

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μ. Τσολιά

**ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ
ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

**ΛΟΥΡΑΚΗ ΜΑΡΙΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ


ΑΘΗΝΑ 2016

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ



ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΣΙΛΕΥΟΥΝ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΞΕΙΜΕΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΤΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΠΟΝΕΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΜΑΛΕΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ, ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΕΞΕΤΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΠΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΠΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΣΩ ΟΥΤΕ ΘΑ ΠΡΟΔΕΙΞΩ ΠΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΟΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗΤΟΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΟΣΔΗΠΟΤΕ ΑΓΕΙΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΕΛΕΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΗ ΔΙΚΑΙΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΠΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗΝ ΕΡΗΝΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΤΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΤΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΤΙΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ: Καθηγητής Δ. ΚΑΦΕΤΖΗΣ (2007-2011)
Καθηγήτρια Χ. ΤΖΟΥΜΑΚΑ-ΜΠΑΚΟΥΛΑ (2011-2013)
Καθηγήτρια Μ. ΤΣΟΛΙΑ (2013-)**

ΘΕΜΑ:

**«ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ
ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

Υποψήφια διδάκτωρ:

**ΛΟΥΡΑΚΗ ΜΑΡΙΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

**Επιστημονικός υπεύθυνος:
ΚΥΡΙΑΚΗ-ΑΘΗΝΑ ΚΑΡΑΒΑΝΑΚΗ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ
Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»**

ΑΘΗΝΑ 2016

Μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Κυριακή-Αθηνά Καραβανάκη: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Χριστίνα Κανακά-Gantenbein: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Δημήτριος Καφετζής: Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

Γεώργιος Βάρτζελης: Λέκτορας Παιδιατρικής Νευρολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Χριστίνα Κανακά-Gantenbein: Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Κυριακή-Αθηνά Καραβανάκη: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Δημήτριος Καφετζής: Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών

Αναστάσιος Παπαδημητρίου: Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής και Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλεξάνδρα Σολδάτου: Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μαρία Τσολιά: Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας, Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 9 Δεκεμβρίου 2015

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως». Νόμος 5343/1932, άρθρον 202, παράγραφος 2.

*Στα παιδιά μου,
Κωνσταντίνο και Εύα*

Ευχαριστίες

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους με βοήθησαν να ολοκληρώσω αυτό το πόνημα:

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Σακχαρώδη Διαβήτη του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Κυριακή-Αθηνά Καραβανάκη για τη σημαντική συμβολή της στο σχεδιασμό, την εκτέλεση, τη συγγραφή και ολοκλήρωση της μελέτης, για την καθοριστική βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια και σε όλα τα επίπεδα αξιολόγησης της παρούσας μελέτης, καθώς και για την τιμή που μου έκανε να είναι επιβλέπον μέλος της διδακτορικής μου διατριβής.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Σακχαρώδη Διαβήτη του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χριστίνα Κανακά-Gantenbein για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια μέχρι την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης και για την τιμή που μου έκανε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής επίβλεψης της διδακτορικής μου διατριβής.

Τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δημήτριο Καφετζή για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την ουσιαστική αρωγή που μου προσέφερε από τα πρώτα βήματα της μεταπτυχιακής μου πορείας, καθώς και για την τιμή που μου έκανε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής επίβλεψης διδακτορικής μου διατριβής.

Την Επιμελήτρια Α' της Νευρολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία» κ. Μαρίνα Κατσαλούλη για την ακούραστη συνδρομή της όσον αφορά τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο των ασθενών της μελέτης.

Τη Διευθύντρια του Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας του Γενικού Νοσοκομείου «Λαϊκό» κ. Νικολίτσα Καφάση για τις πολύτιμες συμβουλές της και την ακούραστη συνδρομή της όσον αφορά τη διεκπεραίωση του κύριου εργαστηριακού μέρους της μελέτης.

Τη Διευθύντρια του Βιοχημικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π. & Α. Κυριακού» κ. Ειρήνη Παρασκάκη και τη Βιολόγο Αδαμαντία Παναγούλια για τη βοήθεια που μου προσέφεραν στη διεκπεραίωση εργαστηριακού μέρους της μελέτης.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χριστίνα Καραγιάννη, με την οποία είχα την ευτυχία να συνεργασθώ στα πρώτα βήματα της επιστημονικής μου δραστηριότητας και να με καθοδηγήσει σε όλα τα στάδια της μελέτης.

Νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω αμέριστα το σύζυγο και τους γονείς μου για τη συμπαράσταση που μου προσέφεραν σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής, χωρίς τους οποίους δε θα είχε ολοκληρωθεί αισίως αυτή η προσπάθεια.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τους συνεργάτες του Διαβητολογικού Εξωτερικού Ιατρείου της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» για την άριστη συνεργασία τους, τόσο στο κλινικό, όσο και στο ερευνητικό πεδίο, καθώς και για τη δημιουργία φιλικού περιβάλλοντος, απαραίτητου για την υποδοχή και φροντίδα των μικρών ασθενών.

