر گرفته شد. برای تشدید علائم و درد شبانه نمره ۲ و برای گزارش درد در روز و شب نمره ۱ و برای گزارش درد به تنهایی در روز نمره ۰ در نظر گرفته شد. اگر علائم منجر به بیدار شدن بیمار از خواب شده بود، ۱ نمره اضافه گردید. حداکثر نمره علائم، ۹ در نظر گرفته شد. نمره ۳ و ۴ نشان دهنده علائم خفیف، نمره ۵ و ۶ نشانه علائم متوسط و نمره ۷ تا ۹ نشانه علائم شدید در نظر گرفته شد. در مرحله بعد، تاریخچه بالینی بیماران شامل، HbA1c، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، رتینوپاتی، لیپودیستروفی، نفروپاتی، سابقه بروز کتواسیدوز دیابتی (Diabetic ketoacidosis:DKA) در بیمار در ماه‌های اخیر، و میزان دوز انسولین مصرفی روزانه در بیمار، مورد ارزیابی قرار گرفت. رفلکس آشیل (Achilles reflex) در تمامی بیماران با استفاده از چکش رفلکس و سپس از طریق مونوفیلان ۱۰ گرمی اعصاب محیطی بیمار، مورد ارزیابی قرار گرفت. به منظور انجام این آزمون پای بیمار تحت حمایت (روی سطح صاف و گرم) قرار گرفت و مونوفیلان قبل از استفاده، ابتدا تنش زدایی شد (۴ تا ۶ بار روی انگشت شست بیمار کشیده شد). سپس مونوفیلان به صورت عمودی و کوتاه (کم‌تر از

بررسی، ۰ و حداکثر نمره، ۸ بود. ارزیابی نتایج NSS در بیماران نشان داد که ۴۳/۷۵ درصد از بیماران بدون علائم (نمره کم تر از ۳) بودند. این در حالی است که ۱۸/۷۵ درصد بیماران دارای علائم خفیف، ۳۱/۲۵ درصد دارای علائم متوسط و ۶/۲۵ درصد دارای علائم شدید بیماری نوروپاتی بودند. فراوانی بیماران از نظر شدت نوروپاتی در نمودار شماره ۱، نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱: نمره علائم نوروپاتی در بیماران

به منظور ارزیابی وضعیت کنترل دیابت در بیماران مورد بررسی، درصد HbA1c و میزان دوز انسولین مصرفی مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین درصد HbA1c در بیماران،  $9/54 \pm 1/941$  درصد بود. حداقل مقدار HbA1c،  $6/5$  درصد و حداکثر مقدار آن در بیماران مورد بررسی،  $16$  درصد بود. میانگین میزان دوز انسولین مصرفی در بیماران،  $40/88 \pm 14/451$  واحد انسولین در هر روز (Unit per day) بود. کم ترین میزان دوز انسولین مصرفی،  $22$  و بیش ترین میزان  $76$  واحد انسولین در هر روز بود. به منظور ارزیابی فشار خون بیماران، فشارخون سیستولیک (Systolic blood pressure:SBP) و فشار خون دیاستولیک (diastolic blood pressure:DBP) اندازه گیری شد. میانگین میزان SBP در بیماران

داده های عددی و از آزمون ویلکاکسون ناپارامتری به منظور بررسی دو نمونه وابسته با مقیاس رتبه ای استفاده شد. در این آزمون T مستقل در صورتی که مقدار P کم تر از  $0/05$  باشد، نشان دهنده تفاوت معنی دار میانگین نمونه ها در دو گروه مورد بررسی است و این آماره با قدرت اطمینان  $95$  درصد مورد تائید است.

## یافته ها

در پژوهش حاضر، ۵۱ بیمار مبتلا به T1DM مراجعه کننده به کلینیک دیابت درمانگاه امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی شیراز، معیارهای لازم برای ورود به مطالعه را داشتند. از مجموع بیماران مورد ارزیابی، ۱۹ بیمار مایل به انجام NCV نبودند و به همین خاطر از مطالعه کنار گذاشته شدند. میانگین سن ( $14/16 \pm 2/55$  سال)، قد ( $154/28 \pm 8/96$  سانتی متر)، وزن ( $44/88 \pm 12/32$  کیلوگرم) و BMI ( $18/55 \pm 3/787$ ) بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. ویژگی های دموگرافیک بیماران به طور خلاصه در جدول شماره ۱، نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: ارزیابی اطلاعات دموگرافیک بیماران براساس جنسیت

