



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ιατρική Σχολή

Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών

«Κλινική Νευροφυσιολογία»

Διπλωματική εργασία με θέμα: Ο λόγος του ύψους των σύνθετων αισθητικών δυναμικών του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στην πρόιμη διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας

Ζέρβας Πασχάλης

Επιβλέπων Καθηγητής

Καρανδρέας Νικόλαος

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής

Ζαμπέλης Θωμάς, Καρανδρέας Νικόλαος, Κοκότης Παναγιώτης,

ΑΘΗΝΑ 2022

Δηλώνω υπευθύνως ότι όλα τα στοιχεία σε αυτήν την εργασία τα απέκτησα, τα επεξεργάστηκα και τα παρουσιάζω σύμφωνα με τους κανόνες και τις αρχές της ακαδημαϊκής δεοντολογίας, καθώς και τους νόμους που διέπουν την έρευνα και τη πνευματική ιδιοκτησία. Δηλώνω υπευθύνως επίσης ότι, όπως απαιτείται από αυτούς τους κανόνες, αναφέρομαι και παραπέμπω στις πηγές όλων των στοιχείων που χρησιμοποιώ και τα οποία δεν συνιστούν πρωτότυπη δημιουργία μου.

Abstract

Introduction: Nerve conduction studies of sural and dorsal sural nerve are a sensitive method of early detection of peripheral symmetric length-depended polyneuropathy. Diabetes mellitus is the most common cause of peripheral polyneuropathy worldwide. The objective of this study is to contribute to the early diagnosis of typical diabetic polyneuropathy through the sural/dorsal sural SNAP amplitude ratio, when the established clinical and neurophysiological criteria are not yet met.

Methods and materials: a case control comparative neurophysiological study was conducted. The sural and dorsal sural SNAP amplitude and their ratio, as well as the sensory conduction velocity (SCV), were compared in 25 healthy controls and 25 diabetic patients, who had not the essential clinical and neurophysiological findings of typical diabetic polyneuropathy. The statistical program GraphPad Prism 9.3.0 was used for statistical analysis of data.

Results: in healthy controls, the mean sural SNAP amplitude and SCV were $17.3 \pm 5.73 \mu\text{V}$ (range 11.1-38.8 μV) and $48.2 \pm 2.65 \text{m/s}$ (range 42.9-52.8 m/s) respectively, the mean dorsal sural SNAP amplitude and SCV were $7.64 \pm 3.30 \mu\text{V}$ (range 3.8-20.2 μV) and $40.4 \pm 2.84 \text{m/s}$ (range 34.7-46.7 m/s) respectively, the mean sural/dorsal sural SNAP amplitude ratio was 2.39 ± 0.54 (range 1.58-3.51). In diabetic patients, the mean sural SNAP amplitude and SCV were $14.3 \pm 3.66 \mu\text{V}$ (range 10.2-26.3 μV) and $47.1 \pm 2.64 \text{m/s}$ (range 41-51.7 m/s) respectively, the mean dorsal sural SNAP amplitude and SCV were $5.9 \pm 2.25 \mu\text{V}$ (range 1.7-10.5 μV) and $38.8 \pm 4.02 \text{m/s}$ (range 28.7-47.4 m/s) respectively, the mean sural/dorsal sural SNAP amplitude ratio was 2.76 ± 1.23 (range 1.30-6.18). There was statistically significant decrease in mean sural SNAP amplitude ($p=0.0109$) and mean dorsal sural SNAP amplitude ($p=0.0263$) in diabetic patients, but not in mean sural/dorsal sural SNAP amplitude ratio and mean SCV of the two nerves. 20% of diabetic patients had sural/dorsal sural SNAP amplitude ratio > 3.51 , which was the maximum value in healthy controls.

Conclusion: It has not been proved directly the utility of sural/dorsal sural SNAP amplitude ratio in early diagnosis of typical diabetic polyneuropathy. Nevertheless, it has been shown that in diabetic patients the pathological process may have already affected the sural nerve, not only in the distal part, the dorsal sural nerve, but also more proximal, before any typical clinical or electrophysiological criteria of polyneuropathy are met. Moreover,

sural/dorsal sural SNAP amplitude ratio $> 3,51$, may be a neurophysiological sign of early diagnosis of typical diabetic polyneuropathy. In conclusion, nerve conduction study of both sural and dorsal sural nerve and calculation of sural/dorsal sural SNAP amplitude ratio seem to be worth in early stage of diabetes.

Περίληψη

Εισαγωγή: οι μελέτες νευρικής αγωγιμότητας του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου αποτελούν μία ευαίσθητη μέθοδο πρώιμης διάγνωσης των περιφερικών συμμετρικών μηκοεξαρτώμενων πολυνευροπαθειών. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η συχνότερη αιτία περιφερικής πολυνευροπάθειας παγκοσμίως. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας μέσω του λόγου του ύψους των σύνθετων αισθητικών δυναμικών (ΣΑΔΕ) του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου, όταν ακόμα δεν πληρούνται τα καθιερωμένα νευροφυσιολογικά και κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας.

Μεθοδολογία – Υλικό: διενεργήθηκε μία συγκριτική νευροφυσιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Συγκρίθηκε το ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου και ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου και ο λόγος αυτών, όπως επίσης η αισθητική ταχύτητα αγωγής (ΑΤΑ) αυτών, σε 25 υγιείς και 25 διαβητικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν παρουσίαζαν τα απαραίτητα κλινικά και νευροφυσιολογικά ευρήματα της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα GraphPad Prism 9.3.0.

Αποτελέσματα: στην ομάδα των υγιών, το μέσο ύψος του ΣΑΔΕ και η μέση ΑΤΑ του γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν $17,3 \pm 5,73 \mu V$ (εύρος 11,1-38,8 μV) και $48,2 \pm 2,65 m/s$ (εύρος 42,9-52,8 m/s) αντίστοιχα, το μέσο ύψος του ΣΑΔΕ και η μέση ΑΤΑ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου $7,64 \pm 3,30 \mu V$ (εύρος 3,8-20,2 μV) και $40,4 \pm 2,84 m/s$ (εύρος 34,7-46,7 m/s) αντίστοιχα, ο μέσος λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου $2,39 \pm 0,54$ (εύρος 1,58-3,51). Στην ομάδα των διαβητικών ασθενών, το ύψος του ΣΑΔΕ και η ΑΤΑ του γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν $14,3 \pm 3,66 \mu V$ (εύρος 10,2-26,3 μV) και $47,1 \pm 2,64 m/s$ (εύρος 41-51,7 m/s) αντίστοιχα, το ύψος του ΣΑΔΕ και η ΑΤΑ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου $5,9 \pm 2,25 \mu V$ (εύρος 1,7-10,5 μV) και $38,8 \pm 4,02 m/s$ (εύρος 28,7-47,4 m/s) αντίστοιχα, ο μέσος λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου $2,76 \pm 1,23$ (εύρος 1,30-6,18). Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση του μέσου ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου ($p=0,0109$) και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου ($p=0,0263$) στην ομάδα των διαβητικών ασθενών, όχι όμως και του μέσου λόγου ή της μέσης ΑΤΑ των δύο νεύρων. 20% των διαβητικών είχαν λόγο ύψους

ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου $> 3,51$, της μέγιστης, δηλαδή, τιμής του στους υγιείς.

Συμπεράσματα: Δεν αποδείχθηκε άμεσα η χρησιμότητα του λόγου του ύψους των ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στη πρόωμη διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας. Ωστόσο φάνηκε ότι σε διαβητικούς ασθενείς η παθολογική διαδικασία είναι δυνατόν να έχει ήδη επηρεάσει το γαστροκνημιαίο νεύρο, όχι μόνο στο περιφερικό του τμήμα, το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο, αλλά και κεντρικότερα πριν την εμφάνιση οποιουδήποτε τυπικού κλινικού ή ηλεκτροφυσιολογικού κριτηρίου πολυνευροπάθειας. Επίσης, ο λόγος ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου $> 3,51$ μπορεί ενδεχομένως να αποτελέσει μία νευροφυσιολογική ένδειξη πολύ πρώιμης διάγνωσης τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας. Σε τελική ανάλυση φαίνεται να αξίζει, λοιπόν, να εξετάζεται νευροφυσιολογικά το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο μαζί με το γαστροκνημιαίο νεύρο και να υπολογίζεται ο λόγος των ΣΑΔΕ σε πρώιμο στάδιο του διαβήτη.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	8
Αιτιολογική ταξινόμηση του διαβήτη	8
Διάγνωση διαβήτη και προδιαβήτη	11
Επιδημιολογία του διαβήτη.....	11
Επιπλοκές του διαβήτη	12
Διαβητική νευροπάθεια	12
Ταξινόμηση της διαβητικής νευροπάθειας	13
Τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια	14
Παθοφυσιολογία της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας	16
Διάγνωση της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας	20
2. Υλικό – Μέθοδος	22
Επιλογή ασθενών – μαρτύρων	22
Τεχνική καταγραφής του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου ..	24
3. Αποτελέσματα.....	25
4. Συζήτηση	31
5. Συμπεράσματα	40
6. Βιβλιογραφία	41

1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία χρόνια σοβαρή νόσος, η οποία προσβάλλει ολοένα και περισσότερους ανθρώπους και αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Περιλαμβάνει μια ομάδα διαταραχών του μεταβολισμού, που έχουν ως κοινό τους χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία προκύπτει λόγω διαταραχής είτε στην έκκριση της ινσουλίνης, είτε στη δράση της ινσουλίνης είτε και των δύο¹. Σε αυτήν μπορεί να οδηγήσουν ποικίλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, καθώς και ο τρόπος ζωής ή συνηθέστερα ο συνδυασμός αυτών. Ανάλογα με την αιτιολογία αναγνωρίζονται διάφοροι τύποι σακχαρώδη διαβήτη. Αν ο σακχαρώδης διαβήτης παραμείνει αδιάγνωστος και αθεράπευτος μπορεί να προκαλέσει από σοβαρές χρόνιες επιπλοκές, όπως νεφρική ανεπάρκεια, νευροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια μέχρι οξείες, απειλητικές για τη ζωή, καταστάσεις, όπως η διαβητική κετοξέωση. Αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Αιτιολογική ταξινόμηση του διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να ταξινομηθεί αιτιολογικά στις εξής βασικές κατηγορίες²:

- Διαβήτης τύπου I (εξαιτίας αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων, συνήθως οδηγεί σε πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένου και του λανθάνοντος αυτοάνοσου διαβήτη των ενηλίκων).
- Διαβήτης τύπου II (εξαιτίας προοδευτικής απώλειας επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης συχνά στα πλαίσια αντίστασης στην ινσουλίνη).
- Ειδικοί τύποι διαβήτη εξαιτίας άλλων αιτιών π.χ μονογονιδιακά σύνδρομα διαβήτη (όπως ο νεογνικός διαβήτης και ο νεανικός διαβήτης αρχόμενος κατά την ενήλικη ζωή), οι νόσοι της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (όπως η κυστική ίνωση και η παγκρεατίτιδα) και ο επαγόμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες διαβήτης (όπως με χρήση γλυκοκορτικοειδών, στη θεραπεία του HIV/AIDS ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων).
- Διαβήτης κύησης (διαβήτης που διαγνώστηκε στο δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και δεν ήταν σαφώς εμφανής πριν από την κύηση)

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη εντάσσεται στις δύο πρώτες κατηγορίες¹. Ο διαβήτης τύπου I αποτελεί το 5-10% του συνόλου των ασθενών με διαβήτη, είναι όμως ο κυριότερος τύπος διαβήτη στα παιδιά και τους εφήβους (80-90%)^{3,4}. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος με αποτέλεσμα στο τέλος την απόλυτη αδυναμία του οργανισμού να παράγει ινσουλίνη. Η εξέλιξη αυτή σε άλλους μπορεί να είναι ραγδαία και σε άλλους τόσο βραδεία ώστε η νόσος να εμφανιστεί μετά την ενηλικίωση ακόμα και σε προχωρημένη ηλικία¹. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ανιχνεύονται, μήνες ακόμα και χρόνια πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, διάφορα αυτοαντισώματα, όπως έναντι των νησιδιακών κυττάρων, της ινσουλίνης, της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GAD65), της φωσφατάσης της τυροσίνης IA-2 και IA-2β και του μεταφορέα ψευδαργύρου (ZnT8). Γι' αυτό ο διαβήτης τύπου I θεωρείται σε γενικές γραμμές αυτοάνοσο νόσημα, εκτός λίγων περιπτώσεων, ατόμων αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής κυρίως, τα οποία δεν εμφανίζουν ανοσολογικούς δείκτες ενδεικτικούς αυτοάνοσου μηχανισμού, αναπτύσσουν ωστόσο ανεπάρκεια ινσουλίνης⁵.

Ο διαβήτης τύπου II είναι ο συχνότερος τύπος, αποτελεί το 90-95% του συνόλου των ασθενών με διαβήτη¹. Συνοδεύεται τις περισσότερες φορές από παχυσαρκία. Χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη, που συνεπάγεται μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να δράσει αποτελεσματικά στους περιφερικούς ιστούς-στόχους, προάγοντας την πρόσληψη γλυκόζης στους σκελετικούς μυς και το λιπώδη ιστό, τη σύνθεση γλυκογόνου στο ήπαρ, και την προοδευτικά μειούμενη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, λόγω δυσλειτουργίας τους. Απαραίτητη προϋπόθεση για να προκύψει ο διαβήτης τύπου II είναι η συνύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη και ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης⁵. Δεν είναι όμως ακριβώς σίγουρο τι από τα δύο συμβαίνει πρώτο⁶. Η αντίσταση πάντως των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη απαιτεί όλο και μεγαλύτερα ποσά ινσουλίνης, τα οποία επιτυγχάνονται όσο αυξάνει αντισταθμιστικά η παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Σε αυτό το στάδιο η γλυκόζη πλάσματος κυμαίνεται ακόμα εντός φυσιολογικών ορίων. Καθώς όμως η κατάσταση εξελίσσεται δυσλειτουργούν τα β-κύτταρα του παγκρέατος, εκκρίνοντας όλο και μικρότερη ποσότητα ινσουλίνης, η οποία σε συνδυασμό με αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, λόγω της αντίστασης της ινσουλίνης στο ήπαρ, οδηγεί τελικά σε κλινικό διαβήτη με υπεργλυκαιμία νηστείας. Παρόλο που οι λόγοι που ευθύνονται για την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσλειτουργία στην παραγωγή της δεν είναι σαφείς, το

σίγουρο είναι ότι αυτοάνοσης αιτιολογίας καταστροφή των β-κυττάρων, όπως στον τύπου I διαβήτη, ή άλλα αίτια, όπως στους ειδικούς τύπους διαβήτη, δεν υφίστανται¹.

