

Enas T. Elkhamisy<sup>1</sup>, Mayada S. Khalel<sup>1</sup>, Azza A. Elbaioumy<sup>2</sup>, Mamdouh R. Elnahas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Mansoura University, Egypt

<sup>2</sup>Clinical Pathology Department, Faculty of Medicine, Mansoura University, Egypt

<sup>3</sup>Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Port Said University, Egypt

# Stężenia $\beta$ -endorfin w bólowej i bezbólowej postaci obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz ich zależność od nasilenia i charakteru bólu

## Beta-endorphin levels in both painful and painless diabetic peripheral neuropathy and its relations to pain characters and severity

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Elkhamisy ET, Khalel MS, Elbaioumy AA, Elnahas MR. Beta-endorphin levels in both painful and painless diabetic peripheral neuropathy and its relations to pain characters and severity. Clin Diabetol 2017; 6, 5: 159–171. DOI: 10.5603/DK.2017.0027.

Należy cytować wersję pierwotną.

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Działanie przeciwbólowe  $\beta$ -endorfin w obwodowym układzie nerwowym występuje w następstwie ich wiązania się z receptorami opioidowymi, głównie typu mu, obecnymi w przed- i postsynaptycznych zakończeniach nerwowych. Efekt ten ma miejsce przede wszystkim na poziomie presynaptycznym. Celem badania była analiza stężeń  $\beta$ -endorfin w surowicy chorych na cukrzycę, w grupie bez neuropatii lub z neuropatią cukrzycową, oraz ich korelacji z rodzajem oraz nasileniem bólu u chorych cierpiących na postać bólową obwodowej neuropatii cukrzycowej.

**Materiał i metody.** Do badania kliniczno-kontrolnego zakwalifikowano 88 osób, w tym 73 chorych na cukrzycę oraz 15 osób zdrowych, dobranych pod względem płci i wieku. U wszystkich oznaczono stężenia HbA<sub>1c</sub>, kreatyniny w surowicy, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL i LDL oraz

$\beta$ -endorfin. Nasilenie bólu oceniano przy użyciu skali analogowo-wzrokowej.

**Wyniki.** Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem stężeń  $\beta$ -endorfin w surowicy pomiędzy grupą chorych na cukrzycę z neuropatią, chorych bez neuropatii oraz grupą kontrolną ( $p = 0,275$ ). Odnotowano natomiast odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem  $\beta$ -endorfin w surowicy a wiekiem badanych ( $p = 0,049$ ) oraz stężeniem HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0,048$ ). Nie wykazano korelacji z nasileniem bólu ( $p = 0,371$ ), całkowitą wartością wskaźnika NDS ( $p = 0,803$ ), wartością BMI ( $p = 0,801$ ), stężeniem kreatyniny w surowicy ( $p = 0,074$ ) ani czasem trwania cukrzycy ( $p = 0,607$ ). Stężenia  $\beta$ -endorfin w surowicy nie korelowały w istotny sposób z występowaniem neuropatii cukrzycowej o charakterze bólowym ani bezbólowym ( $p = 0,701$ ).

**Wnioski.** Niniejsze badanie nie wykazało istotnej różnicy stężeń  $\beta$ -endorfin między grupą chorych z obwodową neuropatią cukrzycową o charakterze bezbólowym i grupą chorych mających dolegliwości bólowe o różnym charakterze. Stężenie  $\beta$ -endorfin w surowicy nie korelowało także z nasileniem bólu.

**Słowa kluczowe:** endorfiny, neuropatia cukrzycowa

Adres do korespondencji:

Enas T. Elkhamisy

Internal Medicine Department, Faculty of Medicine

Mansoura University, Egypt

e-mail: enaselkhamisy@yahoo.com

Tłumaczenie: dr n. med. Monika Klimkowska

Nadesłano: 28.07.2017

Przyjęto do druku: 09.10.2017

**ABSTRACT**

**Introduction.** In the peripheral nervous system (PNS),  $\beta$ -endorphins produce analgesia by binding to opioid receptors (particularly of the mu subtype) at both pre- and post-synaptic nerve terminals, primarily exerting their effect through presynaptic binding.

**Aim** was to study serum  $\beta$ -endorphin levels in diabetic patients with and without diabetic peripheral neuropathy and its relations to characters and severity of pain in patients with painful diabetic peripheral neuropathy.

**Material and methods.** The study was a case control study including 88 participants; 73 diabetics and 15 age and sex matched healthy subjects. For all subjects, levels of HbA<sub>1c</sub>, serum creatinine, total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL as well as serum levels of  $\beta$ -endorphin were measured. Pain severity was detected by using visual analogue pain scale.

**Results.** Serum  $\beta$ -endorphin shows no significant difference between diabetic neuropathic, diabetic non neuropathic and control groups ( $p = 0.275$ ). Serum  $\beta$ -endorphin shows negative correlation with age ( $p = 0.049$ ) and HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0.048$ ). While it was not correlated with pain severity ( $p = 0.371$ ), NDS: total score ( $p = 0.803$ ), BMI ( $p = 0.801$ ), serum creatinine ( $p = 0.074$ ) or DM duration ( $p = 0.607$ ). Serum  $\beta$ -endorphin shows no significant difference between painful and painless neuropathy subgroups ( $p = 0.701$ ).

**Conclusion.** In our study serum  $\beta$ -endorphin levels showed no significant difference between patients with painless diabetic peripheral neuropathy and those with painful diabetic peripheral neuropathy with different characters of pain. Also, serum  $\beta$ -endorphin levels was not correlated with pain severity.

**Key words:** endorphin, diabetes, neuropathy

**Wstęp**

Obwodowa neuropatia cukrzycowa (DPN, *diabetic peripheral neuropathy*) jest często spotykanym, uciążliwym i wyniszczającym powikłaniem, które rozwija się u 30–50% chorych na cukrzycę. Najczęstszym typem neuropatii cukrzycowej jest symetryczna polineuropatia dystalna (DSP, *distal symmetric polyneuropathy*) [1]. Dominującym i najbardziej uciążliwym objawem DPN jest ból [2].

Patogeneza DPN nie została całkowicie wyjaśniona, jednak w jej rozwoju zakłada się udział czynników metabolicznych oraz związanych z układem naczyniowym [3].

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazało u chorych

z objawami DPN zmniejszanie się wymiarów rdzenia kręgowego [4], a także dysregulację somatosensorycznych szlaków doprowadzających, zaburzenia czynnościowe neuronów wzgórze i zaburzenia perfuzji, które mają istotny zasięg w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych mających objawy DPN [3].

Beta-endorfiny mają strukturę neuropeptydów i wykazują efekt działania podobny do morfiny [5]. Substancje te są syntetyzowane i magazynowane w przedniej części przysadki mózgowej z prekursora proopiomelanokortyny (POMC, *ProOpioMelanoCortin*). Związek ten jest z kolei syntetyzowany w odpowiedzi na działanie kortykoliberyny (CRH, *corticotrophic-releasing hormone*), uwalnianej z podwzgórze w przypadku występowania czynników stresowych, w tym bólu albo po zabiegach operacyjnych [6].

Beta-endorfiny wywołują w obwodowym układzie nerwowym efekt analgetyczny poprzez wiązanie się z receptorami opioidowymi, głównie typu Mu, obecnymi na pre- i postsynaptycznych zakończeniach nerwowych. Interakcja ta powoduje zahamowanie uwalniania tachykinin, przede wszystkim substancji P, co wstrzymuje przewodzenie bodźców bólowych [7].

W ośrodkowym układzie nerwowym  $\beta$ -endorfiny również wiążą się z receptorami opioidowymi typu mu, głównie na poziomie presynaptycznych zakończeń nerwowych. Efekt zniesienia bólu jest w tym przypadku zależny od uwolnienia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), neuroprzekaźnika o działaniu hamującym, co pociąga za sobą produkcję zwiększonych ilości dopaminy, wywołującej uczucie przyjemności [8]. U osób z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi o charakterze neuropatycznym stwierdzono niskie stężenia  $\beta$ -endorfin w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*), co wskazuje na upośledzenie mechanizmów modulujących uczucie bólu [9].

Celem badania była analiza stężeń  $\beta$ -endorfin w surowicy chorych na cukrzycę, w grupie bez neuropatii lub z neuropatią cukrzycową, oraz ich korelacji z rodzajem oraz nasileniem bólu u chorych cierpiących na postać bólową obwodowej neuropatii cukrzycowej. Ponadto analizowano zależności pomiędzy stężeniami  $\beta$ -endorfin w surowicy a charakterem i nasileniem bólu u osób z postacią bólową neuropatii obwodowej.