متغیر	پسر (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	دختر (انحراف معیار $\pm$ میانگین)
سن (سال)	$14/10 \pm 2/601$	$14/18 \pm 2/594$
سطح معنی داری	۰/۹۳۵	
قد (سانتی متر)	$152/60 \pm 12/997$	$155/05 \pm 6/644$
سطح معنی داری	۰/۴۸۳	
وزن (کیلوگرم)	$45/80 \pm 14/195$	$44/45 \pm 11/714$
سطح معنی داری	۰/۷۹۷	
BMI	$19/21 \pm 3/193$	$18/24 \pm 4/07$
سطح معنی داری	۰/۴۷۶	
مدت زمان ابتلا به دیابت (سال)	$7/40 \pm 2/716$	$7/02 \pm 2/291$
سطح معنی داری	۰/۶۸۶	

به منظور ارزیابی علائم بالینی (Symptoms) نوروپاتی دیابتی در بیماران، از پرسشنامه استاندارد و نمره علائم نوروپاتی استفاده شد. میانگین نمره NSS در بیماران،  $2/94 \pm 2/862$  بود. حداقل نمره در بیماران مورد

۱۰۵/۶۳±۹/۴۸۳ بود. کم‌ترین میزان SBP در بیماران، ۹۰ و بیش‌ترین مقدار، ۱۴۰ بود. میانگین میزان DBP در بیماران، ۶۲/۵±۶/۲۲۲ بود. کم‌ترین میزان DBP در بیماران، ۶۰ و بیش‌ترین مقدار، ۹۰ بود. فراوانی بروز سایر عوارض از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی، لیپودیستروفی و افرادی که اخیراً مبتلا به DKA شده بودند، در جدول شماره ۳، نشان داده شده است.

جدول شماره ۳: ارزیابی فراوانی بروز عوارض دیابت نوع ۱ در

جنسیت		تعداد کل (درصد)	عوارض دیابت
دختر	پسر		
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
۱ (۳/۱۲)	۰	۱ (۳/۱۲)	رتینوپاتی
۲ (۶/۲۵)	۲ (۶/۲۵)	۴ (۱۲/۵)	نفروپاتی
۴ (۱۲/۵)	۳ (۹/۳۷)	۷ (۲۱/۸۷)	لیپودیستروفی
۱ (۳/۱۲)	۳ (۹/۳۷)	۴ (۱۲/۵)	اخیراً مبتلا به DKA شده

رفلکس آشیل در تمامی بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت و تمامی بیماران امتیاز ۲ از ۲ گرفتند، و اختلالی در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. به منظور ارزیابی نوروپاتی دیابتی از دو ابزار مونوفیلیمان ۱۰ گرمی و NCV استفاده شد. تنها یکی (۳/۱۲ درصد) از بیماران مورد بررسی در ارزیابی توسط مونوفیلیمان، مبتلا به اختلال اعصاب محیطی تشخیص داده شد. با این حال، نتایج NCV این بیمار نشان داد که بیمار نوروپاتی محیطی ندارد. علی‌رغم شرح حال گزارش شده توسط بیماران، در نتایج NCV هیچ یک از بیماران، اختلال اعصاب محیطی مشاهده نشد.

## بحث

نوروپاتی دیابتی (DN) یکی از عوارض شایع دیابت و یکی از علل مهم مرگ و میر است (۱۷). نوروپاتی دیابتی، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ را تحت تاثیر قرار می‌دهد، و با سرعت زیادی پیشرفت می‌کند. تظاهرات این بیماری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ شدیدتر است (۱۸). برآورد شیوع DN در کودکان و نوجوانان در مقالات و منابع مختلف به‌طور گسترده‌ای

متفاوت، و از ۷ درصد تا ۵۷ درصد متغیر است (۱۹). علت شیوع متفاوت گزارش شده در مطالعات مختلف، تفاوت در روش بررسی و استفاده از ابزارهای متفاوت در ارزیابی نوروپاتی دیابتی است. به نظر می‌رسد ناهنجاری در NCV، اولین نشانه عینی این بیماری باشد و بنابراین به‌عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص DN در نظر گرفته می‌شود (۲۰).