Ο διαβήτης κύησης ορίζεται ως η μειωμένη ανοχή γλυκόζης που διαπιστώνεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι ο τρίτος σε συχνότητα τύπος διαβήτη. Εμφανίζεται περίπου στο 7% των κυήσεων και στις περισσότερες των περιπτώσεων παύει να υπάρχει μετά τον τοκετό. Αυξάνει ωστόσο τον κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της κύησης και στον τοκετό και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη τύπου II στις μητέρες και πιθανώς στα τέκνα τους στο μέλλον^{1,2,7}

Στους ειδικούς τύπους διαβήτη υπάγονται όλοι όσοι δεν μπορούν να ταξινομηθούν στις προηγούμενες κατηγορίες. Δεν είναι συχνοί και μπορεί να οφείλονται σε γενετικές διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων, όπως στο νεογνικό διαβήτη και τον αρχόμενο κατά την ενήλικη ζωή νεανικό διαβήτη (MODY) ή σε γενετικές διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης, όπως ο λεπρεχωνισμός και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall (παιδιατρικά σύνδρομα), σε νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, όπως παγκρεατίτιδα, παγκρεατεκτομή, νεοπλασίες, κυστική ίνωση, αιμοχρωμάτωση, ινολιθιασική παγκρεατοπάθεια κ.α, σε ενδοκρινοπάθειες, στις οποίες παράγονται ορμόνες (π.χ. αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη, γλυκαγόνη, επινεφρίνη) που ανταγωνίζονται την ινσουλίνη όπως σε μεγαλακρία, σύνδρομο Cushing, γλυκαγόνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα κ.α, σε φάρμακα ή χημικούς ουσίες, όπως vacor (ποντικοφάρμακο), πενταμιδίνη, γλυκοκορτικοειδή, α-ιντερφερόνη, νικοτινικό οξύ, θυρεοειδικές ορμόνες, β αδρενεργικοί αγωνιστές, θειαζίδες κ.α, σε λοιμώξεις από ιούς, όπως ιός ερυθράς (συγγενής ερυθρά), μεγαλοκυτταροϊός, ιός coxsackie B, ιός παρωτίτιδας, αδενοϊός, σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το σύνδρομο δύσκαμπτου ανθρώπου (Stiff man syndrome) και σε άλλα γενετικά σύνδρομα, όπως σύνδρομο Down, σύνδρομο Turner, χορεία Huntigton, μυοτονική δυστροφία κ.α¹.

Πέρα των ανωτέρων κατηγοριών του διαβήτη, υπάρχει ακόμα μία, στην οποία εντάσσονται άνθρωποι που ναι μεν δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη, αλλά τα επίπεδα γλυκόζης αίματός τους είναι αρκετά υψηλά ώστε να θεωρηθούν φυσιολογικά και επίσης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου II αλλά και καρδιαγγειακή νόσο στο μέλλον^{1,2,3}. Ο όρος που χρησιμοποιείται για αυτή την κατηγορία είναι προδιαβήτης και συνδέεται με μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία με υψηλή τιμή τριγλυκεριδίων και/ή χαμηλή τιμή HDL χοληστερόλης και υπέρταση⁷.

Διάγνωση διαβήτη και προδιαβήτη

Η διάγνωση του διαβήτη και του προδιαβήτη μπορεί να γίνει μετρώντας τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος ή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Η μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος γίνεται είτε μετά από νηστεία 8 ωρών, είτε 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 gr κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη, είτε τυχαία. Έτσι η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τίθεται όταν $HbA1c \geq 6,5\%$ ή τιμή γλυκόζης νηστείας πλάσματος ≥ 126 mg/dl μετά από νηστεία 8 ωρών ή τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη ή τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας. Τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται η τιμή οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου ανεξάρτητα από την ώρα που παρήλθε από τη λήψη τροφής. Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι η πολουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους. Η διάγνωση του προδιαβήτη τίθεται όταν $HbA1c$ 5,7% - 6,4% ή τιμή γλυκόζης νηστείας πλάσματος 100 - 125 mg/dl μετά από νηστεία 8 ωρών ή τιμή γλυκόζης πλάσματος 140 - 199 mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη².

Επιδημιολογία του διαβήτη

Ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως. Από το 1980 μέχρι το 2014 ο αριθμός των ανθρώπων με διαβήτη αυξήθηκε από 108 σε 422 εκατομμύρια⁸. Ο παγκόσμιος επιπολασμός για το 2019 έχει εκτιμηθεί στο 9,3% (463 εκατομμύρια) και μέχρι το 2030 αναμένεται να φτάσει το 10,2% (578 εκατομμύρια). Επίσης από το 2019 ο διαβήτης είναι η 9η συχνότερη αιτία θανάτου³. Οι αυξήσεις αυτές αφορούν τόσο τις χώρες με ψηλό εισόδημα όσο και αυτές με μεσαίο ή χαμηλό εισόδημα. Μάλιστα η αύξηση είναι πιο ραγδαία στις τελευταίες καθώς οι άνθρωποι σε αυτές υιοθετούν ταχέως τον σύγχρονο δυτικό τρόπο ζωής⁷. Η επίπτωση αυξάνεται, όπως θα περιμέναμε, στο διαβήτη τύπου II αλλά το ίδιο συμβαίνει και στον τύπου I¹⁰. Ένας στους δύο ανθρώπους ζει με διαβήτη χωρίς να το ξέρει⁹. Δεν είναι τυχαίο λοιπόν που αποκαλείται ο διαβήτης επιδημία του αιώνα⁵.

Επιπλοκές του διαβήτη

Αν και ο διαβήτης θεωρείται ένα μεταβολικό νόσημα και κατατάσσεται στις παθήσεις του ενδοκρινολογικού συστήματος, μπορεί να επηρεάσει πολλά όργανα του σώματος και να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές. Οι επιπλοκές του διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Στις

οξείες περιλαμβάνονται η διαβητική κετοξέωση, η οποία είναι πιο κοινή στο διαβήτη τύπου I, η υπεργλυκαιμική υπεροσμωτική κατάσταση, η οποία σχετίζεται συνηθέστερα με διαβήτη τύπου II, και η υπογλυκαιμία, η οποία είναι ουσιαστικά απότοκος της θεραπείας του διαβήτη¹¹. Οι χρόνιες επιπλοκές εμφανίζονται ανεξάρτητα του τύπου του διαβήτη, εν τούτοις, επειδή ο διαβήτης τύπου II παρουσιάζει συχνά μακρά περίοδο ασυμπτωματικής υπεργλυκαιμίας, πολλοί ασθενείς με διαβήτη τύπου II έχουν ήδη χρόνιες επιπλοκές κατά το χρόνο της διάγνωσης¹². Σε αντίθεση, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου I εμφανίζουν χρόνιες επιπλοκές συνήθως αργότερα στην πορεία της νόσου. Γενικά οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη μπορούν να ταξινομηθούν σε αγγειακές και μη αγγειακές επιπλοκές. Οι αγγειακές επιπλοκές, ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων που προσβάλλονται, υποδιαιρούνται σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές. Στις μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνονται η νευροπάθεια, η νεφροπάθεια και η αμφιβληστροειδοπάθεια ενώ στις μακροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνονται η καρδιαγγειακή νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αγγειακή νόσος. Μη αγγειακές επιπλοκές είναι η ευπάθεια σε λοιμώξεις, διάφορες δερματοπάθειες, επιπλοκές από τα δόντια κ.α¹³.

Διαβητική νευροπάθεια

Η συνηθέστερη χρόνια επιπλοκή και στους δύο βασικούς τύπους διαβήτη, I και II, είναι η διαβητική νευροπάθεια, η οποία σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. 50% περίπου του συνόλου των ασθενών με διαβήτη, ανεξαρτήτως τύπου, εμφανίζει κάποια στιγμή στην πορεία της νόσου διαβητική νευροπάθεια¹⁴. Επίσης περίπου 7,5%, παρουσιάζει νευροπάθεια ήδη από τη στιγμή της πρωτοδιάγνωσης του διαβήτη. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας είναι πρώτα απ' όλα η υπεργλυκαιμία και ακολουθούν η διάρκεια της νόσου, η ηλικία, η υπέρταση, το κάπνισμα, τα αυξημένα τριγλυκερίδια, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος, η κατανάλωση αλκοόλ και το μεγάλο ύψος, οι περισσότεροι από τους οποίους μπορούν να ρυθμιστούν με στενή παρακολούθηση του διαβήτη, αλλαγές στον τρόπο ζωής, δίαιτα, άσκηση και φαρμακευτική αγωγή^{15,16}. Δυστυχώς, καθώς δεν υπάρχουν θεραπείες για τη διαβητική νευροπάθεια, είναι αναγκαίο αυτές οι παρεμβάσεις να πραγματοποιούνται όσο το δυνατόν νωρίτερα, πριν την ανάπτυξη νευροπάθειας ή τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια.

Ταξινόμηση της διαβητικής νευροπάθειας

Η διαβητική νευροπάθεια δεν είναι μία ενιαία νοσολογική οντότητα αλλά παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις, τον τύπο νευρικής προσβολής, την πορεία και τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς¹⁷. Γι' αυτό το λόγο είναι αρκετά δυσχερής η ταξινόμηση των διαφόρων τύπων διαβητικής πολυνευροπάθειας. Μία από τις πρώτες ταξινομήσεις που προτάθηκαν είναι η εξής:

Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας¹⁸

- **Υπεργλυκαιμική νευροπάθεια**
- **Συμμετρική πολυνευροπάθεια**
 - 1) Αισθητική/αυτόνομη πολυνευροπάθεια
 - 2) Οξεία επώδυνη διαβητική νευροπάθεια
- **Εστιακή και πολυεστιακή πολυνευροπάθεια**
 - 1) Κρανιακή νευροπάθεια
 - 2) Θωρακο-κοιλιακή νευροπάθεια
 - 3) Εστιακή νευροπάθεια των άκρων
 - 4) Διαβητική μυατροφία
- **Μικτές μορφές**

Έκτοτε εμφανίστηκαν πολλές ακόμα ταξινομήσεις νέες ή τροποποιήσεις της προηγούμενης. Μία από τις πλέον πρόσφατες και λεπτομερείς αποτελεί αυτή που εξέδωσε η Αμερικάνικη Διαβητολογική Ένωση:

Ταξινόμηση διαβητικών νευροπαθειών¹⁹

☐ **Διαβητικές νευροπάθειες**

A Διάχυτη νευροπάθεια

1. Περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια
 - Πρωτοπαθής small-fiber νευροπάθεια
 - Πρωτοπαθής large-fiber νευροπάθεια
 - Μικτή small-and large-fiber νευροπάθεια (η πιο κοινή)
2. Αυτόνομη
 - Καρδιαγγειακή
 - Γαστρεντερική
 - Ουρογεννητική

- *Ιδρωκινητική δυσλειτουργία (Sudomotor dysfunction)*
- *Άγνοια υπογλυκαιμίας*
- *Παθολογική λειτουργία κόρης*

B Μονονευροπάθεια (άτυπες μορφές)

- *Μεμονωμένη κρανιακή ή περιφερική νευροπάθεια*
- *Πολλαπλή μονονευρίτιδα*

C Ριζοπάθεια ή πολυριζοπάθεια (άτυπες μορφές)

- *Ριζοπλεξονευροπάθεια*
- *Θωρακική ριζοπάθεια*

☐ **Μη διαβητικές νευροπάθειες κοινές στο διαβήτη**

Συμπιεστικές νευροπάθειες

Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP)

Ριζοπλεξονευροπάθεια

Οξείες επώδυνες small-fiber νευροπάθειες (επαγόμενες από τη θεραπεία)

Τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια

Από όλους αυτούς τους τύπους διαβητικής νευροπάθειας η πιο κοινή, περίπου το 75% του συνόλου, είναι η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια (DSPN), η οποία για αυτόν ακριβώς το λόγο χαρακτηρίζεται ως η τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια¹⁹. Αυτή είναι και η συχνότερη μορφή πολυνευροπάθειας παγκοσμίως. Ο διαβήτης εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 18–49% όλων των περιπτώσεων πολυνευροπάθειας²⁰. Πρόκειται για μία χρόνια συμμετρική πολυνευροπάθεια, στην οποία προσβάλλονται είτε οι λεπτές αμύελες ή εμμύελες είτε οι παχιές είτε συνηθέστερα και οι δύο τύποι νευρικών ινών αρχικώς στα περιφερικότερα τμήματα των μακρύτερων σε μήκος αισθητικών κυρίως νεύρων αλλά και κινητικών. Παρουσιάζει βραδεία έναρξη και σταθερά προοδευτική ανιούσα πορεία. Συχνά συνυπάρχει με προσβολή και των νευρικών ινών του αυτόνομου νευρικού συστήματος²¹.