**Materiał i metody**

Do badania zakwalifikowano 88 osób, w tym 73 chorych na cukrzycę (grupa badana) leczonych w przychodni szpitala specjalistycznego Mansoura w okresie od lutego do grudnia 2015 roku. Do grupy kontrolnej włączono 15 osób dobranych do grupy badanej pod względem płci i wieku. Rozpoznanie cukrzycy ustala-

no (lub wykluczano), stosując zrewidowane kryteria *American Diabetes Association* [10]. Badanie zostało zaaprobowane przez komisję etyczną, a każdy z jego uczestników, po uzyskaniu stosownych informacji, wyraził pisemną zgodę na udział. Wśród uczestników badania wyodrębniono trzy grupy. W grupie pierwszej znalazło się 57 chorych na cukrzycę z objawami DPN, których podzielono następnie na dwie podgrupy w zależności od występowania objawów bólowych. Nasilenie bólu badano z użyciem skali analogowo-wzrokowej (*visual analogue pain scale*). W grupie drugiej znalazło się 16 chorych na cukrzycę, którzy nie mieli objawów neuropatii cukrzycowej, a w grupie trzeciej 15 osób zdrowych.

Rozpoznanie DPN ustalano, stosując zmodyfikowaną skalę NDS (*modified neuropathy disability score*), przy czym za punkt odcięcia równoznaczny z rozpoznaniem neuropatii przyjęto wartość  $\geq 6$ . Informacje o bólu kończyn dolnych uzyskiwano z historii choroby pacjentów, a jego nasilenie oceniano przy użyciu skali

analogowo-wzrokowej. Kryteriami wykluczenia z badania były: stężenie kreatyniny w surowicy  $> 1,4$  mg/dl, wykładniki niewydolności wątroby, neuropatia z przyczyny innej niż cukrzyca, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

U wszystkich pacjentów oznaczano ponadto stężenia hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ , %), kreatyniny w surowicy, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL i LDL. Stężenie  $\beta$ -endorfin w surowicy oznaczano metodą ELISA (Elabscience, USA). Badanie miało charakter kliniczno-kontrolny.

#### Analiza statystyczna

Dane wprowadzono do tabeli, kodowano, a następnie analizowano przy użyciu programu *Statistical Package for Social Science* (SPSS, version 22.0 for Windows). Dla porównań pomiędzy grupami wyliczono współczynnik korelacji Spearmana. Dla wszystkich analiz przyjęto poziom znamienności statystycznej  $p < 0,05$ .

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i dane kliniczne pacjentów w badanych grupach

Cecha		Grupy pacjentów			p
		Cukrzyca z neuropatią	Cukrzyca bez neuropatii	Grupa kontrolna	
Wiek (lata)	Średnia	53,912	50,375	50,933	0,053
	$\pm$ SD	5,536	7,562	5,65	
Płeć	Mężczyźni	26 (45,6%)	8 (50%)	8 (53,3%)	0,850
	Kobiety	31 (54,4%)	8 (50%)	7 (46,7%)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Mediana	32,29	35,62	31,88	0,489
	Zakres	28,1–38,3	27,675–40,8	25,95–35,78	
SBP [mm Hg]	Mediana	130	120	120	0,084
	Zakres	120–140	120–130	110–130	
DBP [mm Hg]	Mediana	80	70	80	0,336
	Zakres	70–90	70–80	70–80	
Nadciśnienie tętnicze [n (%)]	Tak	40 (70,2%)	9 (56,2%)		< 0,295
	Nie	17 (29,8%)	7 (43,8%)		
Czas trwania nadciśnienia (lata)	Mediana	5	0,5		< 0,001
	Zakres	0–15	0–4		
Leczenie hipotensyjne [n (%)]	ACEI	14 (24,6%)	6 (37,5%)		0,028
	BB	2 (3,5%)	1 (6,3%)		
	CCB	3 (5,3%)	1 (6,3%)		
	Skojarzenie leków	21 (36,9%)	1 (6,3%)		
	Nie	17 (29,8%)	7 (43,8%)		
Czas trwania cukrzycy (lata)	Mediana	14	4		< 0,001
	Zakres	8,5–20	1,125–9,5		
Leczenie przeciwcukrzycowe [n (%)]	SU	8 (14%)	4 (25%)		< 0,058
	Insulina	11 (19,3%)	8 (50%)		
	Insulina + metformina	31 (54,4%)	0 (0%)		
	SU + metformina	7 (12,3%)	4 (25%)		

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; ACEI (*angiotensine converting enzyme inhibitory*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; BB (*beta-blockers*) — beta-adrenolityki; CCB (*calcium channel blockers*) — antagoniści wapnia; SU — pochodne sulfonylomocznika

Tabela 2. Charakterystyka demograficzna i dane kliniczne pacjentów z grupy z neuropatią

Cecha		Podgrupy		p
		Postać bólowa neuropatii	Postać bezbólowa neuropatii	
Wiek (lata)	Średnia	53,709	54,153	0,766
	± SD	6,414	4,378	
Płeć [n (%)]	Mężczyźni	11 (35,5%)	15 (57,7%)	0,094
	Kobiety	20 (64,5%)	11 (42,3%)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia	34,69	31,79	0,107
	± SD	7,03	6,15	
SBP [mm Hg]	Średnia	125,16	136,5	0,026
	± SD	15,464	19,815	
DBP [mm Hg]	Średnia	77,42	83,46	0,049
	± SD	10,318	11,981	
Nadciśnienie tętnicze [n (%)]	Tak	21 (67,7%)	19 (73,1%)	0,774
	Nie	10 (32,3%)	7 (26,9%)	
Czas trwania nadciśnienia (lata)	Mediana	2	6	0,411
	Zakres	0–20	0–21	
Leczenie hipotensyjne [n (%)]	ACEI	8 (25,8%)	6 (23,1%)	0,853
	BB	1 (3,2%)	1 (3,8%)	
	CCB	2 (6,5%)	1 (3,8%)	
	Skojarzenie leków	10 (32,3%)	11 (42,3%)	
	Nie	10 (32,3%)	7 (26,9%)	
Czas trwania cukrzycy (lata)	Mediana	15	11,5	0,146
	Zakres	2–25	3,5–25	
Leczenie przeciwcukrzycowe [n (%)]	SU	3 (9,7%)	5 (19,2%)	0,443
	Insulina	17 (54,8%)	14 (53,5%)	
	Insulina + metformina	8 (25,8%)	3 (11,5%)	
	SU + metformina	3 (9,7%)	4 (15,4%)	

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; ACEI (angiotensine converting enzyme inhibitory) — inhibitory konwertazy angiotensyny; BB (beta-blockers) — beta-adrenolityki; CCB (calcium channel blockers) — antagoniści wapnia; SU — pochodne sulfonilomocznika

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna podgrup pacjentów z postacią bólową lub bezbólową neuropatii cukrzycowej

Charakterystyka bólu	n (%)	
Rodzaj bólu [n (%)]	Kłujący	3 (9,7%)
	Głęboko umiejscowiony	4 (12,9%)
	Uczucie zimna	2 (6,5%)
	Uczucie mrowienia	20 (64,5%)
	Uczucie palenia	2 (6,5%)
Nasilenie bólu (VAS)	Mediana	7
	Zakres	5–8
Leczenie przeciwbólowe	Bez leczenia	26 (83,9%)
	Karbamazepina	2 (6,5%)
	Gabapentyna	2 (6,5%)
	Pregabalina	1 (3,2%)
Inne dolegliwości bólowe	Nie	20 (64,5%)
	OA	8 (25,8%)
	Bark zamrożony (frozen shoulder)	1 (3,2%)
	Ból pourazowy	0 (0%)
	Ból pleców	2 (6,5%)

VAS (visual analogue scale) — skala analogowo-wzrokowa; OA (osteoarthritis) — zapalenie kości i stawów

Tabela 4. Rozkład wartości wskaźnika NDS w badanych grupach pacjentów

Cecha		Grupy pacjentów			p
		Cukrzyca i neuropatia	Cukrzyca bez neuropatii	Grupa kontrolna	
NDS: wartość całkowita	Mediana	8	2	0	< 0,001
	Zakres	6–10	0–4	0–0	
Czucie wibracji (RT)	Mediana	1	0	0	< 0,001
	Zakres	1–1	0–1	0–0	
Czucie wibracji (LT)	Mediana	1	0	0	< 0,001
	Zakres	1–1	0–1	0–0	
Czucie temperatury (RT)	Mediana	1	0	0	< 0,001
	Zakres	0–1	0–0	0–0	
Czucie temperatury (LT)	Mediana	1	0	0	< 0,001
	Zakres	0–1	0–0	0–0	
Czucie ułtucia (RT)	Mediana	1	0	0	< 0,001
	Zakres	1–1	0–0	0–0	
Czucie ułtucia (LT)	Mediana	1	0	0	< 0,001
	Zakres	1–1	0–0	0–0	
Odruch ze ścięgna Achillesa (RT)	Mediana	2	0	0	< 0,001
	Zakres	1–2	0–0	0–0	
Odruch ze ścięgna Achillesa (LT)	Mediana	2	0	0	< 0,001
	Zakres	2–2	0–0	0–0	

NDS (*neuropathy disability score*) — skala stopnia uszkodzenia nerwów; RT (*right toe*) — paluch prawy; LT (*left toe*) — paluch lewy