در پژوهش حاضر، ۳۲ بیمار کم‌تر از ۱۸ سال مبتلا به T1DM که حداقل ۵ سال از زمان ابتلا آن‌ها می‌گذشت، به منظور تشخیص DN مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت در بیماران مورد بررسی، ۷/۱±۲/۴۲۸ سال بود. میانگین میزان HbA1c، ۹/۵۴±۱/۹۴۱ درصد بود. شایع‌ترین علائم گزارش شده در بیماران، احساس ضعف و بی‌حالی (۴۰/۶۲ درصد) بود. حس گرما و سرما در پاها (۳۷/۵ درصد)، درد عضلانی و احساس درد (۳۱/۲۵ درصد) و سوزن سوزن شدن اندام‌ها (۲۸/۱۲ درصد) و احساس بی‌حسی (۱۸/۷۵ درصد) از دیگر علائم شایع در بیماران بودند. فشارخون بیماران مورد بررسی در محدوده نرمال قرار داشت. لیپودیستروفی (۲۱/۸۷ درصد)، نفروپاتی (۱۲/۵ درصد) و رتینوپاتی (۳/۱۲ درصد) به ترتیب از شایع‌ترین عوارض دیابت نوع ۱ در بیماران مورد بررسی بودند. علائم و شکایت‌های گزارش شده توسط بیماران که نشان‌دهنده احتمال ابتلا به DN بود، در معاینات بالینی، ارزیابی توسط مونوفیلیمان و NCV، رد شد. در مطالعه Walter-Höliner و همکاران در سال ۲۰۱۸، کودکان ۹ تا ۱۸ ساله مبتلا به T1DM مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۳۸ کودک (۲۱ پسر و ۱۷ دختر) مبتلا به دیابت نوع ۱ با میانگین سنی، ۱۲/۶±۲/۴ سال و میانگین مدت زمان ابتلا ۵/۶±۳/۲ سال با استفاده از NCV از نظر نوروپاتی دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفتند. شیوع DN در افراد مبتلا، ۳۱/۶ درصد گزارش شد. این در حالی است که از طریق آزمون مونوفیلیمان ۱۰ گرمی، تنها ۳ بیمار، مبتلا به DN تشخیص داده شده بود. میانگین میزان



HbA1c، در بیماران مورد بررسی در این مطالعه،  $8/1 \pm 1/2$  درصد بود (۸). در پژوهش انجام شده توسط هولینر و همکاران، بیمارانی که علائم اولیه در آن‌ها مشاهده شده بود، به مدت ۵ سال مورد پیگیری قرار گرفته بودند، و سپس نتایج NCV این بیماران گزارش شده بود. این در حالی است که در پژوهش حاضر فرآیند شناسایی بیماران انجام شد. ممکن است در صورتی که بیماران مورد بررسی، ۵ سال مورد پیگیری از نظر ابتلا به DN قرار گیرند، نتایج متفاوتی مشاهده و گزارش شود.

در مطالعه Blankenburg و همکاران در سال ۲۰۱۲ نورروپاتی دیابتی را در ۴۵ کودک (۲۳ دختر و ۲۲ پسر) مبتلا به T1DM که بیش از ۳ سال از ابتلا آن‌ها به دیابت می‌گذشت و سن آن‌ها بیش‌تر از ۶ سال بود، با استفاده از NCV مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی بیماران،  $13/2 \pm 2/8$  سال و میانگین مدت زمان ابتلا  $6/7 \pm 2/5$  سال بود. میانگین میزان HbA1c، در بیماران مورد بررسی در این مطالعه،  $8/28 \pm 1/13$  درصد بود. نتایج این مطالعه نشان داد که ۱۲/۵ درصد از بیماران، مبتلا به DN هستند (۹).

در این مطالعه از مجموع ۴۵ بیمار، تنها برای ۱۲ بیمار NCV انجام شده بود و برای هیچ‌یک از بیماران گروه کنترل NCV انجام نشده بود. علاوه بر این، معیار تشخیص DN در این مطالعه بر اساس مقاله منتشر شده توسط Bye و همکاران در سال ۱۹۸۸ بود که نورروپاتی را در کودکان ۱ تا ۷ ساله ارزیابی کرده بودند (۲۱). بنابراین، با توجه به میانگین سنی بیماران مورد مطالعه، به نظر می‌رسد که بلاتکنبورگ و همکاران از معیار مناسبی برای ارزیابی DN استفاده نکرده‌اند.