Έως και το 50% των ασθενών με τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια μπορεί να είναι, τουλάχιστον στα πρώτα στάδια της νόσου ασυμπτωματικοί, με αποτέλεσμα συχνά να περνάει απαρατήρητη από τους ασθενείς, διατρέχοντας έτσι κίνδυνο ανεπίγνωστου τραυματισμού των άκρων ποδών¹⁹. Τα πρώτα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι τα αυτόματα θετικά συμπτώματα, όπως παραισθησίες και δυσαισθησίες στην περιφέρεια των δακτύλων του άκρων ποδών. Οι παραισθησίες περιγράφονται ως αιμωδίες, μυρμηγκιάσματα ή τσιμπήματα

και οι δυσαισθησίες ως κάψιμο, βελονιές. Επίσης αναπτύσσεται υπεραλγησία, αυξημένη δηλαδή ευαισθησία σε ελαφρώς επώδυνα ερεθίσματα, και αλλοδυνία, πόνος δηλαδή σε ένα ανώδυνο ερέθισμα. Παράλληλα μπορεί να προκληθεί αναισθησία, οπότε παρατηρείται το παράδοξο φαινόμενο του “επώδυνου-ανώδυνου ποδιού”, το οποίο χαρακτηρίζεται από σοβαρή αναισθησία και ταυτοχρόνως έντονα νευροπαθητικά συμπτώματα. Η ένταση του πόνου χαρακτηριστικά επιδεινώνεται το βράδυ, συχνά προκαλώντας αυπνία στους ασθενείς²². Ο διαβητικός νευροπαθητικός πόνος είναι ένα μείζων πρόβλημα καθώς επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Εμφανίζεται στο 10-26% των διαβητικών ασθενών και στο 25% των ασθενών με διαβητική πολυνευροπάθεια είναι αυτός τελικά που τους οδηγεί σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας^{19,23}. Στην πορεία της πολυνευροπάθειας τα συμπτώματα μπορεί να επεκταθούν κεντρικότερα στις κνήμες και στα δάκτυλα των άκρων χειρών και σε προχωρημένες καταστάσεις στις άκρες χείρες αφού πρώτα η απώλεια αισθητικότητας στα κάτω άκρα έχει φτάσει στο μέσον του μηρού²⁴. Άλλα συμπτώματα που ενδέχεται να εμφανιστούν είναι ήπια μυϊκή αδυναμία των μικρών μυών του άκρου πόδα, αστάθεια και πτώσεις. Η διαβητική πολυνευροπάθεια είναι από τους κυριότερους παράγοντες που οδηγούν σε πτώσεις τους διαβητικούς ασθενείς¹⁹.

Τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν μείωση ή απώλεια της επιπολής και της εν τω βάθει αισθητικότητας και μείωση ή κατάργηση των αχίλλειων αντανακλαστικών. Στα δύο τρίτα των περιπτώσεων καταργούνται όψιμα εκτός των αχίλλειων και τα επιγονάτια αντανακλαστικά, ενώ σπάνια, σε λιγότερο από το ένα τέταρτο των ασθενών με διαβητική πολυνευροπάθεια, μπορεί η κατάργηση των αντανακλάσεων να επεκταθεί και στα άνω άκρα²⁴.

Καθώς ουσιαστική θεραπεία για τη διαβητική πολυνευροπάθεια δεν υπάρχει, η αντιμετώπιση στοχεύει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, την αποτροπή ή επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και την αποτροπή τραυματισμών που μπορεί να οδηγήσουν σε εξελκώσεις, μολύνσεις, νευροαρθροπάθεια Charcot και ενδεχόμενο ακρωτηριασμό. Αν ληφθεί επίσης υπόψη ότι η διαβητική νευροπάθεια είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης ελκών στα κάτω άκρα, αυξάνοντας τον κίνδυνο εξέλκωσης επτά φορές, ότι το 85% των μη τραυματικής αιτιολογίας ακρωτηριασμών οφείλεται σε έλκος άκρου ποδός και, το κυριότερο, ότι η διαβητική πολυνευροπάθεια, το έλκος άκρου ποδός και ο ακρωτηριασμός είναι ανεξάρτητοι παράγοντες αύξησης της θνησιμότητας, συμπεραίνεται πόσο καθοριστικής σημασίας είναι η έγκαιρη διάγνωση της νόσου ώστε, η παροχή εκπαίδευσης και κατάλληλης

φροντίδας των ποδιών στους ασθενείς να οδηγήσει σε μειωμένη συχνότητα διαβητικών ελκών και κατά συνέπεια ακρωτηριασμών και στην τελική σε μείωση της θνησιμότητας²⁵.

Παθοφυσιολογία της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας

Η παθοφυσιολογία της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας είναι αρκετά περίπλοκη και όχι απόλυτα κατανοητή. Πολλές κλινικές και προκλινικές μελέτες έχουν αναγνωρίσει διάφορους μηχανισμούς που πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου, ωστόσο το πώς ακριβώς ο διαβήτης προσβάλλει τα νεύρα παραμένει συζητήσιμο²⁶.

Είναι γνωστό ότι στο διαβήτη προσβάλλονται πρωτίστως οι αισθητικοί και δευτερευόντως οι κινητικοί νευρώνες και από τις νευρικές αισθητικές ίνες πρωτίστως οι λεπτές αμύελες C νευρικές ίνες και στη συνέχεια οι εμμύελες. Μία εξήγηση γι' αυτό ίσως είναι οι ανατομικές διαφορές τους. Τα κυτταρικά σώματα των κινητικών νευρώνων βρίσκονται στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού προστατευόμενα από τον αιματοεγκεφαλονωτιαίο φραγμό σε αντίθεση με τα κυτταρικά σώματα των αισθητικών νευρώνων, τα οποία βρίσκονται έξωθεν του αιματοεγκεφαλονωτιαίου φραγμού, στα νωτιαία γάγγλια, συνεπώς είναι περισσότερο ευάλωτα σε οποιαδήποτε μεταβολικό ή υποξικό στρεσογόνο παράγοντα²⁷. Επίσης στις εμμύελες νευρικές ίνες κάθε κύτταρο Schwann περιβάλλει ένα μονάχα τμήμα του νευράξονα, γύρω από τον οποίο σχηματίζει με τη μεμβράνη του το έλυτρο της μυελίνης, ενώ στις αμύελες νευρικές ίνες κάθε κύτταρο Schwann περιβάλλει πολλούς νευράξονες χωρίς μάλιστα να σχηματίζει έλυτρο μυελίνης. Τα κύτταρα Schwann όμως δεν είναι απλά παθητικοί μονωτές που αυξάνουν τη ταχύτητα αγωγής των νευραξόνων, αλλά σχετίζονται ενεργά με το νευρικό κύτταρο προστατεύοντας το και συμμετέχοντας στη διατροφή του²⁸. Συνεπώς οι αμύελες ίνες, λόγω της ιδιομορφίας που αναφέραμε, χάνουν ίσως ένα βαθμό της υποστήριξης που παρέχεται από τα κύτταρα Schwann στις εμμύελες ίνες με αποτέλεσμα να κινδυνεύουν περισσότερο από μεταβολικές διαταραχές, όπως ο διαβήτης²⁷.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η διαβητική πολυνευροπάθεια εξελίσσεται από την περιφέρεια προς το κέντρο, από τα τελικά άκρα των μεγαλύτερων σε μήκος αισθητικών νευρώνων, και ότι τελικά προσβάλλεται το σύνολο του περιφερικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου τις αμύελες και εμμύελες νευρικές ίνες, τα κυτταρικά σώματα, τα κύτταρα Schwann και τα αγγεία των νευρών. Παρά ταύτα δεν έχει ξεκαθαριστεί αν η βλάβη πρωτοξεκινά από τους νευράξονες και τα κύτταρα Schwann ή αντίθετα από το

κυτταρικό σώμα, το οποίο υποστηρίζει δομικά και λειτουργικά τους νευράξονες²⁶. Όπως και να έχει, είναι αποδεκτό ότι ποικίλοι παράγοντες συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της νόσου, μεταβολικοί και αγγειακοί, ο βασικότερος εκ των οποίων είναι η υπεργλυκαιμία. Άλλοι παράγοντες είναι η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η διαταραχή της νευροτροφικής υποστήριξης και της σηματοδότησης της ινσουλίνης και η μικροαγγειοπάθεια. Όλοι αυτοί επάγουν οξειδωτικό στρες, δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και φλεγμονή, προξενώντας κατ' αυτόν τον τρόπο κυτταρική δυσλειτουργία και τελικά θάνατο²².

Υπεργλυκαιμία και δυσλιπιδαιμία: στα κύτταρα Schwann, στους νευράξονες και στο κυτταρικό σώμα, τόσο η γλυκόζη, η οποία στα νευρικά κύτταρα εισέρχεται χωρίς να είναι αναγκαία η παρουσία ινσουλίνης, όσο και τα λιπαρά οξέα μεταβολίζονται φυσιολογικά μέσω γλυκόλυσης και β-οξείδωσης αντίστοιχα σε μόρια ακετυλο-CoA, τα οποία στη συνέχεια εισέρχονται στον κύκλο του κιτρικού οξέος στα μιτοχόνδρια παράγοντας NADH and FADH₂. Τα δύο αυτά μόρια μεταφέρουν ηλεκτρόνια στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου και από τη μεταφορά τους εκλύεται ενέργεια, η οποία χρησιμοποιείται για την οξειδωτική φωσφορυλίωση του ADP σε ATP. Παραπροϊόν της διαδικασίας αυτής είναι η παραγωγή χαμηλών επιπέδων δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) που εξουδετερώνονται εύκολα από κυτταρικά αντιοξειδωτικά, όπως η γλουταθειόνη, η καταλάση και η δισμουτάση του υπεροξειδίου²⁹. Σε καταστάσεις όμως όπως ο διαβήτης, λόγω υπερφόρτωσης της μιτοχονδριακής αλυσίδας ηλεκτρονίων, η οξειδωτική φωσφορυλίωση δεν επιτυγχάνεται με συνέπεια την απώλεια ATP και την παραγωγή αυξημένων επιπέδων δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), τα οποία τώρα δεν μπορούν να εξουδετερωθούν από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου. Έτσι προκαλείται οξειδωτικό στρες, το οποίο επηρεάζει δυσμενώς τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και βλάπτει στο σύνολο και τα κύτταρα Schwann και τους νευρώνες.

Η συχνότητα της δυσλιπιδαιμίας είναι υψηλή στους ασθενείς με διαβήτη τύπου II. Τα λιπαρά οξέα μακριάς αλυσίδας, που μεταφέρονται στα κύτταρα Schwann, αφού μεταβολιστούν σε ακετυλο-CoA, αδυνατούν να μεταφερθούν στο κύκλο του κιτρικού οξέος λόγω κορεσμού του συστήματος μεταφοράς με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε ακυλοκαρνιτίνες. Η συσσώρευση όμως ακυλοκαρνιτινών είναι τοξική και για τα κύτταρα Schwann και για τους νευρώνες. Οι συσσωρευμένες ακυλοκαρνιτίνες απελευθερώνονται από τα κύτταρα Schwann και επάγουν αξονική εκφύλιση³⁰.

Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού σε ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια σχετίζονται με μείωση της πυκνότητας των εμύελων νευρικών ινών³¹. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν άμεση βλάβη *in vitro* στα κύτταρα Schwann μέσω οξειδωτικού στρες, δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων και στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, ειδικά σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας³². Επίσης σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες βλάπτουν τα νωτιαία γάγγλια και τα ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα^{33,34}. Ομοίως η οξείδωση της χοληστερόλης σε οξυστερόλη είναι νευροτοξική³⁵.

Η περισσότερο μελετημένη μεταβολική οδός στη διαβητική πολυνευροπάθεια είναι η οδός της πολυόλης, μέσω της οποίας η γλυκόζη μετατρέπεται σε σορβιτόλη και η σορβιτόλη σε φρουκτόζη²². Αυξημένη ροή δια μέσου αυτής της οδού, οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και δυσλειτουργία της αντλίας Na⁺/K⁺ με αποτέλεσμα διαταραχή της νευρικής αγωγιμότητας. Βλάβη της αντλίας Na⁺/K⁺ αλλά και της νευραγγειακής αιματικής ροής προκαλεί και η υπέρμετρη ενεργοποίηση της οδού της πρωτεϊνικής κινάσης (PKC), εξαιτίας του αυξημένου μεταβολισμού της διακυλογλυκερόλης. Αυξημένη ροή δια μέσου της οδού της εξοζαμίνης αυξάνει την παραγωγή διφωσφορικής ουριδίνης N-ακετυλογλυκοζαμίνης (UDP-GlcNAc) και οδηγεί σε αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης και της λειτουργίας πρωτεϊνών προκαλώντας τελικά αγγειακή δυσλειτουργία, φλεγμονή και οξειδωτικό στρες²².

Άλλη συνέπεια της υπεργλυκαιμίας είναι η αυξημένη παραγωγή των τελικών προϊόντων της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) λόγω μη αναστρέψιμων μη ενζυματικών αντιδράσεων σε πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα. Τα AGEs προκαλούν μόνιμες δομικές και λειτουργικές αλλαγές σε ολόκληρο το περιφερικό νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου τους νευράξονες, τα κύτταρα Schwann, την εξωκυττάρια ουσία, τα μικροαγγεία των νεύρων²². Επίσης η εξωκυττάρια σύνδεση των AGEs με τους υποδοχείς τους (RAGE), που εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα Schwann, πυροδοτεί την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μονοπατιών σηματοδότησης, που οδηγούν σε φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και αποδόμηση DNA, καταλήγοντας τελικά σε αγγειακή δυσλειτουργία και διαταραχή της νευρικής αγωγιμότητας³⁶.

Διαταραχή της σηματοδότησης της ινσουλίνης: ενώ η ινσουλίνη δεν παίζει ρόλο στην είσοδο της γλυκόζης στους νευρώνες, όπως κάνει σε άλλα κύτταρα, ενισχύει την ωρίμανση και την επιβίωση των νευρώνων. Όπως έχει αποδειχθεί από πειράματα, η ινσουλίνη δρα ως αυξητικός παράγοντας στους νευρώνες συμβάλλοντας στην ανάπτυξη του νευράξονα³⁷.

Επίσης στα κυτταρικά σώματα των αισθητικών νευρώνων στα νωτιαία γάγγλια αλλά και στους νευράξονες, ειδικά στους κόμβους του Ranvier, έχουν εντοπιστεί υποδοχείς ινσουλίνης³⁸. Συνεπώς στο διαβήτη εξαιτίας μερικής ή πλήρους ανεπάρκειας ινσουλίνης χάνεται συν τοις άλλοις η νευροτροφική συμβολή της ινσουλίνης. Γι' αυτό η αναπλήρωση εξωγενώς της ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I βελτιώνει τη πολυνευροπάθεια. Αντιθέτως, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης με ινσουλίνη δεν έχει ουσιαστική επίδραση στην πολυνευροπάθεια καθώς έχει αναπτυχθεί στους νευρώνες, όπως και στα κύτταρα του μυϊκού και λιπώδους ιστού, αντίσταση στην ινσουλίνη³⁹. Η αντίσταση στην ινσουλίνη των νευρώνων έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της 3-κινάσης της φωσφατιδιολινοσιτόλης (PI3K/Akt), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και οξειδωτικό στρες και να προάγει περαιτέρω την ανάπτυξη της πολυνευροπάθειας⁴⁰.