Tabela 5. Rozkład wartości wskaźnika NDS w grupie pacjentów z neuropatią

Cecha		Podgrupy pacjentów		p
		Postać bólowa neuropatii	Postać bezbólowa neuropatii	
NDS: wartość całkowita	Średnia	8,48	8,15	0,440
	± SD	1,568	1,617	
Czucie wibracji (RT)	Średnia	0,97	0,96	0,902
	± SD	0,180	0,196	
Czucie wibracji (LT)	Średnia	0,97	0,85	0,133
	± SD	0,180	0,368	
Czucie temperatury (RT)	Średnia	1	1	0,312
	Zakres	0–1	0–1	
Czucie temperatury (LT)	Mediana	1	1	0,437
	Zakres	0–1	0–1	
Czucie ułtucia (RT)	Mediana	1	1	0,437
	Zakres	0–1	0–1	
Czucie ułtucia (LT)	Mediana	1	1	0,054
	Zakres	0–1	0–1	
Odruch ze ścięgna Achillesa (RT)	Średnia	1,71	1,81	0,475
	± SD	0,529	0,491	
Odruch ze ścięgna Achillesa (LT)	Średnia	1,71	1,88	0,182
	± SD	0,588	0,326	

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; NDS (*neuropathy disability score*) — skala stopnia uszkodzenia nerwów; RT (*right toe*) — paluch prawy; LT (*left toe*) — paluch lewy

Tabela 6. Wyniki badań laboratoryjnych w poszczególnych grupach pacjentów

Parametr		Grupy pacjentów			p
		Cukrzyca i neuropatia	Cukrzyca bez neuropatii	Grupa kontrolna	
$\beta$ -endorfiny [pg/ml]	Mediana	293,00	262,50	307,00	0,275
	Zakres	26,00–1000,00	14,00–700,00	106,00–1000,00	
HbA <sub>1c</sub> (%)	Średnia	8,700	8,206	5,043	< 0,001
	± SD	1,760	1,998	0,397	
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	Średnia	0,815	0,762	0,713	0,103
	± SD	0,179	0,150	0,164	
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	Mediana	37,00	36,50	37,00	0,998
	Zakres	25,00–76,00	29,00–103,00	32,00–52,00	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	Mediana	215,00	244,50	218,00	0,453
	Zakres	118,00–491,00	128,00–376,00	172,00–359,00	
Triglicerydy [mg/dl]	Mediana	155,00	132,50	130,00	0,769
	Zakres	66,00–546,00	73,00–232,00	71,00–238,00	
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	Mediana	150,00	165,00	149,60	0,341
	Zakres	52,00–399,00	87,40–307,00	104,00–275,00	

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

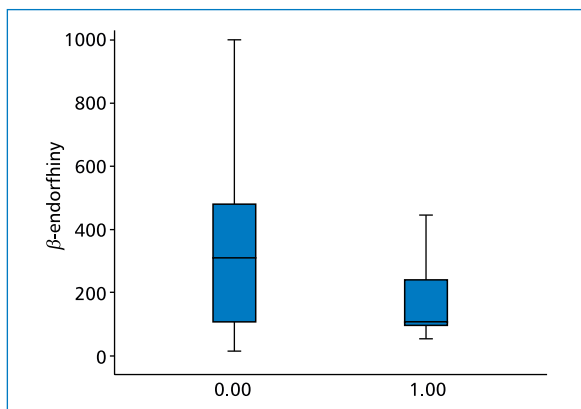
Tabela 7. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów w podgrupach z neuropatią

Parametr		Podgrupy pacjentów		p
		Postać bólowa neuropatii	Postać bezbólowa neuropatii	
$\beta$ -endorfiny [pg/ml]	Mediana	200	303	0,701
	Zakres	26–1000	39–800	
HbA <sub>1c</sub> (%)	Średnia	9,061	8,269	0,091
	± SD	1,904	1,493	
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	Średnia	0,787	0,850	0,196
	± SD	0,164	0,192	
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	Średnia	40,548	38,461	0,466
	± SD	10,859	10,485	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	Średnia	240,483	214,080	0,196
	± SD	74,955	76,652	
Triglicerydy [mg/dl]	Mediana	154	158	0,749
	Zakres	69–277	66–546	
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	Mediana	174	129,7	0,062
	Zakres	72–310	52–399	

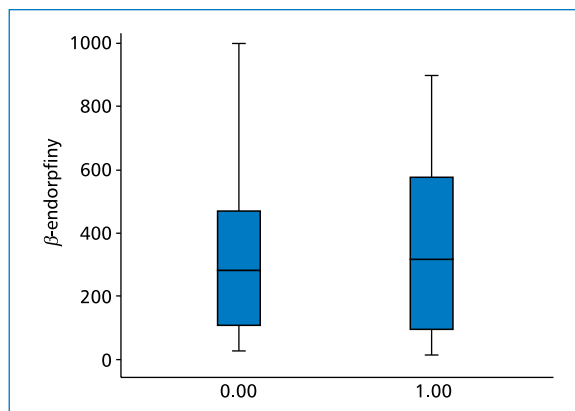
SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

Tabela 8. Stężenie  $\beta$ -endorfin w surowicy pacjentów z neuropatią w zależności od stosowanego leczenia przeciwbólowego

Parametr	Leczenie przeciwbólowe				p
	Bez leków		Leczenie farmakologiczne		
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
$\beta$ -endorfiny [pg/ml]	307	14–1000	104	53–451	0,117



**Rycina 1.** Stężenie  $\beta$ -endorfin w surowicy pacjentów z neuropatią w zależności od stosowanego leczenia przeciwbólowego. 0.00 — pacjenci nieprzyjmujący leków z powodu bólu neuropatycznego; 1.00 — pacjenci leczeni farmakologicznie z powodu bólu neuropatycznego



**Rycina 2.** Stężenie  $\beta$ -endorfin w surowicy w zależności od występowania innych dolegliwości bólowych. 0.00 — pacjenci bez dolegliwości bólowych; 1.00 — pacjenci z dolegliwościami bólowymi

**Tabela 9.** Stężenie  $\beta$ -endorfin w surowicy w zależności od występowania innych dolegliwości bólowych

Parametr	Dolegliwości bólowe				p
	Nie występują		Występują		
	Mediana	Zakres	Mediana	Zakres	
$\beta$ -endorfiny [pg/ml]	283	26–1000	315	14–950	0,974

**Tabela 10.** Stężenia  $\beta$ -endorfin w surowicy pacjentów w zależności od typu dolegliwości bólowych

Parametr		Charakter dolegliwości bólowych					p
		Ból kłujący	Ból głęboko umiejscowiony	Uczucie zimna	Uczucie mrowienia	Uczucie palenia	
		$\beta$ -endorfiny [pg/ml]	Mediana	104	142	60,5	
Zakres	49–680	51,7–399	26–95	53,1–1000	397–475		

## Wyniki

Do badania włączono 57 chorych na cukrzycę z objawami neuropatii obwodowej, 16 chorych bez neuropatii i 15 zdrowych osób tworzących grupę kontrolną.

Średni wiek pacjentów w grupie neuropatii ( $53,91 \pm 5,53$  roku) nie różnił się istotnie od drugiej grupy chorych na cukrzycę ani od grupy kontrolnej (odpowiednio,  $50,37 \pm 7,56$  i  $50,93 \pm 5,65$  roku;  $p = 0,053$ ).

Wskaźnik płci (mężczyźni/kobiety) oraz odsetki przedstawicieli płci w grupie neuropatii wyniosły 26 (45,6%)/31 (54,4%), w grupie chorych bez neuropatii 8 (50%)/8 (50%), a w grupie kontrolnej 8 (53,3%)/7 (46,7%). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem płci ( $p = 0,850$ ).

Trzy analizowane grupy nie różniły się istotnie pod względem wartości wskaźnika masy ciała (BMI,

*body mass index*;  $p = 0,489$ ). Wartości BMI wyniosły: w grupie neuropatii  $32,29 \text{ kg/m}^2$  (28,1–38,3), w grupie bez neuropatii  $35,62 \text{ kg/m}^2$  (27,675–40,8), a w grupie kontrolnej  $31,88 \text{ kg/m}^2$  (25,95–35,78).

Wartości skurczowego ciśnienia tętniczego nie różniły się istotnie ( $p < 0,084$ ) pomiędzy grupą chorych na cukrzycę z neuropatią (130 mm Hg, zakres 120–140 mm Hg), grupą chorych bez neuropatii (120 mm Hg, zakres 120–130 mm Hg) oraz grupą kontrolną (120 mm Hg, zakres 110–130 mm Hg). Nie odnotowano także różnic w zakresie wartości ciśnienia rozkurczowego (odpowiednio, 80 mm Hg, zakres 70–90 mm Hg; 70 mm Hg, zakres 70–80 mm Hg oraz 80 mm Hg, zakres 70–80 mm Hg;  $p < 0,336$ ).