در مطالعه Hölinier و همکاران در سال ۲۰۱۳، شیوع DN را در کودکان و نوجوانان ۸ تا ۱۸ ساله مبتلا به T1DM را با استفاده از NCV مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه ۳۹ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند که DN در ۱۵ بیمار (۳۸/۴۶ درصد) مشاهده شد (۱۰). براساس جدول منتشر شده در این پژوهش، تنها یک

بیمار دچار اختلال در هر دو اعصاب حسی و حرکتی بود. سایر بیماران، تنها در یکی از اعصاب حسی و یا حرکتی دچار اختلال بودند. علاوه بر این، اعداد مربوط به NCV منتشر شده در جدول، در مورد سایر بیماران نشان داد که بسیاری از اعداد گزارش شده به عنوان اختلال، در نزدیک حد آستانه (Threshold)  $(41 \text{ m/s})$  بودند. این در حالی است که در پژوهش حاضر، معیار لازم برای تشخیص DN در بیماران، اختلال در هر دو اعصاب حسی و حرکتی بود.

در مطالعه Nelson و همکاران در سال ۲۰۰۶، DN را در ۷۳ بیمار مبتلا به T1DM با میانگین سنی،  $13/7 \pm 2/6$  سال و میانگین مدت زمان ابتلا  $8/1 \pm 2/6$  سال را از نظر DN مورد ارزیابی قرار دادند. ۳۶ درصد از بیماران نشانه‌های بیماری را گزارش کردند. با این حال، علائم بیماری تنها در ۴ درصد از بیماران مشاهده شده بود. میانگین میزان HbA1c،  $9 \pm 1$  درصد بود. در این مطالعه، ارزیابی هدایت عصبی با تکنیک‌های غیر تهاجمی، از جمله آستانه درک ارتعاش (Vibration perception thresholds: VPT) و آستانه درک لمسی (Tactile perception thresholds: TPT) برای تشخیص DN در کودکان انجام شد. بر همین اساس، ۵۷ درصد از بیماران، مبتلا به DN بودند (۵). به نظر می‌رسد که نتایج مطالعه نلسون و همکاران که با استفاده از ابزار و روش متفاوت، شیوع DN در کودکان را مورد ارزیابی قرار داده بود، نمی‌تواند شاخص مناسبی برای بررسی شیوع DN در کودکان باشد. سانتوز و همکاران در سال ۲۰۰۲، DN را در ۲۸ بیمار مبتلا به T1DM، مورد ارزیابی قرار دادند. رنج سنی بیماران مورد بررسی، ۸ تا ۱۹ سال بود و میانگین سنی بیماران  $13 \pm 2/6$  سال و میانگین مدت زمان ابتلا  $8/5 \pm 3$  سال بود. نشانه‌های بیماری توسط ۱۱ درصد از بیماران گزارش شد و علائم بیماری در ۱۴ درصد از بیماران مشاهده شده بود. میزان شیوع DN در بیماران ۷ درصد گزارش شد (۱۳). با این حال، در این مطالعه تفاوت معنی‌داری

نتایج پژوهش حاضر و مطالعات مشابه، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که شیوع DN در کودکان و نوجوانان بسیار پایین است و علائم بیماری که بیماران گزارش می‌کنند و شک را به DN زیاد می‌کند، دلیل بر ابتلا بیماران نیست و نیاز به بررسی بیش‌تر از طریق آزمون استاندارد (NCV) وجود دارد. با توجه به نتایج حاصل از پژوهش حاضر، انجام NCV برای بیماران مبتلا به T1DM کم‌تر از ۱۸ سال که نتایج مونوفیلیمان ۱۰ گرمی آن‌ها نیز منفی بوده است، پیشنهاد نمی‌شود. اگرچه بررسی تمام بیماران دارای علائم بالینی با مونوفیلیمان ۱۰ گرمی پیشنهاد می‌شود. تعداد محدودی بیمار در پژوهش حاضر بررسی شد و انجام مطالعات با تعداد نمونه بیش‌تر لازم است.

### سپاسگزاری

از تمامی بیماران و خانواده‌های آن‌ها که با صبر، در تمام مراحل این پژوهش شرکت نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

بین میانگین مقادیر NCV گزارش شده برای اعصاب حسی و حرکتی در گروه بیمار و کنترل مشاهده نشده بود. اگرچه کنترل ضعیف قند خون مهم‌ترین عامل خطر برای ایجاد DN است (۲۲). مطالعات انجام شده توسط والتر هولینز، سانتوز (Santos) و دوناهو (Donaghue) نشان داده است که NCV پاتولوژیک و کنترل قند خون لزوماً مرتبط نیستند (۲۳، ۱۳، ۱۰، ۸). یکی از علل اصلی آسیب به سلول‌های عصبی در DN، سلول‌های شوان است که در افراد دیابتی هدف هیپرگلیسمی مزمن قرار می‌گیرند و در موارد شدید نوروپاتی دیابتی، در بیماران دمیلینه شدن اعصاب محیطی مشاهده شده است (۲۴). عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی در عملکرد سلول‌های شوان موثر هستند (۲۶، ۲۵). بنابراین ممکن است میزان فراوانی و زمان بروز DN در جمعیت‌های مختلف، متفاوت باشد.