Μικροαγγειοπάθεια: είναι γενικώς αποδεκτό ότι η νευρική αιματική ροή μειώνεται στο διαβήτη. Ο βασικός λόγος γι' αυτό είναι ότι ο διαβήτης προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων των νεύρων, όπως συμβαίνει γενικά στα αγγεία⁴¹. Η δυσλειτουργία αυτή αντανακλά μείωση της επίδρασης των βασικών αγγειοδιασταλτικών μορίων, του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και του ενδοθηλιακού υπερπολωτικού παράγοντα (EDHF), και παράλληλα αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσταλτικών μορίων, όπως της ενδοθηλίνης-1 (ET-1) και της αγγειοτενσίνης-II, και διαταραγμένη ρύθμιση της φλεγμονής, της θρόμβωσης και της ανάπτυξης των κυττάρων του ενδοθηλίου⁴². Η μικροαγγειοπάθεια των αγγείων των νεύρων είναι ένα πρώιμο εύρημα στους ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια και σχετίζεται με κλινικές, νευροφυσιολογικές και μορφολογικές αλλαγές⁴³. Μελέτη έδειξε ότι σε ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια αυξάνεται η αισθητική ταχύτητα αγωγής του γαστροκνημιαίου νεύρου με άμεση θέρμανση αλλά όχι μετά από άσκηση ενώ σε ασθενείς με διαβήτη αλλά χωρίς πολυνευροπάθεια και σε υγιείς μάρτυρες φάνηκε αύξηση της αισθητικής ταχύτητας αγωγής μετά από άσκηση⁴⁴. Με άλλα λόγια στο πάσχον νεύρο έχει χαθεί η ικανότητα να αυξάνεται η αιματική ροή για να καλυφθούν οι απαιτήσεις κατά τη διάρκεια της άσκησης εξαιτίας φτωχής μικροκυκλοφορίας, πράγμα το οποίο αποτελεί έμμεση απόδειξη της συμβολής της ενδονευρικής μικροαγγειοπάθειας στην παθογένεια της διαβητικής πολυνευροπάθειας. Ελλείμματα στην αιμάτωση των νεύρων οδηγούν σε ενδονευρική υποξία, η οποία μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη λειτουργία των νεύρων και να επάγει νευροεκφυλιστικές διεργασίες⁴⁵. Τέλος έχει βρεθεί σε ασθενείς με διαβήτη, σε σύγκριση με

υγιείς, αύξηση της πυκνότητας των ενδονευρικών τριχοειδών, πιθανώς ως απάντηση στην επαγόμενη από το διαβήτη ισχαιμία των νEURων⁴⁶.

Διάγνωση της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας

Η τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια έχει οριστεί ως η παρουσία συμπτωμάτων και/ή σημείων περιφερικής νευρικής δυσλειτουργίας σε ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτιών¹⁹. Συνεπώς για τη διάγνωση της απαραίτητα είναι τόσο το λεπτομερές ιστορικό όσο και η προσεκτική κλινική εξέταση. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει την εξέταση της θερμοαισθησίας ή της αλγαισθησίας (λειτουργία λεπτών ινών) και της παλαισθησίας με ένα 128-Hz διαπασών (λειτουργία παχίων ινών) καθώς επίσης τη δοκιμασία αίσθησης της πίεσης με τη χρήση του 10 g Monofilament. Ωστόσο ο νευροφυσιολογικός έλεγχος και συγκεκριμένα η μελέτη της νευρικής αγωγής εξακολουθεί να είναι ο χρυσός κανόνας. Αυτό αντανakλάται στα “ελάχιστα” διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί¹⁷. Σύμφωνα με αυτά η τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια μπορεί να ταξινομηθεί σε *ενδεχόμενη, πιθανή, βέβαιη και υποκλινική*. *Βέβαιη* θεωρείται μόνο στην περίπτωση που η μελέτη της νευρικής αγωγής είναι παθολογική και ο ασθενής παρουσιάζει ένα σύμπτωμα ή σημείο διαβητικής πολυνευροπάθειας. Αν η μελέτη της νευρικής αγωγής είναι εντός των φυσιολογικών ορίων δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να χαρακτηριστεί *ενδεχόμενη*, εφόσον διαπιστώνεται ένα τουλάχιστον σύμπτωμα ή σημείο διαβητικής πολυνευροπάθειας, ή *πιθανή*, εφόσον διαπιστώνονται δύο ή περισσότερα εκ των παρακάτω: νευροπαθητικά συμπτώματα, μειωμένη περιφερική αισθητικότητα, μειωμένα ή κατηργημένα αχίλλεια αντανakλαστικά. Αν η μελέτη της νευρικής αγωγής είναι παθολογική και ο ασθενής δεν παρουσιάζει κανένα σύμπτωμα ή σημείο διαβητικής πολυνευροπάθειας μπορεί να θεωρηθεί *υποκλινική*¹⁷.

Στα συμπτώματα της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας ανήκουν η μειωμένη αίσθηση κυρίως στα δάχτυλα των κάτω άκρων, τους άκρους πόδες ή τα πόδια και τα λεγόμενα θετικά νευροπαθητικά συμπτώματα, όπως αιμωδίες, αίσθημα καύσου, μυρμηκίασης, άλγους κλπ. Σημεία τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας θεωρούνται τα σαφώς μειωμένα ή κατηργημένα αχίλλεια αντανakλαστικά και η συμμετρικώς μειωμένη περιφερική αισθητικότητα¹⁷. Η μείωση της αισθητικότητας αφορά είτε τις υπεύθυνες για την παλαισθησία, ιδιοδεκτικότητα και αφή παχιές εμμύλες Αα/β νευρικές ίνες, είτε τις υπεύθυνες για την αλγαισθησία και θερμοαισθησία λεπτές εμμύλες Αδ και αμύλες C νευρικές ίνες²¹.

Ανάλογα με το ποιες νευρικές ίνες προσβάλλονται, μπορεί η διαβητική πολυνευροπάθεια να ταξινομηθεί σε τρεις υποτύπους: τη πολυνευροπάθεια των λεπτών ινών, τη πολυνευροπάθεια των παχίων ινών και τη μικτή, η οποία χαρακτηρίζεται από προσβολή τόσο των λεπτών όσο και των παχίων ινών.

Όσον αφορά το νευροφυσιολογικό έλεγχο ιδιαίτερη σημασία έχει, όπως αναφέρθηκε, η μελέτη της νευρικής αγωγής. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία ηλεκτροδιαγνωστικής ιατρικής (AAEM) τα ελάχιστα νευροφυσιολογικά κριτήρια επιβεβαίωσης συμμετρικών μηκοεξαρτώμενων πολυνευροπαθειών, στις οποίες ανήκει η τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια, περιλαμβάνουν την παθολογική μελέτη δύο τουλάχιστον νεύρων ένα εκ των οποίων πρέπει να είναι το γαστροκνημιαίο⁴⁷. Εξαίρεση αποτελεί η πολυνευροπάθεια των λεπτών ινών, η οποία δε δύναται να διαγνωστεί με το νευροφυσιολογικό έλεγχο και απαιτεί άλλες εξετάσεις, όπως η ποσοτική αισθητική δοκιμασία (QST), η ποσοτική μέτρηση του ιδρώτα (QSART), η βιοψία δέρματος κ.α.

Το γαστροκνημιαίο νεύρο είναι ένα αμιγώς αισθητικό νεύρο του κάτω άκρου. Σχηματίζεται από τη συνένωση των τελικών αισθητικών κλάδων του κνημιαίου και του κοινού περονιαίου νεύρου στο κάτω τριτημόριο του κάτω άκρου, πορεύεται περιφερικά επιφανειακά οπισθίως και επί τα εκτός και κατέρχεται κάτωθεν και όπισθεν του έξω σφυρού. Από το σημείο αυτό ονομάζεται ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο, πορευόμενο στο έξω χείλος του άκρου πόδα μέχρι το μικρό δάκτυλο⁴⁸.

Η σημασία του γαστροκνημιαίου νεύρου στην εκτίμηση των πολυνευροπαθειών έγκειται στο ότι είναι εύκολα προσβάσιμο για εξέταση και ειδικά στις μηκοεξαρτώμενες πολυνευροπάθειες, όπως η τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια, από τα νεύρα που συνήθως εξετάζονται στη μελέτη της νευρικής αγωγής, είναι αυτό που προσβάλλεται πρώτο. Καθώς όμως στις μηκοεξαρτώμενες πολυνευροπάθειες πρωτίστως προσβάλλονται τα πιο περιφερικά τμήματα των νεύρων, δεν είναι ασύνηθες στα αρχικά στάδια η μελέτη αγωγής του γαστροκνημιαίου νεύρου να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Στην περίπτωση αυτή έχει αξία η μελέτη αγωγής ενός πιο περιφερικού τμήματος. Τέτοιο είναι το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο, το οποίο επίσης μπορεί εύκολα να εξεταστεί⁴⁹.

2. Υλικό – Μέθοδος

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συμβάλει στην πρόωπη διάγνωση της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας μέσω του λόγου του ύψους των σύνθετων αισθητικών δυναμικών του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου όταν ακόμα δεν πληρούνται τα καθιερωμένα νευροφυσιολογικά και κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε να μελετηθεί και να συγκριθεί πρωτίστως το ύψος του σύνθετου αισθητικού δυναμικού (ΣΑΔΕ) του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου και του λόγου αυτών γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου και δευτερευόντως η αισθητική ταχύτητα αγωγής (ΑΤΑ) του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου σε διαβητικούς ασθενείς και σε υγιείς μάρτυρες.

Επιλογή ασθενών – μαρτύρων

Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη ήταν εξεταζόμενοι στο νευροφυσιολογικό εργαστήριο του διαγνωστικού κέντρου “Ιατρόπολις Ιλίου”. Ο λόγος παραπομπής των εξεταζομένων για νευροφυσιολογική εξέταση δεν σχετίζονταν με πολυνευροπάθεια (ριζοπάθεια, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα κλπ.). Συνολικά εξετάστηκαν 25 υγιείς μάρτυρες, 13 άνδρες και 12 γυναίκες, με μέση ηλικία $57,2 \pm 7,18$ έτη (εύρος 48-70 έτη), μέσο ύψος $168 \pm 8,59$ cm (εύρος 152-188 cm), μέσο βάρος $74,3 \pm 11,4$ kg (εύρος 50-100 kg) και 25 διαβητικοί ασθενείς, 7 άνδρες και 18 γυναίκες, με μέση ηλικία $60,6 \pm 8,09$ έτη (εύρος 41-70 έτη), μέσο ύψος $166 \pm 7,07$ cm (εύρος 150-177 cm), μέσο βάρος $84,6 \pm 22,5$ kg (εύρος 58-150 kg). Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο φύλο ($p=0,1482$), στη μέση ηλικία ($p=0,1314$) και στο μέσο ύψος ($p=0,2557$) των δύο ομάδων, σε αντίθεση με το μέσο βάρος ($p=0,0458$) (Πίνακας 1). 24 εκ των διαβητικών ασθενών έπασχαν από ΣΔ τύπου II και 1 από ΣΔ τύπου I. Η μέση διάρκεια του ΣΔ, ανεξαρτήτως τύπου, ήταν $8,8 \pm 6,3$ έτη (εύρος 1-21 έτη). Η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης για τους 19 από τους 25, καθώς 6 δεν διέθεταν πρόσφατη τιμή, ήταν $7,3\% \pm 1,9$ (εύρος 6,1-11%). 21 λάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία, 3 συνδυασμό ινσουλίνης με αντιδιαβητικά δισκία και 1 μόνο ινσουλίνη. Σε όλους η νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. 19 ήταν ασυμπτωματικοί ενώ 6 παρουσίαζαν νευροπαθητικά συμπτώματα, όπως αιμοδιές, καυσαλγίες (Πίνακας 2).

	Υγιείς (25)	Διαβητικοί (25)	Τιμή σημαντικότητας (p value)
Φύλο (Θ)	12 (48%)	18 (72%)	0,1482 ¹
Μέση ηλικία (έτη)	57,2 ± 7,18 (εύρος 48-70)	60,6 ± 8,09 (εύρος 41-70)	0,1314 ²
Μέσο ύψος (cm)	168 ± 8,59 (εύρος 152-188)	166 ± 7,07 (εύρος 150-177)	0,2557 ²
Μέσο βάρος (kg)	74,3 ± 11,4 (εύρος 50-100)	84,6 ± 22,5 (εύρος 58-150)	0,0458 ²

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία. 1. Fisher's exact test/2. Unpaired t test

	Διαβητικοί (25)
Διαβήτης τύπου I	24
Μέση διάρκεια διαβήτη (έτη)	8,8 ± 6,3 (εύρος 1-21)
Μέση τιμή HbA1c (%)	7,3 ± 1,9 (εύρος 6,1-11)
Αντιδιαβητική αγωγή με δισκία	21
Νευρολογικά σημεία	0
Συμπτώματα (αιμωδίες, καυσαλγίες κλπ.)	6

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά διαβητικών.