Wszystkie osoby w grupie kontrolnej miały prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, natomiast

Tabela 11. Stężenia  $\beta$ -endorfin w surowicy w zależności od typu uszkodzenia włókien nerwowych

		$\beta$ -endorfiny [pg/ml]		p
Czucie wibracji (RT)				
		Zachowane	Zanik	
Mediana		289	304,5	0,759
Zakres		14–1000	26–1000	
Czucie wibracji (LT)				
		Zachowane	Zanik	
Mediana		307	284	0,817
Zakres		14–1000	26–1000	
Czucie temperatury (RT)				
		Zachowane	Zanik	
Mediana		284	316	0,409
Zakres		14–1000	39–1000	
Czucie temperatury (LT)				
		Zachowane	Zanik	
Mediana		284	316	0,318
Zakres		14–1000	51,7–1000	
Czucie ułtucia (RT)				
		Zachowane	Zanik	
Mediana		301,5	239	0,453
Zakres		14–1000	39–1000	
Czucie ułtucia (LT)				
		Zachowane	Zanik	
Mediana		307	232	0,293
Zakres		14–1000	39–1000	
Odruch ze ścięgna Achillesa (RT)				
	Zachowany	Zachowany ze wzmocnieniem	Zanik	
Mediana	284	313	304,5	0,731
Zakres	14–1000	39–1000	26–900	
Odruch ze ścięgna Achillesa (LT)				
	Zachowany	Zachowany ze wzmocnieniem	Zanik	
Mediana	296	313	268,5	0,952
Zakres	14–1000	44–1000	26–900	

RT (*right toe*) — paluch prawy; LT (*left toe*) — paluch lewy

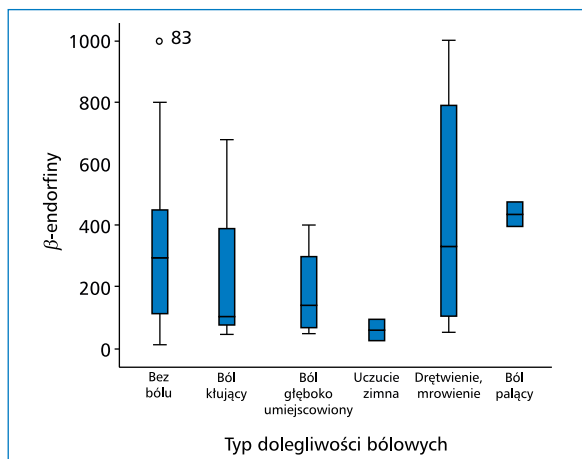
większość chorych na cukrzycę, zarówno w grupie z neuropatią, jak i w grupie bez neuropatii, miała nadciśnienie tętnicze. Zaburzenie to stwierdzono u 40 osób (70,2%) w grupie z neuropatią i u 9 pacjentów (56,2%) w grupie bez neuropatii. Różnica pomiędzy tymi dwiema grupami nie była znamienna ( $p = 0,295$ ). Chorzy z neuropatią cukrzycową mieli nadciśnienie tętnicze od istotnie dłuższego czasu niż pacjenci w grupie bez neuropatii [odpowiednio, 5 lat (0–15) i 0,5 roku (0–4);  $p < 0,001$ ].

Sposób leczenia nadciśnienia nie różnił się znamiennie pomiędzy grupą neuropatii i grupą bez neuropatii ( $p = 0,028$ ). Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*)

przyjmowało 14 osób w grupie z neuropatią (24,6%) i 6 (37,5%) w grupie bez neuropatii. Beta-adrenolityki przyjmowały, odpowiednio, 2 osoby (3,5%) i 1 osoba (6,3%), antagonistów wapnia, odpowiednio, 3 osoby (5,3%) i 1 osoba (6,3%). Więcej niż jeden lek hipotensyjny przyjmowało, odpowiednio, 21 osób (36,9%) i 1 osoba (6,3%).

Pacjenci w grupie z neuropatią chorowali na cukrzycę od dłuższego czasu niż pacjenci w grupie bez neuropatii [odpowiednio, 14 lat (8,5–20) oraz 4 lata (1,125–9,5);  $p < 0,001$ ]. Sposób leczenia cukrzycy był zbliżony w obu grupach ( $p = 0,058$ ). W grupie z neuropatią insulinę przyjmowało 19,3% pacjentów (11 osób), a w grupie bez neuropatii 50% chorych





Rycina 3. Stężenia β-endorfin w surowicy pacjentów w zależności od typu dolegliwości bólowych

(8 osób), insulinę z metforminą 54,4% (31 osób) z neuropatią, ale nikt w grupie bez neuropatii. Pochodne sulfonilomocznika stosowało 14% chorych (11 osób) w grupie neuropatii i 25% chorych (4 osoby) w grupie bez neuropatii, połączenie sulfonilomocznika z metforminą, odpowiednio, 14% pacjentów (11 osób) i 25% pacjentów (4 osoby).

Podgrupy chorych z neuropatią z objawami bólowymi lub bez objawów bólowych miały zbliżoną strukturę pod względem wieku (odpowiednio,  $53,709 \pm 6,414$  i  $54,153 \pm 4,378$  roku;  $p = 0,766$ ) oraz płci: w podgrupie z dolegliwościami bólowymi było 11 mężczyzn (35,5%) i 20 kobiet (64,5%), a w grupie bez tych dolegliwości 15 mężczyzn (57,7%) i 11 kobiet (42,3%) ( $p = 0,094$ ). Wartości BMI nie różniły się istotnie pomiędzy grupami (odpowiednio,  $34,69 \pm 7,03$  kg/m<sup>2</sup> oraz  $31,79 \pm 6,15$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,107$ ).

W podgrupie z neuropatią bólową wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego były istotnie mniejsze niż w grupie bez objawów bólowych (ciśnienie skurczowe, odpowiednio,  $125,16 \pm 15,46$  mm Hg i  $136,5 \pm 19,81$  mm Hg;  $p = 0,026$ ; ciśnienie rozkurczowe, odpowiednio,  $77,42 \pm 10,31$  mm Hg i  $83,46 \pm 11,98$  mm Hg;  $p = 0,049$ ). Czas trwania choroby nadciśnieniowej był zbliżony w podgrupach. W grupie neuropatii bólowej nadciśnienie tętnicze miało 21 osób (67,7%), a w grupie bez objawów bólowych 19 pacjentów (73,1%) ( $p = 0,774$ ). Nadciśnienie utrzymywało się w obu podgrupach podobnie długo [2 lata w grupie bezbólowej (0–20) i 6 lat w grupie bólowej (0–21);  $p = 0,411$ ]. Istotnych różnic nie stwierdzono też pod względem sposobu leczenia nadciśnienia. W grupie z dolegliwościami bólowymi leki z grupy ACEI przyjmowało 8 osób (25,8%), beta-adrenolityki — 1 osoba (3,2%), antagonistów wapnia — 2 osoby

Tabela 12. Zależności pomiędzy stężeniem β-endorfin w surowicy a innymi parametrami

Parametr	Stężenie β-endorfin	
	r	p
Nasilenie bólu	−0,97	0,371
Całkowita wartość NDS	0,027	0,803
Wiek	−0,210	0,049
BMI	0,027	0,801
Czas trwania cukrzycy	0,056	0,607
HbA <sub>1c</sub>	−0,204	0,048
Kreatynina w surowicy	0,191	0,074

(6,5%), a połączenie przynajmniej 2 leków — 10 osób (32,3%). W grupie bez dolegliwości bólowych było 6 osób leczonych ACEI (23,1%), 1 osoba leczona beta-adrenolitykiem (3,8%), 1 osoba antagonistą wapnia (3,8%), a połączenie kilku leków stosowało 11 osób (42,3%) ( $p = 0,853$ ).

Nie odnotowano różnic pod względem czasu trwania cukrzycy pomiędzy grupą neuropatii z dolegliwościami bólowymi i grupą neuropatii bezbólowej [odpowiednio, 15 lat (2–25) i 11,5 roku (3,5–25),  $p = 0,146$ ]. Nie różniły się też istotnie sposoby leczenia cukrzycy. W grupie z bólem 9,7% osób przyjmowało pochodne sulfonilomocznika (3 pacjentów), 54,8% insulinę (17 pacjentów), 25,8% pacjentów insulinę z metforminą (8 osób), a 9,7% osób sulfonilomocznik z metforminą (3 pacjentów). W grupie neuropatii bezbólowej było 19,2% osób leczonych sulfonilomocznikiem (5 pacjentów), 53,5% osób leczonych metforminą (14 osób), 11,5% osób leczonych insuliną z metforminą (3 pacjentów) oraz 15,4% osób leczonych sulfonilomocznikiem i metforminą (4 pacjentów;  $p = 0,443$ ).

Dolegliwości neuropatyczne miały najczęściej charakter uczucia mrowienia (64,5%), inni pacjenci zgłaszali uciążliwy głęboko umiejscowiony ból (12,9%), kłujący ból (9,7%), uczucie zimna (6,5%) lub palenia (6,5%). Nasilenie bólu wahało się pomiędzy 5 a 8 w skali VAS. Spośród pacjentów z cechami neuropatii 83,9% nie przyjmowało leków przeciwbólowych, a u 64,5% nie stwierdzono innych przyczyn występowania bólu przewlekłego.

Wskaźnik stopnia uszkodzenia włókien nerwowych w przebiegu neuropatii (NDS) stosowano do ustalania rozpoznania neuropatii obwodowej, a wartość graniczna wynosiła  $\geq 6$ . Wartość całkowitego wskaźnika była istotnie większa u chorych na cukrzycę z neuropatią niż u chorych bez zaburzeń ze strony układu nerwowego i u osób zdrowych [odpowiednio, 8 (6–10), 2 (0–4) i 0 (0–0%);  $p < 0,001$ ].