از جمله محدودیت‌های موجود برای انجام پژوهش حاضر می‌توان به عدم تمایل ۱۹ بیمار برای انجام NCV اشاره کرد. ارزیابی حجم بیش‌تر از نمونه‌ها و پیگیری بیماران در مطالعات آینده پیشنهاد می‌گردد. با توجه به

### References

- Mayer Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27): 7-19.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38(10): 1964-1974.
- Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(9): 525-539.
- Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol* 2015; 72(12): 1510-1518.
- Nelson D, Mah JK, Adams C, Hui S, Crawford S, Darwish H, et al. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(6): 305-310.
- Meh D, Denislic M. Subclinical neuropathy in type I diabetic children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109(3): 274-280.
- Hirschfeld G, von Glischinski M, Blankenburg M, Zernikow B. Screening for



- peripheral neuropathies in children with diabetes: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 133(5): e1324-e13230.
8. Walter-Holiner I, Barbarini DS, Lutschg J, Blassnig-Ezeh A, Zanier U, Saely CH, et al. High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study. *Pediatr Neurol* 2018; 80: 51-60.
  9. Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, Krumova EK, Maier C, Hechler T, et al. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabet Med* 2012; 29(11): 1425-1432.
  10. Holiner I, Haslinger V, Lutschg J, Muller G, Barbarini DS, Fussenegger J, et al. Validity of the neurological examination in diagnosing diabetic peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol* 2013; 49(3): 171-177.
  11. Karsidag S, Morali S, Sargin M, Salman S, Karsidag K, Us O. The electrophysiological findings of subclinical neuropathy in patients with recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67(3): 211-219.
  12. Cenesiz F, Tur BS, Tezic T, Gurer Y. Nerve conduction in children suffering insulin dependent diabetes mellitus. *Indian J Pediatr* 2003; 70(12): 945-951.
  13. Dos Santos LH, Bruck I, Antoniuk SA, Sandrini R. Evaluation of sensorimotor polyneuropathy in children and adolescents with type I diabetes: associations with microalbuminuria and retinopathy. *Pediatr Diabetes* 2002; 3(2): 101-108.
  14. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, Dost A, Feldman EL, Tan GS, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1432-1450.
  15. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36(2): 150-154.
  16. Oh J. Clinical spectrum and diagnosis of diabetic neuropathies. *Korean J Intern Med* 2020; 35(5): 1059-1069.
  17. Vinik A. Neuropathies in children and adolescents with diabetes: the tip of the iceberg. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(6): 301-304.
  18. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 956-962.
  19. Trotta D, Verrotti A, Salladini C, Chiarelli F. Diabetic neuropathy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2004; 5(1): 44-57.
  20. Dyck PJ, O'Brien PC, Litchy WJ, Harper CM, Klein CJ, Dyck PJ. Monotonicity of nerve tests in diabetes: subclinical nerve dysfunction precedes diagnosis of polyneuropathy. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2192-2200.
  21. Bye A, Fagan E. Nerve conduction studies of the sural nerve in childhood. *J Child Neurol* 1988; 3(2): 94-99.
  22. Louraki M, Karayianni C, Kanaka-Gantenbein C, Katsalouli M, Karavanaki K. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2012; 38(4): 281-289.
  23. Donaghue KC, Fung AT, Fairchild JM, Howard NJ, Silink M. Prospective assessment of autonomic and peripheral nerve function

- in adolescents with diabetes. Diabet Med 1996; 13(1): 65-71.
24. Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, et al. Conduction slowing in diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Care 2013; 36(11): 3684-3690.
25. Ma KH, Svaren J. Epigenetic Control of Schwann Cells. Neuroscientist 2018; 24(6): 627-638.
26. Stavrou M, Sargiannidou I, Christofi T, Kleopa KA. Genetic mechanisms of peripheral nerve disease. Neurosci Lett 2021; 742: 135357.