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την επιλογή των υγιών μαρτύρων ήταν η φυσιολογική νευρολογική εξέταση, η απουσία ιστορικού πολυνευροπάθειας, οποιασδήποτε αιτιολογίας, το φυσιολογικό, για την ηλικία και το ύψος του εξεταζόμενου, ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου και η ηλικία κάτω των 70 ετών. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την επιλογή των διαβητικών ασθενών ήταν η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου I ή II, η φυσιολογική νευρολογική εξέταση, η απουσία ιστορικού πολυνευροπάθειας, οποιασδήποτε αιτιολογίας, το φυσιολογικό, για την ηλικία και το ύψος του εξεταζόμενου, ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου και η ηλικία κάτω των 70 ετών. Η ύπαρξη ή μη συμπτωμάτων δεν ελήφθη υπόψιν. Συνεπώς, σύμφωνα με τις παραπάνω κατηγοριοποιήσεις, μπορούμε να πούμε ότι στη μελέτη εισήχθησαν διαβητικοί ασθενείς τύπου I ή II χωρίς τυπική διαβητική

πολυνευροπάθεια και διαβητικοί ασθενείς τύπου I ή II με ενδεχόμενη τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια, όχι όμως πιθανή ή βέβαιη.

Δεδομένου ότι το ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου παρουσιάζει φυσιολογικά μεγάλη διακύμανση και εξαρτάται από το ύψος και την ηλικία του εξεταζόμενου στηριχτήκαμε στα, προσαρμοσμένα στο ύψος και στην ηλικία, κατώτερα φυσιολογικά όρια των P. Kokotis et al⁵⁰.

Τεχνική καταγραφής του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου

Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με το μοντέλο Dantec Keypoint G4 EMG/NCS/EP Workstation της Natus και περιλάμβανε, πέρα της εξέτασης των νεύρων που απαιτούνταν ανάλογα με την αιτία παραπομπής, οπωσδήποτε τη μελέτη αγωγής του γαστροκνημιαίου νεύρου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου σε ένα άκρο. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν ενδελεχώς για τη διαδικασία της νευροφυσιολογικής μελέτης, με σκοπό την επίτευξη της καλύτερης δυνατής συνεργασίας και συναίνεσαν εθελοντικά. Τα φίλτρα είχαν ρυθμιστεί μεταξύ 20 Hz και 2 kHz, το ερέθισμα που εφαρμοζόταν ήταν υπερμέγιστο, με διάρκεια 0,2 msec, συχνότητα 1Hz, ταχύτητα σάρωσης 1 msec/division και ευαισθησία 20 μ V/division. Διατηρήθηκε σταθερά υψηλή θερμοκρασία δωματίου καθόλη της διάρκεια της εξέτασης. Στη συνέχεια έγινε σχολαστικός καθαρισμός των περιοχών που θα τοποθετούνταν τα ηλεκτρόδια καταγραφής, αλλά και της περιοχής εφαρμογής του ερεθίσματος. Χρησιμοποιήθηκε η αντίδρομη τεχνική καταγραφής του γαστροκνημιαίου και ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν σπογγώδη επιφανειακά καταγραφικά ηλεκτρόδια με σταθερή απόσταση 3 cm μεταξύ του ενεργού καταγραφικού ηλεκτροδίου και του ηλεκτροδίου αναφοράς, τα οποία εμβαπτιζόνταν σε νερό προ της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Για τη καταγραφή του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου τα καταγραφικά ηλεκτρόδια τοποθετούνταν σταθερά δεμένα πίσω από το έξω σφυρό, με το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο στραμμένο προς την κάθοδο του ερεθιστή. Η κάθοδος του ερεθιστή τοποθετούνταν 13 cm εγγύτερα από το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο στο οπίσθιο έξω τμήμα της γαστροκνημίας⁵⁰. Στην περίπτωση αρκετά κοντών εξεταζόμενων ρυθμιζόταν η θέση της καθόδου του ερεθιστή σε μικρότερη απόσταση (έως 12cm) από το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο μέχρι να ληφθεί η καλύτερη δυνατή απάντηση. Για τη καταγραφή του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου η κάθοδος του ερεθιστή τοποθετούνταν, πίσω από το έξω σφυρό πάνω ακριβώς από το γαστροκνημιαίο νεύρο, ενώ τα

καταγραφικά ηλεκτρόδια τοποθετούνταν σταθερά δεμένα στην έξω πλευρά του άκρου πόδα κατά μήκος μίας νοητής γραμμής από το σημείο ερεθισμού προς το πέμπτο δάκτυλο με το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο στραμμένο προς την κάθοδο του ερεθιστή και σε απόσταση 10 cm από αυτήν⁵¹. Σε λίγες περιπτώσεις μικρών σε μήκος άκρων ποδών πραγματοποιήθηκε ο ερεθισμός σε ελαφρώς μικρότερη απόσταση (9cm).

Για τη καλύτερη δυνατή καταγραφή των ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου, χρησιμοποιήθηκε όπου ήταν απαραίτητο η τεχνική του averaging, με τουλάχιστον 4 επαναληπτικά εν σειρά ερεθίσματα. Ο λανθάνων χρόνος (σε msec) του ΣΑΔΕ υπολογιζόταν από την έναρξη της σάρωσης του ερεθίσματος μέχρι την κορυφή της πρώτης θετικής φάσης του ΣΑΔΕ ή όταν αυτό δεν εμφανιζόταν, μέχρι την έναρξη της αρνητικής φάσης του ΣΑΔΕ. Η ΑΤΑ υπολογιζόταν συμβατικά με διαίρεση της απόστασης ανάμεσα στις καθόδους του ερεθιστικού και του καταγραφικού ηλεκτροδίου δια τον λανθάνοντα χρόνο. Το ύψος του ΣΑΔΕ υπολογιζόταν ως η διαφορά μεταξύ της κορυφής του αρχικού θετικού κύματος και της κορυφής του αρνητικού κύματος του ΣΑΔΕ, ενώ όπου δεν εμφανιζόταν αρχικό θετικό κύμα, υπολογιζόταν από τη διαφορά μεταξύ της αρχής της αρνητικής φάσης του κύματος και της κορυφής του αρνητικού κύματος του ΣΑΔΕ.

3. Αποτελέσματα

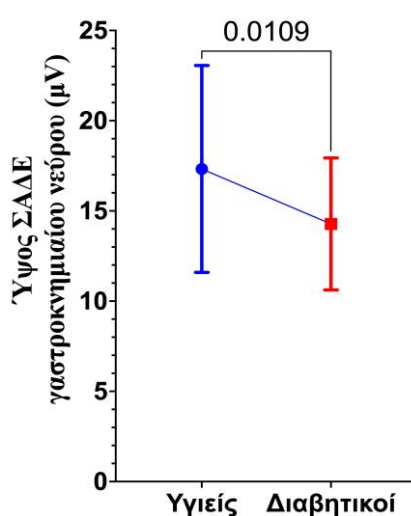
Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης GraphPad Prism 9.3.0. Μετρήθηκε και καταγράφηκε το ύψος του ΣΑΔΕ και η ΑΤΑ του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου και υπολογίστηκε ο λόγος του ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου στις ομάδες των διαβητικών ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν η μέση τιμή, η διάμεση τιμή, η τυπική απόκλιση, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή της εκάστοτε παραμέτρου στις δύο ομάδες και κατόπιν έγινε έλεγχος κανονικότητας κατανομών με D'Agostino-Pearson normality test και αναλόγως του αποτελέσματος διενεργήθηκε unpaired t test, στην περίπτωση που οι κατανομές των δεδομένων ήταν κανονικές, ή Mann-Whitney test στην αντίθετη περίπτωση.

Η μέση τιμή του ύψους ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου στην ομάδα των υγιών ήταν $17,3 \pm 5,73$ μ V με εύρος 11,1 – 38,8 μ V ενώ στην ομάδα των διαβητικών $14,3 \pm 3,66$ μ V με εύρος 10,2 – 26,3 μ V. Το D'Agostino-Pearson normality test δεν έδειξε κανονικότητα

κατανομών στις δύο ομάδες, οπότε διενεργήθηκε Mann-Whitney test, το οποίο κατέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,0109$) (Πίνακας 3 και διάγραμμα 1).

	Μέση τιμή	Διάμεση τιμή	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Υγιείς	17,3	15,2	5,73	11,1	38,8
Διαβητικοί	14,3	13,1	3,66	10,2	26,3

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου νεύρου σε μV .

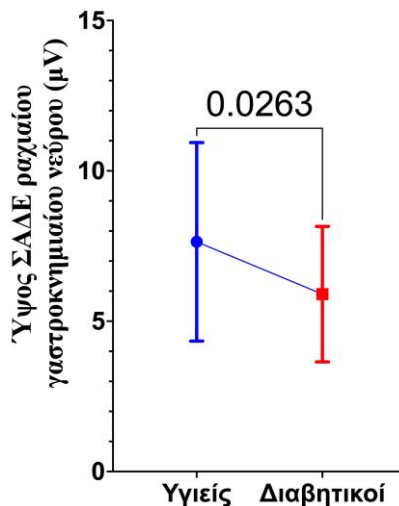


Διάγραμμα 1. Μέση τιμή ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου νεύρου .

Η μέση τιμή του ύψους ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στην ομάδα των υγιών ήταν $7,64 \pm 3,30 \mu V$ με εύρος $3,8 - 20,2 \mu V$ ενώ στην ομάδα των διαβητικών $5,9 \pm 2,25 \mu V$ με εύρος $1,7 - 10,5 \mu V$. Το D'Agostino-Pearson normality test δεν έδειξε κανονικότητα κατανομής στην ομάδα των υγιών, οπότε διενεργήθηκε Mann-Whitney test, το οποίο κατέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,0263$) (Πίνακας 4 και διάγραμμα 2).

	Μέση τιμή	Διάμεση τιμή	Σταθερή απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Υγιείς	7,64	7	3,30	3,8	20,2
Διαβητικοί	5,90	5,8	2,25	1,7	10,5

Πίνακας 4. Αποτελέσματα ύψους ΣΑΔΕ ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου σε μV .

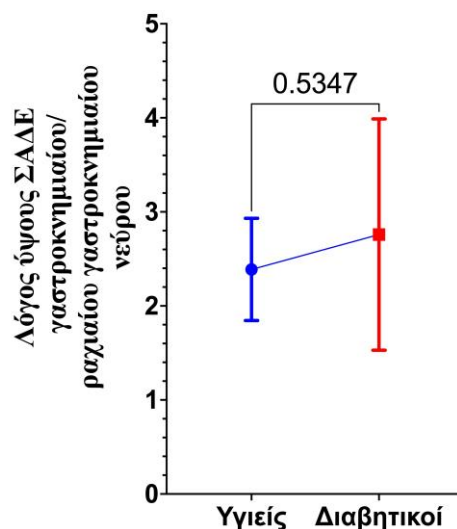


Διάγραμμα 2. Μέση τιμή ύψους ΣΑΔΕ ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου.

Η μέση τιμή του λόγου του ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στην ομάδα των υγιών ήταν $2,39 \pm 0,54$ με εύρος 1,58 – 3,51 ενώ στην ομάδα των διαβητικών $2,76 \pm 1,23$ με εύρος 1,30 – 6,18. Το D'Agostino-Pearson normality test δεν έδειξε κανονικότητα κατανομών στην ομάδα των διαβητικών, οπότε διενεργήθηκε Mann-Whitney test, το οποίο δεν κατέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,5347$) (Πίνακας 5 και διάγραμμα 3). Παρατηρήθηκε, ωστόσο, ότι 5 από τους 25 διαβητικούς (20%), παρουσίαζαν λόγο ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου $> 3,51$, της μέγιστης, δηλαδή, τιμής του στους υγιείς.

	Μέση τιμή	Διάμεση τιμή	Σταθερή απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Υγιείς	2,39	2,26	0,54	1,58	3,51
Διαβητικοί	2,76	2,28	1,23	1,30	6,18

Πίνακας 5. Αποτελέσματα λόγου ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου.

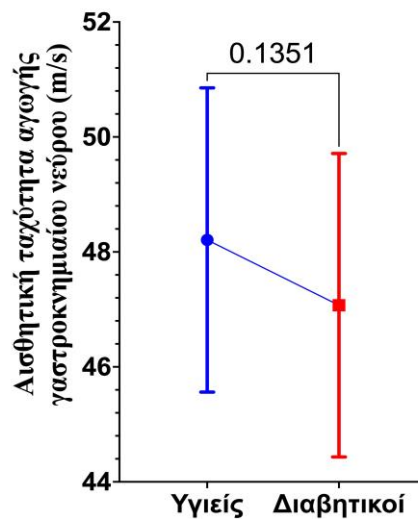


Διάγραμμα 3. Μέση τιμή λόγου ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου.

Η μέση τιμή της ΑΤΑ του γαστροκνημιαίου νεύρου στην ομάδα των υγιών ήταν $48,2 \pm 2,65$ m/s με εύρος 42,9 – 52,8 m/s ενώ στην ομάδα των διαβητικών $47,1 \pm 2,64$ m/s με εύρος 41 – 51,7 m/s. Το D'Agostino-Pearson normality test έδειξε κανονικότητα κατανομών και στις δύο ομάδες, οπότε διενεργήθηκε unpaired t test, το οποίο δεν κατέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,1351$) (Πίνακας 6 και διάγραμμα 4).

	Μέση τιμή	Διάμεση τιμή	Σταθερή απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Υγιείς	48,2	48,5	2,65	42,9	52,8
Διαβητικοί	47,1	47,5	2,64	41	51,7

Πίνακας 6. Αποτελέσματα αισθητικής ταχύτητας αγωγής γαστροκνημιαίου νεύρου σε m/s.

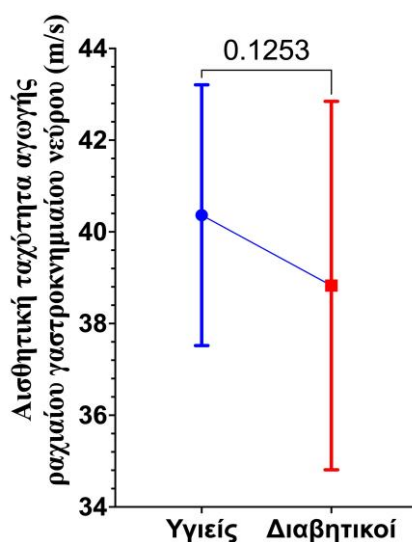


Διάγραμμα 4. Μέση τιμή αισθητικής ταχύτητας αγωγής γαστροκνημιαίου νεύρου σε m/s.