Wskaźnik progu czucia wibracji miał istotnie większą wartość u chorych z neuropatią niż u pacjentów bez tej dolegliwości i u osób zdrowych. Wartość wskaźnika dla stopy prawej wynosiła w pierwszej grupie 1 (1–1), w drugiej 0 (0–1), a w trzeciej 0 (0–0) ( $p < 0,001$ ); takie same wartości przyjmował wskaźnik dla stopy lewej ( $p < 0,001$ ). Wskaźnik czucia temperatury także miał wyraźnie większe wartości w przypadku neuropatii cukrzycowej niż u chorych bez neuropatii i w grupie kontrolnej. Jego wartości dla stopy prawej wynosiły w poszczególnych grupach, odpowiednio, 1 (0–1), 0 (0–0) i 0 (0–0) ( $p < 0,001$ ) i tyle samo dla stopy lewej ( $p < 0,001$ ).

Poczucie ukłucia było zachowane istotnie częściej w grupie z neuropatią niż w grupie bez tego zaburzenia i u osób zdrowych. Wartości tego wskaźnika dla stopy prawej wyniosły, odpowiednio, 1 (1–1), 0 (0–0) i 0 (0–0) ( $p < 0,001$ ), podobnie jak dla stopy lewej ( $p < 0,001$ ). Wskaźnik dla odruchu ze ścięgna Achillesa był również znamienne większy w grupie neuropatycznej w porównaniu z grupą bez dolegliwości i grupą kontrolną. Wartości dla stopy prawej wyniosły, odpowiednio, 2 (1–2), 0 (0–0) i 0 (0–0) ( $p < 0,001$ ), a dla stopy lewej 2 (2–2), 0 (0–0) i 0 (0–0) ( $p < 0,001$ ).

Pomiędzy podgrupą neuropatii bólowej a grupą bez dolegliwości bólowych nie stwierdzono znamiennej różnicy pod względem wartości całkowitej wskaźnika NDS (odpowiednio,  $8,48 \pm 1,56$  oraz  $8,15 \pm 1,61$ ;  $p = 0,440$ ). Pomiędzy podgrupami nie stwierdzono też wyraźnej różnicy w zakresie wartości wskaźnika dla czucia wibracji. Odpowiednio, wartości dla stopy prawej wyniosły  $0,97 \pm 0,18$  w grupie bólowej i  $0,96 \pm 0,196$  w grupie bez bólu ( $p = 0,902$ ), a dla stopy lewej  $0,97 \pm 0,18$  i  $0,85 \pm 0,368$  ( $p = 0,133$ ).

Pomiędzy pacjentami z podgrupy z bólem i podgrupy bez dolegliwości nie odnotowano znaczących różnic w zakresie wskaźnika czucia temperatury; wartości dla stopy prawej wyniosły, odpowiednio, 1 (0–1) i 1 (0–1) ( $p = 0,312$ ), a dla stopy lewej 1 (0–1) i 1 (0–1) ( $p = 0,437$ ). Wskaźnik nasilenia wrażenia kłucia szpilką również był zbliżony w obu podgrupach. Wartości dla stopy prawej wynosiły 1 (0–1) w grupie neuropatii bólowej i 1 (0–1) w grupie bezbólowej ( $p = 0,437$ ), a dla stopy lewej, odpowiednio, 1 (0–1) i 1 (0–1) ( $p = 0,054$ ). Podobnie zbliżone były wartości wskaźnika odruchu ze ścięgna Achillesa, które wyniosły dla stopy prawej w pierwszej grupie  $1,71 \pm 0,529$ , a w drugiej  $1,81 \pm 0,491$  ( $p = 0,475$ ), natomiast dla stopy lewej, odpowiednio,  $1,71 \pm 0,588$  i  $1,88 \pm 0,326$  ( $p = 0,182$ ).

Wyższe stężenia HbA<sub>1c</sub> odnotowano w grupie neuropatii cukrzycowej i grupie chorych na cukrzycę bez neuropatii niż u osób zdrowych (odpowiednio,  $8,700 \pm 1,760\%$ ,  $8,206 \pm 1,998\%$  i  $5,043 \pm 0,397\%$ ;

$p < 0,001$ ). Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic pod względem wartości stężenia kreatyniny, które w grupie neuropatii wynosiło  $0,815 \pm 0,179$  mg/dl, w grupie bez neuropatii  $0,762 \pm 0,150$  mg/dl, a w grupie kontrolnej  $0,713 \pm 0,164$  mg/dl ( $p = 0,103$ ).

Nie odnotowano znamienych różnic pod względem stężeń cholesterolu frakcji HDL i LDL. Dla frakcji HDL wyniosły one w grupie neuropatii 37 (25–76) mg/dl, w grupie bez neuropatii 35,5 (29–103) mg/dl, a w grupie kontrolnej 37 (32–52) mg/dl ( $p = 0,998$ ), natomiast dla frakcji LDL, odpowiednio, 150 (52–399) mg/dl, 165 (87,40–307) mg/dl i 149,60 (104–275) mg/dl ( $p = 0,341$ ).

Stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów także były zbliżone w grupie neuropatii, grupie bez neuropatii i grupie kontrolnej. Wartości te wyniosły dla cholesterolu całkowitego, odpowiednio, 215 (118–491) mg/dl, 244,5 (128–376) mg/dl i 218 (172–359) mg/dl ( $p = 0,453$ ), a dla triglicerydów, odpowiednio, 155 (66–546) mg/dl, 132,5 (73–232) mg/dl i 130 (71–238) mg/dl ( $p = 0,769$ ).

Stężenia  $\beta$ -endorfin w surowicy nie różniły się istotnie pomiędzy grupą neuropatii cukrzycowej, grupą bez neuropatii oraz grupą kontrolną [odpowiednio, 293 (26–1000) pg/ml, 262,5 (14–700) pg/ml oraz 307 (106–1000) pg/ml ( $p = 0,275$ ).

W obu grupach chorych na cukrzycę z neuropatią stężenia HbA<sub>1c</sub> były zbliżone ( $9,061 \pm 1,904\%$  w grupie bólowej i  $8,269 \pm 1,493\%$  w grupie bez dolegliwości bólowych;  $p = 0,091$ ). Istotnych różnic nie stwierdzono też pomiędzy tymi podgrupami pacjentów w zakresie stężenia kreatyniny w surowicy (odpowiednio,  $0,787 \pm 0,164$  mg/dl oraz  $0,850 \pm 0,192$  mg/dl;  $p = 0,196$ ).

Nie odnotowano istotnej różnicy pod względem stężeń frakcji cholesterolu pomiędzy grupą chorych mających dolegliwości bólowe a grupą bez tych objawów. Stężenia cholesterolu frakcji HDL wyniosły, odpowiednio,  $40,548 \pm 10,859$  mg/dl i  $38,461 \pm 10,485$  mg/dl ( $p = 0,466$ ), a stężenia frakcji LDL, odpowiednio, 174 (72–310) mg/dl i 129,7 (52–399) mg/dl ( $p = 0,062$ ).

Ponadto między grupą z dolegliwościami bólowymi a grupą neuropatii bezbólowej nie stwierdzono wyraźnych różnic w zakresie stężeń cholesterolu całkowitego (odpowiednio,  $240,483 \pm 75$  mg/dl i  $214,080 \pm 76,652$  mg/dl;  $p = 0,196$ ) oraz triglicerydów [odpowiednio, 154 (69–277) mg/dl i 158 (66–546) mg/dl ( $p = 0,749$ )].

Stężenia  $\beta$ -endorfin w surowicy w grupie z dolegliwościami bólowymi i grupie bezbólowej były zbliżone [odpowiednio, 200 (26–1000) pg/ml i 303 (39–800) pg/ml ( $p = 0,701$ )].

Pod względem stężeń  $\beta$ -endorfin w surowicy nie wykryto istotnych różnic pomiędzy pacjentami,

którzy przyjmowali leki przeciwbólowe, a osobami, które takich leków nie przyjmowały [odpowiednio, 104 (53–451) pg/ml i 307 (14–100) pg/ml ( $p = 0,117$ )]. Wyraźnych różnic pod względem stężeń  $\beta$ -endorfin nie zaobserwowano też pomiędzy grupą neuropatii bólowej i grupą bez dolegliwości bólowych [315 pg/ml (14–950) i 283 pg/ml (26–1000) pg/ml;  $p = 0,974$ ]. Stężenia te nie różniły się też znacząco w podgrupach pacjentów zgłaszających różny charakter dolegliwości bólowych ( $p = 0,176$ ).

Stężenia  $\beta$ -endorfin nie różniły się wyraźnie pomiędzy grupami pacjentów, którzy mieli w prawej lub lewej stopie poszczególne cechy uszkodzenia włókien nerwowych, a pacjentami, u których nie wykryto takich uszkodzeń [czucie wibracji w stopie prawej ( $p = 0,759$ ) i lewej ( $p = 0,817$ ), czucie temperatury w stopie prawej ( $p = 0,409$ ) i lewej ( $p = 0,318$ ), czucie ułknięcia w stopie prawej ( $p = 0,453$ ) i lewej ( $p = 0,293$ ), odruch ze ścięgna Achillesa w stopie prawej ( $p = 0,731$ ) i lewej ( $p = 0,952$ )].