Η μέση τιμή της ΑΤΑ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στην ομάδα των υγιών ήταν $40,4 \pm 2,84$ m/s με εύρος 34,7 – 46,7 m/s ενώ στην ομάδα των διαβητικών $38,8 \pm 4,02$ m/s με εύρος 28,7– 47,4 m/s. Το D’Agostino-Pearson normality test έδειξε κανονικότητα κατανομών και στις δύο ομάδες, οπότε διενεργήθηκε unpaired t test, το οποίο δεν κατέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,1253$) (Πίνακας 7 και διάγραμμα 5).

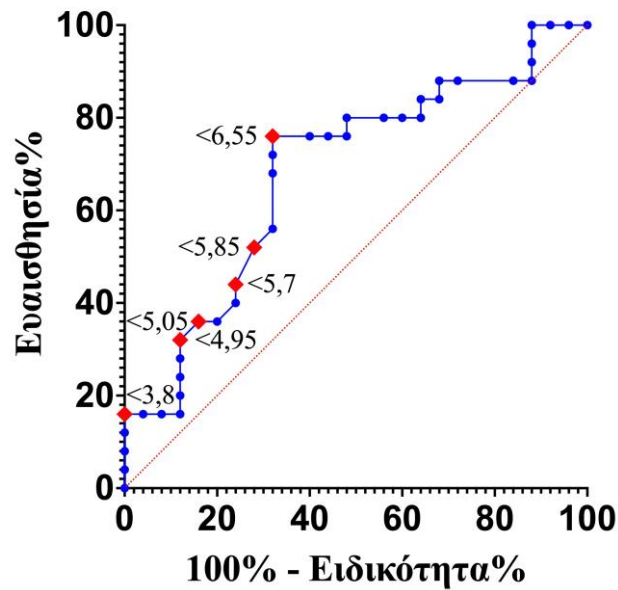
	Μέση τιμή	Διάμεση τιμή	Σταθερή απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Υγιείς	40,4	40	2,84	34,7	46,7
Διαβητικοί	38,8	39,5	4,02	28,7	47,4

Πίνακας 7. Αποτελέσματα αισθητικής ταχύτητας αγωγής ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου σε m/s



Διάγραμμα 5. Μέση τιμή αισθητικής ταχύτητας αγωγής ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου σε m/s

Η ελάχιστη τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στους υγιείς μάρτυρες ήταν 3,8μV. Με όριο αυτή την τιμή η εκτίμηση του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου έχει ειδικότητα προφανώς 100% αλλά ευαισθησία μόλις 16% όσον αφορά την πρόιμη διάγνωση της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας. Για τη βελτίωση της διαγνωστικής ικανότητας του κατώτερου φυσιολογικού ορίου σχεδιάσαμε μια χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας δέκτη, ή καμπύλη ROC. Με όριο το 5,05μV η ειδικότητα πέφτει στο 84% και η ευαισθησία αυξάνεται στο 36%, με όριο το 5,85μV η ειδικότητα φτάνει στο 72% και η ευαισθησία στο 52% ενώ με όριο το 6,55 η ειδικότητα είναι 68% και η ευαισθησία 76% (Διάγραμμα 6).



Διάγραμμα 6. Χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας δέκτη (καμπύλη ROC) για το κατώτερο φυσιολογικό όριο του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου.

4. Συζήτηση

Στα πλαίσια διερεύνησης των πολυνευροπαθειών τόσο για διαφοροδιαγνωστικούς όσο και για προγνωστικούς λόγους είναι σημαντική η νευροφυσιολογική εξέταση. Το παθολογικό νευρογράφημα θεωρείται απαραίτητο κριτήριο για την οριστική επιβεβαίωση της διάγνωσης της διαβητικής πολυνευροπάθειας αλλά και οποιασδήποτε συμμετρικής μηκοεξαρτώμενης πολυνευροπάθειας¹⁷. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία ηλεκτροδιαγνωστικής ιατρικής (AAEM) τα ελάχιστα νευροφυσιολογικά κριτήρια επιβεβαίωσης συμμετρικών μηκοεξαρτώμενων πολυνευροπαθειών περιλαμβάνουν την παθολογική μελέτη δύο τουλάχιστον νεύρων ένα εκ των οποίων πρέπει να είναι το γαστροκνημιαίο⁴⁷. Άλλα νεύρα που εξετάζονται τυπικά είναι το κνημιαίο και το εν τω βάθει περονιαίο. Η εξέταση του γαστροκνημιαίου νεύρου με επιφανειακά ηλεκτρόδια στην γαστροκνημία, αν και ειδική, καθώς το γαστροκνημιαίο υπόκειται πολύ σπάνια σε συμπιεστικές παγιδεύσεις, παρουσιάζει ευαισθησία μόλις 49%. Αντιθέτως, όπως έχει φανεί σε μελέτη, η πιο ευαίσθητη παράμετρος, αλλά όχι ειδική καθώς μπορεί να είναι παθολογική και σε πλήθος άλλων καταστάσεων, είναι η παράταση του F κύματος του κνημιαίου νεύρου⁵². Η ευαισθησία του γαστροκνημιαίου νεύρου μπορεί να αυξηθεί σε 66% χρησιμοποιώντας τη near-nerve needle τεχνική⁵². Πρόκειται ωστόσο για μία τεχνική με

αρκετά μειονεκτήματα καθότι είναι επεμβατική, περισσότερο επίπονη, χρονοβόρα και μη διαθέσιμη στα περισσότερα νευροφυσιολογικά εργαστήρια.

Η εξέταση του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου παρουσιάζει αντιθέτως πλεονεκτήματα. Είναι εύκολη τεχνικά, μπορεί να πραγματοποιηθεί σε οποιοδήποτε νευροφυσιολογικό εργαστήριο, δεν είναι επεμβατική, και αυξάνει επίσης την ευαισθησία στη διάγνωση συμμετρικών μηκοεξαρτώμενων πολυνευροπαθειών όμοια με τη near-nerve needle τεχνική (ευαισθησία 68%), αφού το ραχιαίο γαστροκνημιαίο είναι περιφερικός κλάδος του γαστροκνημιαίου και συνεπώς προσβάλλεται νωρίτερα χρονικά από το γαστροκνημιαίο⁵².

Ήδη από τη δεκαετία του 1970 το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο τράβηξε την προσοχή των ερευνητών. Το 1974 οι Burke et al.⁵³ περιέγραψαν πρώτοι μία μέθοδο νευροφυσιολογικής εξέτασης του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου με αντίδρομο ερεθισμό όπισθεν του έξω σφυρού και καταγραφή με επιφανειακά διπολικά ηλεκτρόδια στη ραχιαία επιφάνεια του άκρου πόδα, με το ενεργό ηλεκτρόδιο ακριβώς εγγύτερα της πέμπτης μεταταρσιοφαλλαγικής άρθρωσης. Από τους 79 υγιείς-μάρτυρες που εξετάστηκαν στους 7 (~9%) δεν κατέστη δυνατή η καταγραφή απάντησης από το ραχιαίο γαστροκνημιαίο. Επίσης εξετάστηκαν 98 ασθενείς με πιθανή αισθητική πολυνευροπάθεια, χωρίς να δίνονται λοιπά στοιχεία για την πολυνευροπάθεια, και διαπιστώθηκε ότι όταν η νευροφυσιολογική μελέτη του γαστροκνημιαίου ήταν παθολογική, όσον αφορά το ύψος του ΣΑΔΕ ή την ΑΤΑ, δεν λαμβάνονταν ΣΑΔΕ από το ραχιαίο γαστροκνημιαίο. Γι' αυτό οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι να μεν η αδυναμία καταγραφής απάντησης από το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο δεν επιβεβαιώνει αισθητική πολυνευροπάθεια, εν τούτοις η καταγραφή απάντησης αποκλείει κλινικώς σημαντική αισθητική πολυνευροπάθεια.

Αρκετά αργότερα, το 1992, δεδομένου ότι η εγκυρότητα της μελέτης αγωγιμότητας του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν ασαφής, οι Lee et al.⁵⁴ τροποποίησαν τις παραμέτρους καταγραφής και χρησιμοποίησαν μοντέρνες τεχνικές averaging ώστε να σταθμίσουν την εξέταση. Το δείγμα τους ήταν 40 υγιείς εθελοντές, 25 άνδρες και 15 γυναίκες, με μέση ηλικία 33 ± 9 έτη και εύρος 23 – 52 έτη. Το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο τοποθετούνταν στη μεσότητα του πέμπτου μεταταρσίου στην έξω ραχιαία πλευρά και η κάθοδος του ερεθιστή 12cm εγγύτερα στον αστράγαλο. Η θερμοκρασία διατηρούνταν στους ή άνω των 31°C. Για να ληφθεί ευκρινής απάντηση εφαρμόζονταν από 5 μέχρι 10 επαναληπτικά ερεθίσματα με την τεχνική averaging. Με αυτό τον τρόπο

κατορθώθηκε να ληφθεί απάντηση από όλους τους εξετασθέντες. Η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν $5,8 \pm 2,1 \mu V$ με εύρος 3 – 11 μV .

Σε μία άλλη μελέτη, οι Killian και Foreman⁵⁵ εξέτασαν το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο σε 38 υγιείς μάρτυρες, 22 άνδρες και 16 γυναίκες, με μέση ηλικία 46,7 έτη και εύρος 19 – 84 έτη. Το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο τοποθετούνταν 3 cm εγγύτερα του ηλεκτροδίου αναφοράς, το οποίο τοποθετούνταν στη περιοχή έκφυσης του 4ου και 5ου δαχτύλου, και η κάθοδος του ερεθιστή 14 cm εγγύτερα, όπισθεν του έξω σφυρού ακριβώς πάνω από το γαστροκνημιαίο νεύρο. Η θερμοκρασία διατηρούνταν άνω των 30°C. Δεν χρησιμοποιήθηκε η τεχνική averaging. Η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν $8,9 \pm 2,6 \mu V$ με εύρος 5 – 15 μV . Σε δύο εξεταζόμενους δεν ελήφθη απάντηση από ένα άκρο, ήταν όμως φυσιολογική η απάντηση από το άλλο, οπότε θεωρήθηκε ότι οφείλονταν σε παλαιό τοπικό τραυματισμό του νεύρου. Σε 28 εκ των υγιών μαρτύρων εξετάστηκε και το γαστροκνημιαίο νεύρο. Η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν 18 μV με εύρος 12 – 30 μV . Ο λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου κυμαίνονταν από 2:1 έως 3:1. Επιπλέον ελέγχθηκαν τα νεύρα αυτά σε 70 συμπτωματικούς ασθενείς με διάφορα αίτια πολυνευροπάθειας και συμβατά κλινικά σημεία. Στο 97% (68/70) των ασθενών δεν καταγράφηκε απάντηση από το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο αμφοτερόπλευρα, στο 71% (50/70) δεν καταγράφηκε απάντηση ούτε από το γαστροκνημιαίο νεύρο αμφοτερόπλευρα, ενώ μόνο το 23% (16/70) είχε φυσιολογικές τιμές γαστροκνημιαίου νεύρου.

Οι Oh et al.⁵¹ περιέγραψαν μία διαφορετική μέθοδο εξέτασης του ραχιαίου γαστροκνημιαίου, ορθόδρομη και αντίδρομη. Στην αντίδρομη τεχνική η κάθοδος του ερεθιστή τοποθετούνταν πάνω από το γαστροκνημιαίο νεύρο όπισθεν του έξω σφυρού και το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο 10 cm περιφερικότερα στην έξω πλευρά του άκρου πόδα κατά μήκος μίας νοητής γραμμής από το σημείο ερεθισμού προς το πέμπτο δάκτυλο. Στην ορθόδρομη τεχνική αντιστρέφονταν οι θέσεις του ερεθιστικού και καταγραφικού ηλεκτροδίου. Η θερμοκρασία διατηρούνταν στους ή άνω των 32°C. Όπου χρειαζόταν για να ληφθεί ευκρινής απάντηση εφαρμόζονταν από 10 μέχρι 50 επαναληπτικά ερεθίσματα με την τεχνική averaging. Το δείγμα περιλάμβανε 21 εθελοντές στους οποίους εξετάστηκαν 37 νεύρα. Η ηλικία κυμαινόταν από 20 έως 62 έτη. Η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ με την αντίδρομη τεχνική ήταν $8,5 \pm 3,6 \mu V$ με ελάχιστη τιμή 2 μV ενώ με την ορθόδρομη τεχνική $7,3 \pm 2,8 \mu V$ με ελάχιστη τιμή 2,6 μV .

Οι Balci et al.⁵⁶ μελέτησαν το γαστροκνημιαίο και το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο συγκριτικά σε 22 διαβητικούς ασθενείς, 12 γυναίκες και 10 άνδρες, και 20 υγιείς μάρτυρες, 12 γυναίκες και 8 άνδρες. Η μέση ηλικία ήταν $46,1 \pm 11,1$ και $45,0 \pm 6,7$ έτη στις δύο ομάδες αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 7,1 έτη με εύρος 1 – 10 έτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν αισθητικά συμπτώματα και ένα ή περισσότερα κλινικά σημεία υπαισθησίας ή κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά. Η τεχνική καταγραφής του ραχιαίου γαστροκνημιαίου που χρησιμοποιήθηκε ήταν παρόμοια με αυτή των Killian και Foreman. Το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο τοποθετούνταν 2 cm εγγύτερα του ηλεκτροδίου αναφοράς, το οποίο τοποθετούνταν στη περιοχή έκφυσης του 4ου και 5ου δαχτύλου, και η κάθοδος του ερεθιστή 14 cm εγγύτερα, όπισθεν του έξω σφυρού. Χρησιμοποιήθηκε επίσης η τεχνική averaging με 8 επαναληπτικά ερεθίσματα. Το ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου και η ΑΤΑ του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά στις δύο ομάδες. Το ύψος του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου, ωστόσο, όπως και ο λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου, παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου ήταν $4,05 \pm 1,16$ μV στην ομάδα των ασθενών και $9,23 \pm 1,01$ μV στην ομάδα των υγιών ($p < 0,001$) ενώ ο λόγος 4,22 και 2,02 αντίστοιχα ($p < 0,001$). Φάνηκε επομένως η χρησιμότητα της εξέτασης του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου σε πρώιμο στάδιο της διαβητικής πολυνευροπάθειας, όταν ακόμα το γαστροκνημιαίο νεύρο δεν έχει επηρεαστεί.

Παρόμοια με την προηγούμενη ήταν η μελέτη των Turgut et al.⁵⁷ Σκοπός της ήταν η ανάδειξη της κλινικής χρησιμότητας της εξέτασης του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στην πρώιμη διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας σε παιδιά με διαβήτη τύπου Ι. Εξετάστηκαν 36 υγιή παιδιά, 23 κορίτσια και 13 αγόρια, με μέση ηλικία $9,47 \pm 2,27$ έτη (εύρος 4 – 14 έτη) και 27 παιδιά με διαβήτη τύπου Ι, 17 κορίτσια και 10 αγόρια με μέση ηλικία $10,48 \pm 2,86$ έτη (εύρος 4 – 14 έτη). Όλα τα παιδιά που επιλέχθηκαν είχαν φυσιολογική νευρολογική εξέταση. Η τεχνική καταγραφής του ραχιαίου γαστροκνημιαίου που χρησιμοποιήθηκε ήταν ίδια με αυτή των Balci et al. με τη διαφορά ότι η απόσταση μεταξύ καθόδου του ερεθιστή και του ενεργού καταγραφικού ηλεκτροδίου ήταν 7 – 10 cm. Η θερμοκρασία διατηρούνταν άνω των 31°C. Από τις παραμέτρους, ύψος ΣΑΔΕ, ΑΤΑ και λανθάνων χρόνος, που ελέγχθησαν στο γαστροκνημιαίο και το ραχιαίο γαστροκνημιαίο

νεύρο, στατιστικώς σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες παρουσίασε μόνο η ΑΤΑ και ο λανθάνων χρόνος του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου.

Στη μελέτη των Uluc et al.⁵⁸ ευρέθη ότι η εξέταση του ραχιαίου γαστροκνημιαίου μαζί με το έσω πελματιαίο νεύρο αυξάνει την ευαισθησία διάγνωσης της διαβητικής πολυνεροπάθειας. Για τις ανάγκες της μελέτης επιλέχθηκαν 30 διαβητικοί ασθενείς με συμπτώματα και ένα ή περισσότερα κλινικά σημεία, μέση ηλικία $52,7 \pm 6,1$ έτη (εύρος 38 – 59 έτη) και μέση διάρκεια διαβήτη 7,6 έτη (εύρος 1 μήνας – 27 έτη) και 30 υγιείς μάρτυρες με μέση ηλικία $49,7 \pm 6,6$ (εύρος 33 – 59 έτη). Η εξέταση του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου έγινε με την αντίδρομη μέθοδο των Oh et al. Η θερμοκρασία διατηρούνταν μεταξύ 31 and 34° C. Η μέση τιμή του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν $7,9 \pm 3,3$ μV με εύρος 3,5 – 17,9 μV στους υγιείς και $3,3 \pm 3,6$ μV με εύρος 0 – 12,6 μV στους ασθενείς ($p=0,004$). Σε 11 ασθενείς δεν κατέστη δυνατή η καταγραφή απάντησης. Η μέση τιμή του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν $16,8 \pm 6,1$ μV στους υγιείς και $11,7 \pm 4,6$ μV στους ασθενείς ($p=0,04$). Στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παρουσίασε, εκτός του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου και του γαστροκνημιαίου νεύρου, και η ΑΤΑ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου.

Οι Frigeni et al.⁴⁹ καθόρισαν φυσιολογικές τιμές αναφοράς για το ύψος του ΣΑΔΕ και την ΑΤΑ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου ανά ηλικιακή ομάδα εξετάζοντας ένα μεγάλο δείγμα εθελοντών, 294 ατόμων, 130 άνδρες και 164 γυναίκες, ηλικίας 21 έως 86 ετών, χωρίς ιστορικό νευροπάθειας ή καταστάσεων που προδιαθέτουν σε πολυνευροπάθεια. Όλοι τους είχαν φυσιολογική νευρολογική και νευροφυσιολογική εξέταση. Για την εξέταση του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου, η κάθοδος του ερεθιστή τοποθετούνταν πίσω από το έξω σφυρό και το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο σε απόσταση 9 – 12 cm περιφερικότερα στην έξω πλευρά του άκρου πόδα σε αναλογία με το μήκος του άκρου πόδα. Η θερμοκρασία διατηρούνταν άνω των 33° C. Για να ληφθεί ευκρινής απάντηση εφαρμόζονταν από 10 μέχρι 15 επαναληπτικά ερεθίσματα με την τεχνική averaging. Καταγραφή απάντησης κατέστη δυνατή από όλους τους εξεταζόμενους, ακόμα και από τα 40 άτομα με ηλικία άνω των 70 ετών. Διαφορές στα ευρήματα σχετικά με το φύλο δεν παρατηρήθηκαν. Η μέση τιμή του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν στην ηλικιακή ομάδα 20-29, $5,5 \pm 1,93$ μV με εύρος 3,3 – 13,3 μV , στην ηλικιακή ομάδα 30-39, $7,1 \pm 2,55$ μV με εύρος 3,3 – 15,9 μV , στην ηλικιακή ομάδα 40-49, $5,9 \pm 2,33$ μV με εύρος 3,3 – 13,3 μV , στην ηλικιακή ομάδα 50-59, $5,7 \pm 2,67$ μV με εύρος 3,1 – 15,6 μV , στην ηλικιακή ομάδα 60-69, $5,6 \pm 2,68$

μV με εύρος 2,8 – 15,9 μV, στην ηλικιακή ομάδα >70, $4,9 \pm 1,94$ μV με εύρος 2,5 – 13,1 μV. Ο μέσος λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου ήταν $3,17 \pm 1,33$ με εύρος 1,06 – 8,74.

Παραπλήσια με την παραπάνω ήταν η μελέτη των Chaudhari et al.⁴⁸ Ομοίως καθόρισαν φυσιολογικές τιμές αναφοράς για το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο ανά ηλικιακή ομάδα. Το δείγμα τους όμως ήταν αρκετά μικρότερο. Περιλάμβανε 45 υγιή άτομα, 25 γυναίκες και 20 άνδρες, με μέση ηλικία $49,34 \pm 17,05$ έτη (εύρος 20 – 90 έτη) και μέσο ύψος $159 \pm 8,97$ cm (εύρος 130 – 175 cm). Το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο τοποθετούνταν 3 cm εγγύτερα του ηλεκτροδίου αναφοράς, το οποίο τοποθετούνταν στη περιοχή έκφυσης του 4ου και 5ου δαχτύλου, και η κάθοδος του ερεθιστή 8 έως 15,5 cm εγγύτερα, όπισθεν ή κάτω του έξω σφυρού. Η μέση απόσταση ήταν 10,6 cm. Η απόσταση δε φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα. Η θερμοκρασία διατηρούνταν στους 30° C. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική averaging με τουλάχιστον 6-8 επαναληπτικά ερεθίσματα. Απάντηση ελήφθη από όλους τους εξεταζόμενους. Η μέση τιμή του ΣΑΔΕ ήταν στην ηλικιακή ομάδα 18 – 40, $6,65 \pm 0,49$ μV με κατώτερο όριο το 2,57 μV, στην ηλικιακή ομάδα 41 – 60, $5,52 \pm 0,47$ μV με κατώτερο όριο το 1,97 μV, στην ηλικιακή ομάδα >61, $3,64 \pm 0,45$ μV με κατώτερο όριο το 1,01 μV.

Παρομοίως οι Acharya και Jena⁵⁹ εξέτασαν το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο σε 50 υγιείς εθελοντές, 28 άνδρες και 22 γυναίκες, χωρίζοντάς τους όμως σε δύο ηλικιακές, ≤ 50 και >50 έτη. Το ενεργό καταγραφικό ηλεκτρόδιο τοποθετούνταν 3 cm εγγύτερα του ηλεκτροδίου αναφοράς, το οποίο τοποθετούνταν στη περιοχή έκφυσης του 4ου και 5ου δαχτύλου, και η κάθοδος του ερεθιστή εγγύτερα, όπισθεν ή κάτω του έξω σφυρού χωρίς να προσδιορίζεται η ακριβής απόσταση. Η θερμοκρασία του εργαστηρίου διατηρούνταν στους 30° C σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης. Η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου ήταν στην ομάδα των ≤ 50 , $6,63 \pm 0,73$ μV και στην ομάδα των >50 , $4,99 \pm 0,47$ μV ($p = 0,000$).

Τέλος, σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Krøigård et al.⁶⁰ εξέτασαν νευροφυσιολογικά το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο σε 229 υγιείς εθελοντές με μέση ηλικία 54 έτη (εύρος 21 – 80) και μέσο ύψος 170 cm (εύρος 152 – 194 cm). Η τεχνική καταγραφής του νεύρου ήταν όμοια με αυτή των Lee et al. Η θερμοκρασία διατηρούνταν μεταξύ 32 και 36° C. Το μέσο

ύψος του ΣΑΔΕ ήταν 4,8 μV δεξιά και 4,9 μV αριστερά. Τα κατώτερα όρια υπολογίστηκαν ανάλογα με το ύψος και την ηλικία.

Βασικός σκοπός της δικής μας μελέτης ήταν η ανάδειξη της χρησιμότητας του λόγου του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στην πρόωμη διάγνωση της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας. Για τις ανάγκες της μελέτης επιλέχθηκαν 25 διαβητικοί ασθενείς και 25 υγιείς μάρτυρες. Δεδομένου ότι η ηλικία και το ύψος αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν τόσο το ύψος του ΣΑΔΕ όσο και την ΑΤΑ των νεύρων, η επιλογή των υγιών μαρτύρων έγινε έτσι ώστε να μην παρουσιάζουν οι δύο ομάδες στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία και το ύψος⁶¹. Τα κριτήρια επιλογής των διαβητικών ασθενών ήταν η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου I ή II, η φυσιολογική νευρολογική εξέταση, η απουσία ιστορικού πολυνευροπάθειας, οποιασδήποτε αιτιολογίας, το φυσιολογικό, για την ηλικία και το ύψος του εξεταζόμενου, ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς των Kokotis et al. και η ηλικία κάτω των 70 ετών.

Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος περιλάμβανε την εξέταση του ύψους του ΣΑΔΕ και της ΑΤΑ του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου και στις δύο ομάδες. Κατόπιν υπολογίστηκε ο λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου και έγινε στατιστική ανάλυση των διαφόρων τιμών.

Από την ανάλυση των δεδομένων μας διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση στο ύψος του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στην ομάδα των διαβητικών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p=0,0263$). Επίσης, παρόλο που επιλέξαμε διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογικό, για την ηλικία και το ύψος τους, ύψος ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου νεύρου, διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση και στο ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου στην ομάδα των διαβητικών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p=0,0109$). Ως εκ τούτου ήταν αναμενόμενο και όντως έτσι αποδείχθηκε από την ανάλυση ότι ο λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου δεν παρουσίαζε στατιστικώς σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες ($p=0,5347$). Παρατηρήθηκε, ωστόσο, ότι 5 από τους 25 διαβητικούς (20%), παρουσίαζαν λόγο ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου $> 3,51$, της μέγιστης, δηλαδή, τιμής του στους υγιείς. Ομοίως δεν αναδείχθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ΑΤΑ του

γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στις δύο ομάδες ($p=0,1351$ και $p=0,1253$ αντίστοιχα).

Η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στους υγιείς μάρτυρες ήταν $7,64 \pm 3,3$ μV . Η τιμή αυτή είναι συγκρίσιμη με την τιμή $8,5 \pm 3,6$ μV των Oh et al., την τιμή $7,9 \pm 3,3$ μV των Uluc et al. και τη τιμή $8,9 \pm 2,6$ μV των Killian και Foreman, διαφέρει ωστόσο αισθητά από τις αντίστοιχες τιμές των υπολοίπων μελετών που αναφέρθηκαν. Ένας λόγος για τη συμφωνία των αποτελεσμάτων μας με τα αντίστοιχα των Oh et al. και Uluc et al. και τις διαφορές με τα αποτελέσματα των υπολοίπων μπορεί να είναι η διαφοροποίηση στην τεχνική καταγραφής, καθώς η τεχνική που χρησιμοποιήσαμε εμείς ήταν παραπλήσια με αυτή των Oh et al. και Uluc et al.

Η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στους διαβητικούς ασθενείς ήταν $5,9 \pm 2,251$ μV , εμφανώς υψηλότερη από τη τιμή $3,3 \pm 3,5$ μV των Uluc et al. και τη τιμή $4,05 \pm 1,16$ μV των Balci et al. Στη περίπτωση των Balci et al. η διαφορά ίσως έγκειται αφενός στη διαφοροποίηση της τεχνική καταγραφής. Αφετέρου σε αμφότερες τις μελέτες, των Uluc et al. και Balci et al., επιλέχθηκαν διαβητικοί ασθενείς με συμπτώματα και ένα ή περισσότερα νευρολογικά σημεία πολυνευροπάθειας, είχαν, δηλαδή, σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέρουμε παραπάνω, πιθανή τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια σε αντίθεση με τους διαβητικούς ασθενείς της δικής μας μελέτης, οι οποίοι ή δεν είχαν διαβητική πολυνευροπάθεια ή στη χειρότερη περίπτωση είχαν ενδεχόμενη διαβητική πολυνευροπάθεια, σύμφωνα με τα κριτήρια. Έτσι ίσως εξηγείται και η διαφορά της μέσης τιμής του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου στους διαβητικούς ασθενείς στη δική μας και στη μελέτη των Uluc et al. Στη μελέτη μας ήταν $14,28 \pm 3,657$ μV ενώ στη μελέτη των Uluc et al. $11,7 \pm 4,6$ μV , παρόλο που η μέση ηλικία των διαβητικών ασθενών στη μελέτη μας ήταν μεγαλύτερη ($60,6 \pm 8,09$ στη δική μας, $52,7 \pm 6,1$ στη μελέτη των Uluc et al.). Όπως στη μελέτη μας, έτσι και σε αυτή, διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση του ύψους του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου αλλά και του γαστροκνημιαίου νεύρου στην ομάδα των διαβητικών ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αυτό σημαίνει πως η παθολογική διαδικασία είχε ήδη επηρεάσει το γαστροκνημιαίο νεύρο, όχι μόνο στο περιφερικό του τμήμα, το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο, αλλά και κεντρικότερα πριν την εμφάνιση οποιουδήποτε τυπικού κλινικού ή ηλεκτροφυσιολογικού κριτηρίου πολυνευροπάθειας.