Stwierdzono ujemne korelacje pomiędzy stężeniami  $\beta$ -endorfin w surowicy a wiekiem pacjentów ( $r = -0,210$ ;  $p = 0,049$ ) i stężeniem HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,204$ ;  $p = 0,048$ ). Zależności takich nie odnotowano natomiast dla nasilenia bólu ( $r = -0,097$ ;  $p = 0,371$ ), wartości całkowitej wskaźnika NDS ( $r = 0,027$ ;  $p = 0,803$ ), wskaźnika BMI ( $r = 0,027$ ;  $p = 0,801$ ), stężenia kreatyniny w surowicy ( $r = 0,191$ ;  $p = 0,074$ ) ani czasu trwania zaburzeń cukrzycowych ( $r = 0,056$ ;  $p = 0,607$ ).

## Dyskusja

Badani pacjenci byli w przedziale wiekowym 40–65 lat, bez istotnych różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami ( $p = 0,053$ ). Zbliżone pod względem struktury wiekowej były też podgrupy chorych z neuropatią cukrzycową z dolegliwościami bólowymi i pacjentów, którzy nie mieli tych objawów ( $p = 0,766$ ). Wiek chorych był istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii cukrzycowej zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i w badaniach z interwencją terapeutyczną [11, 12]. Pacjenci zakwalifikowani do niniejszego badania byli dobrani pod względem wieku (pomiędzy grupami), ale nie odnotowano wpływu wieku na występowanie poszczególnych dolegliwości.

Mężczyźni stanowili w opisywanym badaniu 47,7%, a kobiety 52,3%, bez istotnych różnic pod tym względem pomiędzy badanymi podgrupami ( $p = 0,850$ ). Grupy z neuropatią bolesną i bezbólową były dobrane pod względem płci ( $p = 0,094$ ). W niektórych publikacjach wskazywano na zależność pomiędzy płcią żeńską z występowaniem DPN z dolegliwościami bólowymi [13–15], czego jednak nie stwierdzono w niniejszej pracy, gdzie obie płcie były niemal jednakowo reprezentowane w badanych grupach.

Czas trwania objawów cukrzycy był dłuższy w grupie z objawami neuropatii [14 lat (8,2–20)], niż w całej grupie chorych na cukrzycę [4 lata (1,125–9,5);  $p < 0,001$ ]. Tesfaye i wsp. (2005) oraz Shaw i wsp. (2003) stwierdzili, że czas trwania cukrzycy jest wyraźnym czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Cechy uszkodzenia nerwów obwodowych zostały jednak udokumentowane nawet u osób mających przedcukrzycowe zaburzenia glikemii, przy czym mechanizm ich rozwoju nie został całkowicie wyjaśniony i wydaje się złożony. Wymienia się tu przewlekły stan hiperglikemii, zaburzenia lipidowe, zmiany mikroangiopatyczne oraz elementy zespołu metabolicznego [16]. Czas trwania zaburzeń cukrzycowych nie różnił się znamienne w podgrupach z cechami neuropatii bolesnej i bez tych dolegliwości [odpowiednio, 15 lat (2–25) i 11,5 roku (3,5–25);  $p = 0,146$ ]. Część publikacji sugeruje, że czas trwania choroby koreluje lub jest czynnikiem predykcynym rozwoju DPN [15, 17], czego nie potwierdzają jednak inni autorzy [18, 19].

Pomiędzy grupami badanych pacjentów nie stwierdzono istotnych różnic pod względem wartości wskaźnika BMI ( $p = 0,489$ ). Otyłych (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) było 68,42% osób w grupie z neuropatią, 75% w całej grupie chorych na cukrzycę i 60% w grupie kontrolnej. Wartość BMI wyniosła w grupie z neuropatią bolesną  $34,7 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>, a w grupie bezbólowej  $31,8 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,107$ ). Ziegler i wsp. oraz Jambart i wsp. wykazali, że otyłość (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) wiąże się z występowaniem DPN z dolegliwościami bólowymi i może być uznana za czynnik ryzyka rozwoju tego powikłania [15, 18]. Także Maury i Brichard sugerowali, że otyłość jest czynnikiem ryzyka bólu neuropatycznego u osób z zespołem metabolicznym i stanowi jeden z wielu czynników patogenetycznych rozwoju DPN [20].

Współistnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy odnotowano u 70,2% osób w grupie z neuropatią i u 56,2% chorych bez neuropatii ( $p = 0,295$ ). Nadciśnienie wymienia się w literaturze jako czynnik ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej [11]. W niniejszym badaniu nadciśnienie miało 67,7% chorych w grupie z neuropatią z objawami bólowymi i 73,1% chorych w grupie bez tych objawów ( $p = 0,774$ ). Ponadto, wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego były istotnie niższe w grupie, która zgłaszała objawy bólowe, niż w grupie, która objawów tych nie miała (odpowiednio  $p = 0,026$  i  $p = 0,049$ ). Część autorów uważa nadciśnienie tętnicze za czynnik ryzyka rozwoju DPN z objawami bólowymi [15, 17].

Objawy bólowe zgłaszane przez pacjentów opisywanych w niniejszej pracy miały głównie charakter mrowienia (64,5%), głęboko umiejscowionego bólu (12,9%), klucia (9,7%), uczucia chłodu (6,5%) lub pale-

nia (6,5%). Spallone i wsp. obserwowali 59 pacjentów z objawami DPN i dolegliwościami bólowymi. Autorzy ci opisali występowanie w badanej grupie przede wszystkim parestezji i uczucia palenia czy pieczenia, rzadziej zaś bólu napadowego (uczucie przeszywającego impulsu elektrycznego i klucia), bólu wywołanego przez bodźce zewnętrzne (pocieranie, ucisk, schłodzenie) lub bólu głęboko umiejscowionego (wrażenie zgniatania lub ucisku) [21]. Baron i wsp. opisali uczucie pieczenia, klucia i wrażenie cierpienia jako najczęściej występującą konstelację objawów czuciowych (26%), z nieco rzadszym występowaniem bólu napadowego (16%), uczucia pieczenia i klucia lub allodynii bez cierpienia (13%) czy też allodynii z nadwrażliwością (9%) [22].

W niniejszym badaniu stwierdzono istotnie częstsze wyższe wyniki w skali NDS w grupie z neuropatią w porównaniu z całą grupą chorych na cukrzycę i grupą kontrolną ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w tym zakresie pomiędzy podgrupami pacjentów z neuropatią i występowaniem lub brakiem dolegliwości bólowych. Veves i wsp. sugerowali, że ból neuropatyczny może występować na każdym etapie rozwoju DPN, od neuropatii subklinicznej, aż do bardzo zaawansowanej [23]. Veves i wsp. wykazali także większe nasilenie ubytków czuciowych u chorych z bolesną neuropatią niż u osób bez dolegliwości bólowych [24]. Także inna publikacja wskazuje, że pacjenci z DPN z towarzyszącym bólem cechują się bardziej zaawansowanymi ubytkami czuciowo-ruchowymi [25]. Boulton i wsp. sugerują ponadto, że nasilenie bólu zmniejsza się wraz z pogłębianiem się ubytków czuciowych [26]. Ból w przebiegu DPN pojawia się głównie w następstwie zaburzenia czynności drobnych aferentnych włókien nerwowych, aczkolwiek nie można potwierdzić, że do uszkodzenia włókien nerwowych nie dochodzi u pacjentów, którzy nie mają objawów bólowych [27]. Krämer i wsp. stwierdzili, że próg czucia wibracji i zmian temperatury nie różni się istotnie u pacjentów z DPN z objawami bólowymi lub bez nich [28]. Vrethem i wsp. podają, że u pacjentów z neuropatią z towarzyszącymi objawami bólowymi pogarsza się czucie dotyku, ale nie czucie temperatury, w przeciwieństwie do osób z postacią bezbólową neuropatii [29].

W niniejszym badaniu nie wykazano istotnych różnic w zakresie stężeń  $\beta$ -endorfin w surowicy pomiędzy grupami pacjentów z neuropatią, grupą wszystkich chorych na cukrzycę a grupą kontrolną ( $p = 0,275$ ), ani też pomiędzy dwiema podgrupami pacjentów z neuropatią ( $p = 0,701$ ).