Κάτι τέτοιο παραδόξως δε φάνηκε στη μελέτη των Balci et al. Παρόλο που επιλέχθηκαν, όπως είπαμε, διαβητικοί ασθενείς με πιθανή τυπική διαβητική πολυνευροπάθεια, το μέσο ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου δε διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ της ομάδας των διαβητικών ασθενών και των υγιών μαρτύρων. Διαφορά παρατηρήθηκε στο ύψος του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου, συνεπώς και στο λόγο του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου.

Γιατί το γαστροκνημιαίο νεύρο φάνηκε επηρεασμένο από το διαβήτη στη δική μας μελέτη και όχι στη μελέτη των Balci et al. δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί. Μία εξήγηση θα μπορούσε να είναι η διαφορά στη διάρκεια του διαβήτη. Οι διαβητικοί ασθενείς της μελέτης μας είχαν μέση διάρκεια διαβήτη $8,8 \pm 6,3$ έτη με εύρος 1 – 21 έτη ενώ οι διαβητικοί της μελέτης των Balci et al. είχαν 7,1 έτη με εύρος 1 – 10 έτη. Αλλά και πάλι αυτό από μόνο του δεν αρκεί. Χρειάζονται επίσης δεδομένα σχετικά με τον τύπο του διαβήτη και το πόσο καλά είναι ρυθμισμένος. Αυτά όμως τα δεδομένα είναι ελλιπή.

Όσον αφορά τη μελέτη μας αναγνωρίζουμε ότι παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Κατ' αρχάς το δείγμα μας ήταν μικρό. Μόλις 50 άτομα, διαβητικοί ασθενείς και υγιείς μάρτυρες, εξετάστηκαν για τις ανάγκες της μελέτης. Επίσης οι διαβητικοί ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν ικανό χρονικό διάστημα διαβήτη, 8,8 χρόνια κατά μέσο όρο, ενώ η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν 7,3% για τους 19 εκ των 25 (για τους υπόλοιπους 6 δεν διαθέτουμε πρόσφατα στοιχεία). Επιπλέον δεν έγινε διάκριση μεταξύ διαβητικών ασθενών με και χωρίς νευροπαθητικά συμπτώματα, αν και η πλειοψηφία, οι 19 στους 25, ήταν ασυμπτωματικοί. Ίσως αυτοί οι παράγοντες συνέβαλαν στη μη επίτευξη του βασικού σκοπού της μελέτης, την ανάδειξη της χρησιμότητας του λόγου του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στην πρόωπη διάγνωση της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας. Παρατηρήθηκε, όμως, όπως είπαμε προηγουμένως, 20% των διαβητικών να έχουν λόγο ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου $> 3,51$, της μέγιστης, δηλαδή, τιμής του στους υγιείς. Αυτό μπορεί ενδεχομένως να αποτελέσει μία νευροφυσιολογική ένδειξη πολύ πρώιμης διάγνωσης τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας.

Προτείνεται η μελλοντική συγκριτική μελέτη μεγαλύτερου δείγματος ασθενών-μαρτύρων επιλέγοντας ιδανικότερα μόνο διαβητικούς ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία με μικρότερη μέση διάρκεια νόσου και ίσως καλύτερη ρύθμισή της. Κατ' αυτόν τον τρόπο

υποθέτουμε ότι θα εισαχθούν στη μελέτη διαβητικοί ασθενείς, στους οποίους το μέσο ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου, όχι μόνο θα είναι εντός φυσιολογικών ορίων, αλλά δεν θα παρουσιάζει και διαφορές από την ομάδα των υγιών-μαρτύρων. Οπότε σε αυτή την περίπτωση, μένει να αποδειχθεί αν υφίσταται οποιαδήποτε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο ύψος του ΣΑΔΕ του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου και κατ' επέκταση του λόγου του ύψους του ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου.

5. Συμπεράσματα

Για τους λόγους που εξηγήσαμε, τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν απέδειξαν άμεσα τη χρησιμότητα του λόγου του ύψους των ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου στη πρόωπη διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας. Ωστόσο φάνηκε ότι σε διαβητικούς ασθενείς η παθολογική διαδικασία είναι δυνατόν να έχει ήδη επηρεάσει το γαστροκνημιαίο νεύρο, όχι μόνο στο περιφερικό του τμήμα, το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο, αλλά και κεντρικότερα πριν την εμφάνιση οποιουδήποτε τυπικού κλινικού ή ηλεκτροφυσιολογικού κριτηρίου νευροπάθειας. Επίσης, λόγος ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου/ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου $> 3,51$ μπορεί ενδεχομένως να αποτελέσει μία νευροφυσιολογική ένδειξη πολύ πρόωπης διάγνωσης τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας. Σε τελική ανάλυση φαίνεται να αξίζει, λοιπόν, να εξετάζεται νευροφυσιολογικά το ραχιαίο γαστροκνημιαίο νεύρο μαζί με το γαστροκνημιαίο νεύρο και να υπολογίζεται ο λόγος των ΣΑΔΕ σε πρώιμο στάδιο του διαβήτη.

6. Βιβλιογραφία

- 1 American Diabetes Association. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes care* 37.Supplement 1 (2014): S81-S90.
- 2 American Diabetes Association. "2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021." *Diabetes Care* 44.Supplement 1 (2021): S15-S33.
- 3 Craig, Maria E., Andrew Hattersley, and Kim C. Donaghue. "Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents." *Pediatric diabetes* 10 (2009): 3-12.
- 4 Dabelea, Dana, et al. "Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009." *Jama* 311.17 (2014): 1778-1786.
- 5 Kharroubi, Akram T., and Hisham M. Darwish. "Diabetes mellitus: The epidemic of the century." *World journal of diabetes* 6.6 (2015): 850.
- 6 Bacha, Fida, et al. "From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation." *Diabetes care* 33.10 (2010): 2225-2231.
- 7 Grundy, Scott M. "Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk." *Journal of the American College of Cardiology* 59.7 (2012): 635-643.
- 8 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- 9 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 10 Saeedi, Pouya, et al. "Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas." *Diabetes research and clinical practice* 157 (2019): 107843.
- 11 Rewers, Arleta. "Acute metabolic complications in diabetes." (2021).
- 12 Heydari, Iraj, et al. "Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients." *International Journal of Diabetes Mellitus* 2.1 (2010): 61-63.
- 13 Deshpande, Anjali D., Marcie Harris-Hayes, and Mario Schootman. "Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications." *Physical therapy* 88.11 (2008): 1254-1264

- 14 Hicks, Caitlin W., and Elizabeth Selvin. "Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes." *Current diabetes reports* 19.10 (2019): 1-8.
- 15 Tesfaye, Solomon, et al. "Vascular risk factors and diabetic neuropathy." *New England Journal of Medicine* 352.4 (2005): 341-350.
- 16 Adler, Amanda I., et al. "Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy: results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study." *Diabetes care* 20.7 (1997): 1162-1167.
- 17 Tesfaye, Solomon, et al. "Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments." *Diabetes care* 33.10 (2010): 2285-2293.
- 18 Thomas, P. K. "Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy." *Diabetes* 46.Supplement 2 (1997): S54-S57.
- 19 Pop-Busui, Rodica, et al. "Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association." *Diabetes care* 40.1 (2017): 136-154.
- 20 Hanewinckel, Rens, et al. "The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy." *European journal of epidemiology* 31.1 (2016): 5-20.
- 21 Vinik, Aaron I., et al. "Diabetic neuropathy." *Endocrinology and Metabolism Clinics* 42.4 (2013): 747-787.
- 22 Sloan, Gordon, Dinesh Selvarajah, and Solomon Tesfaye. "Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy." *Nature Reviews Endocrinology* 17.7 (2021): 400-420.
- 23 Schreiber, Anne K., et al. "Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment." *World journal of diabetes* 6.3 (2015): 432.
- 24 Σταμπουλής Ε. Παθήσεις περιφερικού νευρικού συστήματος. Αθήνα, 2016, 759-768.
- 25 Khanolkar, M. P., S. C. Bain, and J. W. Stephens. "The diabetic foot." *QJM: An International Journal of Medicine* 101.9 (2008): 685-695.
- 26 Feldman, Eva L., et al. "Diabetic neuropathy." *Nature reviews Disease primers* 5.1 (2019): 1-18.
- 27 Feldman, Eva L., et al. "New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain." *Neuron* 93.6 (2017): 1296-1313.

- 28 Mizisin, Andrew P. "Mechanisms of diabetic neuropathy: Schwann cells." *Handbook of clinical neurology* 126 (2014): 401-428.
- 29 Vincent, Andrea M., et al. "Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets." *Nature Reviews Neurology* 7.10 (2011): 573-583.
- 30 Viader, Andreu, et al. "Aberrant Schwann cell lipid metabolism linked to mitochondrial deficits leads to axon degeneration and neuropathy." *Neuron* 77.5 (2013): 886-898.
- 31 Wiggin, Timothy D., et al. "Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy." *Diabetes* 58.7 (2009): 1634-1640.
- 32 Padilla, Amelia, et al. "Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity." *Brain research* 1370 (2011): 64-79.
- 33 Nowicki, Marcin, et al. "Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL)-induced cell death in dorsal root ganglion cell cultures depends not on the lectin-like oxLDL receptor-1 but on the toll-like receptor-4." *Journal of neuroscience research* 88.2 (2010): 403-412.
- 34 Honjo, Tomoyuki, et al. "Essential role of NOXA1 in generation of reactive oxygen species induced by oxidized low-density lipoprotein in human vascular endothelial cells." *Endothelium* 15.3 (2008): 137-141.
- 35 Vincent, Andrea M., et al. "Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets." *Nature Reviews Neurology* 7.10 (2011): 573-583.
- 36 Wada, Ryuichi, and Soroku Yagihashi. "Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1043.1 (2005): 598-604.
- 37 Fernyhough, Paul, et al. "Insulin and insulin-like growth factor I enhance regeneration in cultured adult rat sensory neurones." *Brain research* 607.1-2 (1993): 117-124.
- 38 Sugimoto, Kazuhiro, et al. "Insulin receptor in rat peripheral nerve: its localization and alternatively spliced isoforms." *Diabetes/metabolism research and reviews* 16.5 (2000): 354-363
- 39 Kim, Bhumsoo, et al. "Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons." *Endocrinology* 152.10 (2011): 3638-3647.

- 40 Kim, Bhumsoo, and Eva L. Feldman. "Insulin resistance in the nervous system." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 23.3 (2012): 133-141.
- 41 Van Dam, P. Sytze, et al. "Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms." *European journal of pharmacology* 719.1-3 (2013): 180-186.
- 42 Tabit, Corey E., et al. "Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications." *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 11.1 (2010): 61-74.
- 43 Malik, R. A., et al. "Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy." *Diabetologia* 32.2 (1989): 92-102.
- 44 Tesfaye, S., et al. "Exercise-induced conduction velocity increment: a marker of impaired peripheral nerve blood flow in diabetic neuropathy." *Diabetologia* 35.2 (1992): 155-159.
- 45 Tuck, R. R., J. D. Schmelzer, and P. A. Low. "Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy." *Brain* 107.3 (1984): 935-950.
- 46 Thrainsdottir, Soley, et al. "Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man." *Diabetes* 52.10 (2003): 2615-2622.
- 47 England, J. D., et al. "Distal symmetrical polyneuropathy: definition for clinical research." *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 31.1 (2005): 113-123.
- 48 Chaudhari, Sweta Chetan, et al. "Dorsal sural sensory nerve action potential: A study for reference values." *Annals of Indian Academy of Neurology* 20.2 (2017): 127.
- 49 Frigeni, Barbara, et al. "Neurophysiological examination of dorsal sural nerve." *Muscle & nerve* 46.6 (2012): 891-894.
- 50 Kokotis, P., et al. "Nomogram for determining lower limit of the sural response." *Clinical neurophysiology* 121.4 (2010): 561-563.

- 51 Oh, Shin J. Clinical electromyography: nerve conduction studies. Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 290-292.
- 52 Tankisi, H., et al. "Evidence-based recommendations for examination and diagnostic strategies of polyneuropathy electrodiagnosis." *Clinical neurophysiology practice* 4 (2019): 214-222.
- 53 Burke, David, Nevell F. Skuse, and A. Keith Lethlean. "Sensory conduction of the sural nerve in polyneuropathy." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 37.6 (1974): 647-652.
- 54 Lee, Hang J., H. J. Bach, and Joel A. DeLisa. "Lateral dorsal cutaneous branch of the sural nerve. Standardization in nerve conduction study." *American journal of physical medicine & rehabilitation* 71.6 (1992): 318-320.
- 55 Killian, James M., and P. Jay Foreman. "Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies." *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 24.6 (2001): 817-820.
- 56 Balci, Kemal, et al. "Utility of dorsal sural nerve in early determination of diabetic polyneuropathy." *Journal of the peripheral nervous system: JPNS* 10.3 (2005): 342-343.
- 57 Turgut, Nilda, et al. "Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children." *Clinical neurophysiology* 115.6 (2004): 1452-1456.
- 58 Uluc, Kayihan, et al. "Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients." *Clinical neurophysiology* 119.4 (2008): 880-885.
- 59 Acharya, Manoranjan, and Sunil Jena. "Reference values of dorsal sural sensory nerve action potential: A useful tool to diagnose peripheral neuropathy." *Muller Journal of Medical Sciences and Research* 12.1 (2021): 13-13.
- 60 Krøigård, Thomas, et al. "Normative reference values for the dorsal sural nerve derived from a large multicenter cohort." *Clinical Neurophysiology Practice* 6 (2021): 239-243.
- 61 Rivner, Michael H., Thomas R. Swift, and Khalid Malik. "Influence of age and height on nerve conduction." *Muscle & nerve* 24.9 (2001): 1134-1141.