W piśmiennictwie jest niewiele doniesień dotyczących stężeń  $\beta$ -endorfin u chorych na cukrzycę cechujących się zmianami neuropatycznymi. Çakir i wsp. badali 7 chorych na cukrzycę z objawami neuropatii bólowej,

7 bez cech neuropatii i 7 osób zdrowych. Celem badania była analiza skuteczności L-karnityny w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej oraz wpływu leczenia na stężenia endogennych  $\beta$ -endorfin. Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic pod względem wyjściowych wartości stężeń  $\beta$ -endorfin u chorych na cukrzycę, porównując grupę z objawami bólowymi i cechami neuropatii cukrzycowej oraz grupę pacjentów bez neuropatii. Badacze ci odnotowali jednak, że wyjściowe stężenia  $\beta$ -endorfin były istotnie mniejsze u chorych na cukrzycę niż u osób zdrowych [30]. Tsigos i wsp. podają, że u chorych na cukrzycę z cechami neuropatii czuciowej stężenia  $\beta$ -endorfin w płynie mózgowo-rdzeniowym są zmniejszone, ale nie występuje istotna różnica pomiędzy pacjentami, u których neuropatia przebiega z objawami bólowymi, a pacjentami bez tych dolegliwości [31]. W niniejszej publikacji stężenia  $\beta$ -endorfin nie korelowały w znamienny sposób z nasileniem bólu ( $r = -0,097$ ;  $p = 0,371$ ), aczkolwiek można było stwierdzić wyraźną zależność odwrotnie proporcjonalną do wieku ( $r = -0,210$ ;  $p = 0,049$ ) i stężenia HbA<sub>1c</sub> ( $r = -0,204$ ;  $p = 0,048$ ). Zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a stężeniami  $\beta$ -endorfin sugerowali wcześniej Goodwin i wsp., według których ma ona charakter odwrotnie proporcjonalny [32].

W opisywanej grupie pacjentów stężenia  $\beta$ -endorfin nie różniły się istotnie u chorych, którzy przyjmowali leki przeciwbólowe, i tych, którzy ich nie stosowali ( $p = 0,117$ ). Bäckryd i wsp. badali chorych z objawami bólu neuropatycznego i nie stwierdzili u nich zależności pomiędzy stężeniami  $\beta$ -endorfin w płynie mózgowo-rdzeniowym a stosowaniem farmakoterapii [9]. Badania kliniczne z randomizacją wykazały jednak, że tramadol, słabo działający lek z grupy opioidów, jest skuteczny w zwalczaniu bólu neuropatycznego [33].

Stężenia  $\beta$ -endorfin w surowicy nie różniły się istotnie pomiędzy podgrupami pacjentów z neuropatią wyodrębnionymi w zależności od ewentualnego występowania objawów bólowych ( $p = 0,974$ ). Różnicy takiej nie stwierdzono również dla poszczególnych typów dolegliwości bólowych ( $p = 0,176$ ) ani między podgrupami z ubytkiem lub zachowaną czynnością włókien nerwowych (czucie wibracji, poczucie bólu, czucie temperatury), zarówno dla stopy prawej, jak i lewej. Autorzy niniejszej publikacji nie znaleźli w dostępnym piśmiennictwie żadnego doniesienia dotyczącego powyższych zagadnień.

Złożoność szlaków powstawania i przewodzenia bodźców bólowych, z udziałem licznych mediatorów pro- i antynocycyptywnych, może wyjaśniać brak korelacji pomiędzy stężeniem  $\beta$ -endorfin a innymi czynnikami analizowanymi w niniejszej publikacji. Wyniki te można też tłumaczyć, zakładając, że zmiany toczące

się ośrodkowo nie są odzwierciedlane obwodowo. Być może zasadne jest również mierzenie stężeń czynników pro- i antynocycyptywnych równocześnie. Hipotezę tę wspiera praca Veeninga i wsp., którzy stwierdzili, że podanie  $\beta$ -endorfin obwodowo nie wywołuje zawsze takiego samego efektu, jak podanie do układu komorowego mózgowia. Obserwacja ta sugeruje istnienie dwóch funkcjonalnie odmiennych układów z obecnością  $\beta$ -endorfin, przy czym jeden jest odpowiedzialny za ich działanie ośrodkowe, drugi zaś — za obwodowe. Badacze ci stwierdzili, że stężenie  $\beta$ -endorfin w płynie mózgowo-rdzeniowym nie odzwierciedla stężenia tych substancji na obwodzie układu nerwowego [34]. Bäckryd i wsp. także sugerowali możliwość istnienia dwóch odrębnych układów czynnościowych z udziałem  $\beta$ -endorfin. Jeden z nich ma odpowiadać za działanie obwodowe (uwalnianie  $\beta$ -endorfin do krążenia układowego z przysadki mózgowej, a drugi — za ośrodkowe (synteza w okolicy podwzgórza proopiomelanokortyny — POMC) [9]. Zachowana ciągłość bariery krew–mózg (BBB, *blood-brain barrier*) zapobiega przenikaniu  $\beta$ -endorfin pomiędzy osoczem a płynem mózgowo-rdzeniowym [35].

Niektórzy autorzy wskazują także na krótki okres półtrwania  $\beta$ -endorfin, w związku z czym moment pobrania materiału do oznaczenia ich stężenia może nie pokrywać się z przedziałem czasowym, kiedy to stężenie w surowicy jest największe. Foley i wsp. stwierdzili, że średni czas półtrwania po podaniu dożylnym 5 lub 10 mg ludzkiej  $\beta$ -endorfiny wynosi 37 min [36]. Veening i wsp. odnotowali z kolei, że okres półtrwania  $\beta$ -endorfiny w ludzkim układzie krążenia waha się w zakresie 20–50 minut [34]. Butelman i wsp. podali, że obecność pełnej długości łańcucha  $\beta$ -endorfiny można wykryć u wszystkich badanych do 5 min po podaniu dożylnym [37]. Ponadto, Bruehl i wsp. uważają, że występowanie przewlekłego bólu może się wiązać początkowo z aktywacją endogennych układów analgetycznych, w tym produkcji endogennych opioidów, która z czasem ulega zaburzeniu [38].

Stężenie HbA<sub>1c</sub> było istotnie większe u chorych na cukrzycę (zarówno w grupie z neuropatią, jak i w grupie bez tego powikłania) niż u osób zdrowych (odpowiednio,  $8,7 \pm 1,8\%$ ,  $8,2 \pm 2\%$  i  $5 \pm 0,4\%$ ;  $p \leq 0,001$ ), aczkolwiek nie odnotowano różnicy pomiędzy podgrupą neuropatii bólowej a podgrupą bez dolegliwości bólowych (odpowiednio,  $9,061 \pm 1,904\%$  i  $8,269 \pm 1,493\%$ ;  $p = 0,091$ ). Obserwacje te są zgodne z publikacją Tesfaye i wsp., którzy stwierdzili, że zła kontrola glikemii jest czynnikiem ryzyka neuropatii cukrzycowej [11]. Z drugiej strony, Jin i wsp. podają, że najlepiej zbadanym czynnikiem patogenetycznym rozwoju DPN jest stres oksydacyjny wywołany hiperglikemią,

który dodatkowo nasila się pod wpływem ostrych wahań stężenia glukozy [39]. Xu i wsp. wykazali, że wahania stężenia glukozy, mierzone metodą ciągłego monitorowania (CGM, *continuous glucose monitoring*), są znamienym i niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju DPN u chorych na cukrzycę typu 2 z dobrą kontrolą glikemii (HbA<sub>1c</sub> < 7,0%) [40]. Oyibo i wsp. zaobserwowali większe wahania stężenia glukozy i prawdopodobnie gorszą kontrolę choroby u pacjentów z bolesną neuropatią niż u pacjentów, u których neuropatia miała charakter bezbólowy [41].

W niniejszej pracy nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem parametrów profilu lipidowego. Padilla i wsp. podają, że zaburzenia lipidowe wiążą się z rozwojem neuropatii cukrzycowej. U podłoża tego zjawiska leży kilka mechanizmów, w tym bezpośrednie uszkodzenie komórek Schwanna przez wolne kwasy tłuszczowe w badaniach *in vitro* oraz uwalnianie cytokin prozapalnych z adipocytów i makrofagów obciążonych tłuszczami [42]. Kassem i wsp. stwierdzili, że hipertriglicydemia wpływa na przewodzenie bodźców nerwowych w obwodowych włóknach układu nerwowego, a charakter tych zmian sugeruje wczesne stadium rozwoju neuropatii [43].

Przedstawione badanie nie wykazało różnic pod względem stężeń  $\beta$ -endorfin w surowicy między podgrupami chorych na cukrzycę z neuropatią lub bez neuropatii i u osób zdrowych. Różnic tych nie odnotowano też pomiędzy podgrupami pacjentów z neuropatią cukrzycową, pomiędzy pacjentami zgłaszającymi dolegliwości bólowe o różnym charakterze lub mających ból o różnym nasileniu. Zakres uszkodzenia włókien nerwowych także nie korelował ze stężeniami  $\beta$ -endorfin w surowicy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Pasnoor M, Dimachkie MM, Kluding P, et al. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes. *Neurol Clin.* 2013; 31(2): 425–445, doi: [10.1016/j.ncl.2013.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.02.004), indexed in Pubmed: [23642717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642717/).
2. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(3 Suppl): S15–S25, doi: [10.4065/mcp.2009.0645](https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0645), indexed in Pubmed: [20194144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194144/).
3. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, et al. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2011; 11(4): 310–322, doi: [10.1007/s11892-011-0205-z](https://doi.org/10.1007/s11892-011-0205-z), indexed in Pubmed: [21667355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21667355/).
4. Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, et al. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2006; 29(12): 2664–2669, doi: [10.2337/dc06-0650](https://doi.org/10.2337/dc06-0650), indexed in Pubmed: [17130202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130202/).
5. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1992; 13(5): 177–184, doi: [10.1016/0165-6147\(92\)90060-j](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90060-j), indexed in Pubmed: [1604710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1604710/).
6. Sprouse-Blum AS, Smith G, Sugai D, et al. Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii Med J.* 2010; 69(3): 70–71, indexed in Pubmed: [20397507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20397507/).

7. Brunton L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, New York 2006: 547–559.
8. Miller R. Miller's Anesthesia. 6th ed. Elsevier, Pennsylvania 2005: 382–386.
9. Bäckryd E, Ghafouri B, Larsson B, et al. Do low levels of beta-endorphin in the cerebrospinal fluid indicate defective top-down inhibition in patients with chronic neuropathic pain? A cross-sectional, comparative study. *Pain Med.* 2014; 15(1): 111–119, doi: [10.1111/pme.12248](https://doi.org/10.1111/pme.12248), indexed in Pubmed: [24118997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118997/).
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2015. *Diabetes Care.* 2015; 38(1): S1–S93.
11. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 341–350, doi: [10.1056/NEJMoa032782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032782), indexed in Pubmed: [15673800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673800/).
12. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. ed. *Textbook of diabetic neuropathy*. Thieme, Stuttgart 2003: 64–82.
13. Abbott CA, Malik RA, van Ross ERE, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011; 34(10): 2220–2224, doi: [10.2337/dc11-1108](https://doi.org/10.2337/dc11-1108), indexed in Pubmed: [21852677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852677/).
14. Halawa MR, Karawagh A, Zeidan A, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients suffering from diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(2): 337–343, doi: [10.1185/03007990903471940](https://doi.org/10.1185/03007990903471940), indexed in Pubmed: [19968592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968592/).
15. Jambart S, Ammache Z, Haddad F, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus in the Middle East region. *J Int Med Res.* 2011; 39(2): 366–377, doi: [10.1177/147323001103900204](https://doi.org/10.1177/147323001103900204), indexed in Pubmed: [21672340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21672340/).
16. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep.* 2012; 12(4): 376–383, doi: [10.1007/s11892-012-0278-3](https://doi.org/10.1007/s11892-012-0278-3), indexed in Pubmed: [22562652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22562652/).
17. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab.* 2009; 35(3): 206–213, doi: [10.1016/j.diabet.2008.11.004](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.11.004), indexed in Pubmed: [19297223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297223/).
18. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009; 10(2): 393–400, doi: [10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x), indexed in Pubmed: [19207236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207236/).
19. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. *Eur J Pain.* 2011; 15(2): 153–160, doi: [10.1016/j.ejpain.2010.06.011](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.06.011), indexed in Pubmed: [20619708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619708/).
20. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 314(1): 1–16, doi: [10.1016/j.mce.2009.07.031](https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.07.031), indexed in Pubmed: [19682539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19682539/).
21. Spallone V, Morganti R, Greco C, et al. Sensory profiles of neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Paper presented at the *Diabetologia*. SPRINGER. 2011; 54: 460–471.
22. Baron R, Tölle TR, Gockel U, et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain.* 2009; 146(1–2): 34–40, doi: [10.1016/j.pain.2009.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.001), indexed in Pubmed: [19592166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19592166/).
23. Veves A, Manes C, Murray HJ, et al. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1993; 16(8): 1187–1189, doi: [10.2337/diacare.16.8.1187](https://doi.org/10.2337/diacare.16.8.1187), indexed in Pubmed: [8375249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8375249/).
24. Veves A, Young MJ, Manes C, et al. Differences in Peripheral and Autonomic Nerve Function Measurements in Painful and Painless Neuropathy: A clinical study. *Diabetes Care.* 1994; 17(10): 1200–1202, doi: [10.2337/diacare.17.10.1200](https://doi.org/10.2337/diacare.17.10.1200).
25. Benbow SJ, Chan AW, Bowsher D, et al. A Prospective Study of Painful Symptoms, Small-fibre Function and Peripheral Vascular Disease in Chronic Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetic Medicine.* 1994; 11(1): 17–21, doi: [10.1111/j.1464-5491.1994.tb00223.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00223.x).
26. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004; 27(6): 1458–1486, doi: [10.2337/diacare.27.6.1458](https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1458), indexed in Pubmed: [15161806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15161806/).
27. Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep.* 2013; 13(4): 533–549, doi: [10.1007/s11892-013-0387-7](https://doi.org/10.1007/s11892-013-0387-7), indexed in Pubmed: [23677582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23677582/).
28. Kramer HH, Rolke R, Bickel A, et al. Thermal Thresholds Predict Painfulness of Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care.* 2004; 27(10): 2386–2391, doi: [10.2337/diacare.27.10.2386](https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2386).
29. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al. Painful Polyneuropathy in Patients With and Without Diabetes: Clinical, Neurophysiologic, and Quantitative Sensory Characteristics. *Clin J Pain.* 2002; 18(2): 122–127, doi: [10.1097/00002508-200203000-00008](https://doi.org/10.1097/00002508-200203000-00008).
30. Çakir N, Yetkin I, Karakoç A, et al. L-Carnitine in the treatment of painful diabetic neuropathy and its effect on plasma  $\beta$ -endorphin levels. *Current Therapeutic Research.* 2000; 61(12): 871–876, doi: [10.1016/s0011-393x\(00\)90014-6](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(00)90014-6).
31. Tsigos C, Gibson S, Crosby SR, et al. Cerebrospinal fluid levels of beta endorphin in painful and painless diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Complications.* 1995; 9(2): 92–96, doi: [10.1016/1056-8727\(94\)00024-i](https://doi.org/10.1016/1056-8727(94)00024-i), indexed in Pubmed: [7599354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7599354/).
32. Goodwin GM, Austin MP, Curran SM, et al. The elevation of plasma beta-endorphin levels in major depression. *J Affect Disord.* 1993; 29(4): 281–289, doi: [10.1016/0165-0327\(93\)90018-f](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90018-f), indexed in Pubmed: [8126314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126314/).
33. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. CAPSS-237 Study Group. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(1): 147–161, doi: [10.1185/030079906X162674](https://doi.org/10.1185/030079906X162674), indexed in Pubmed: [17257476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17257476/).
34. Veening JG, Gerrits PO, Barendregt HP. Volume transmission of beta-endorphin via the cerebrospinal fluid; a review. *Fluids Barriers CNS.* 2012; 9(1): 16, doi: [10.1186/2045-8118-9-16](https://doi.org/10.1186/2045-8118-9-16), indexed in Pubmed: [22883598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883598/).
35. Skipor J, Thiery JC. The choroid plexus  $\alpha$  cerebrospinal fluid system: Undervalued pathway of neuroendocrine signaling into the brain. *Acta Neurobiol Exp.* 2008; 68: 414–428.
36. Foley KM, Kourides IA, Inturrisi CE, et al. beta-Endorphin: analgesic and hormonal effects in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979; 76(10): 5377–5381, doi: [10.1073/pnas.76.10.5377](https://doi.org/10.1073/pnas.76.10.5377), indexed in Pubmed: [291954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/291954/).
37. Butelman ER, Reed B, Chait BT, et al. Limited effects of beta-endorphin compared to loperamide or fentanyl in a neuroendocrine biomarker assay in non-human primates. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33(3): 292–304, doi: [10.1016/j.psyneuen.2007.11.011](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.11.011), indexed in Pubmed: [18171605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18171605/).
38. Bruhl S, Chung OkY, Chont M. Chronic pain-related changes in endogenous opioid analgesia: a case report. *Pain.* 2010; 148(1): 167–171, doi: [10.1016/j.pain.2009.09.025](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.025), indexed in Pubmed: [19833435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833435/).
39. Jin HY, Lee KAe, Park TS. The impact of glycemic variability on diabetic peripheral neuropathy. *Endocrine.* 2016; 53(3): 643–648, doi: [10.1007/s12020-016-1005-7](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1005-7), indexed in Pubmed: [27383181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383181/).
40. Xu F, Zhao LH, Su JB, et al. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c. *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6(1): 139, doi: [10.1186/1758-5996-6-139](https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-139), indexed in Pubmed: [25530811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530811/).
41. Oyibo SO, Prasad Y, Jackson NJ, et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabetic Medicine.* 2002; 19(10): 870–873, doi: [10.1046/j.1464-5491.2002.00801.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00801.x).
42. Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, et al. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. *Brain Res.* 2011; 1370: 64–79, doi: [10.1016/j.brainres.2010.11.013](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.013), indexed in Pubmed: [21108938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21108938/).
43. Kassem HS, Azar ST, Zantout MS, et al. Hypertriglyceridemia and peripheral neuropathy in neurologically asymptomatic patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005; 26(6): 775–779, doi: [10.1016/b978-0-7216-9491-7.x5001-7](https://doi.org/10.1016/b978-0-7216-9491-7.x5001-7), indexed in Pubmed: [16380709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380709/).