Τέλος, στα παιδιά και στα μέλη των οικογενειών τους, που πήραν μέρος στην παρούσα μελέτη, εκφράζω τη βαθειά ευγνωμοσύνη μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|----|
| ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ | 12 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 15 |
| SUMMARY | 19 |
| A) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 21 |
| <u>Γ) ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u> | |
| 1) ΣΑΚΧΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔ 1) | 23 |
| 2) ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΟ ΣΔ 1 | 25 |
| 2.1) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ | 28 |
| 2.2) ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ | 30 |
| 2.3) ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ | 36 |
| 2.4) ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ..... | 44 |
| 2.5) ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ..... | 48 |
| 2.5.α) <i>Εκτίμηση συμπτωμάτων και σημείων νευροπάθειας</i> | |
| <i>Φυσική εξέταση</i> | 48 |
| 2.5.β) <i>Ποσοτική εκτίμηση της λειτουργικότητας του περιφερικού νευρικού</i> | |
| <i>συστήματος (ΠΝΣ)-Ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες</i> | 50 |
| 2.5.β1. Η παλλαισθησία | 50 |
| 2.5.β2. Η αίσθηση της αφής..... | 52 |
| 2.5.β3. Η θερμοαισθητικότητα..... | 52 |
| 2.5.β4. Οι μελέτες της νευρικής αγωγιμότητας | 54 |
| 2.5.β5. Το ηλεκτρομυογράφημα | 56 |
| 2.5.γ) <i>Εκτίμηση της λειτουργικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος</i> | |
| <i>(ΑΝΣ)</i> | 56 |
| 2.6) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ..... | 59 |
| 2.7) Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ..... | 67 |
| 2.8) ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ..... | 71 |
| 2.8.α) <i>Το «διαβητικό πόδι»</i> | 71 |
| 2.8.α1. Νευροπαθητικό έλκος | 72 |
| 2.8.α2. Νευροπαθητική αρθροπάθεια (άρθρωση Charcot) | 74 |
| 2.8.α3 Νευροπαθητικό οίδημα..... | 74 |
| 2.8.α4. Νευροϊσχαιμικό έλκος..... | 75 |
| 2.8.β) <i>Επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα</i> | 76 |
| 2.8.γ) <i>Επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα</i> | 77 |
| 2.9) Η ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ | 79 |

| | |
|---|-----|
| 2.10) ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ..... | 82 |
| 2.11) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΔ 1..... | 85 |
| 3) Η ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ..... | 87 |
| 3.1) ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ | |
| ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΩΝ β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ..... | 87 |
| 3.2) ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟ ΣΔ 1..... | 88 |
| 3.3) ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ | |
| ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΔ 1 | 94 |
| 3.4) Η ΣΥΝΟΛΟΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΤΟ ΣΔ 1..... | 98 |
| 3.5) ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ..... | 104 |
| 3.6) ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ | |
| ΜΕ ΤΑ GADA | 105 |
| 3.7) Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ GADA ΚΑΙ ΙΑ-2Α ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ | |
| ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ | 110 |
| | |
| Β) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | |
| <u>Ι) ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u> | 116 |
| <u>ΙΙ) ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</u> | 117 |
| 1) ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... | 117 |
| 2) ΘΕΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ | 118 |
| 3) ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | 118 |
| 4) ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ..... | 119 |
| 4.1) ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | 119 |
| 4.2) ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ | 119 |
| 5) ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ | 120 |
| 5.1) ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ | 122 |
| 5.1.α) Μέτρηση του ουδού της αισθητικότητας των δονήσεων (ΟΑΔ)..... | 122 |
| 5.1.β) Ηλεκτρονευρογράφημα (ΗΝΓ) | 124 |
| 5.2) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ | 133 |
| 5.2.α) Μέτρηση αυτοαντισωμάτων (GADA και ΙΑ-2Α) | 133 |
| 5.2.β) Μέτρηση HbA1c και γλυκόζης (σε τριχοειδικό αίμα) | 137 |
| 5.2.γ) Μέτρηση μικρολευκωματίνης ούρων | 137 |
| 6) ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ..... | 138 |

III) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

| | |
|---|-----|
| 1) ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... | 140 |
| 2) ΜΕΛΕΤΗ ΟΥΔΟΥ ΤΗΣ ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΔΟΝΗΣΕΩΝ (ΟΑΔ): ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ | 142 |
| 2.1) ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΟΑΔ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΕΣ..... | 142 |
| 2.2) ΔΙΑΚΡΙΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΛΛΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕ ΤΟ ΒΙΟΤΗΣΙΟΜΕΤΕΡ..... | 149 |
| 3) ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ 1..... | 151 |
| 3.1) ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ: ΗΛΕΚΤΡΟΝΕΥΡΟΓΡΑΦΗΜΑ (ΗΝΓ) | 151 |
| 3.2) ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ | 159 |
| 3.3) ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ | 166 |
| 3.4) ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ..... | 169 |
| <u>IV) ΣΥΖΗΤΗΣΗ</u> | 177 |
| <u>V) ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u> | 206 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 213 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ | 255 |
| I) ΦΥΛΛΟ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (ΑΣΘΕΝΕΙΣ) | 256 |
| II) ΦΥΛΛΟ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (ΜΑΡΤΥΡΕΣ) | 259 |
| III) ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΠΡΟΣ ΓΟΝΕΙΣ/ΑΣΘΕΝΕΙΣ | 261 |
| IV) ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟ ΕΝΤΥΠΟ ΕΓΓΡΑΦΗΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ | 263 |
| V) ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ | 264 |

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- aTg:** αντισώματα έναντι θυρεοσφαιρίνης
- aTPO:** αντισώματα έναντι θυρεοειδικής υπεροξειδάσης
- AUC:** area under the curve (περιοχή κάτω από την καμπύλη)
- BMI:** Body Mass Index (δείκτης μάζας σώματος)
- CMAP:** σύνθετο προκλητό δυναμικό (compound muscle action potential)
- CNAP:** σύνθετο νευρικό δυναμικό (compound nerve action potential)
- DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial
- G₀:** γείωση
- G₁:** ενεργό ηλεκτρόδιο καταγραφής
- G₂:** ηλεκτρόδιο αναφοράς
- GABA:** γ-αμινοβουτυρικό οξύ (gamma aminobutyric acid)
- GAD:** αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος
- GADA:** αυτοαντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (glutamic acid decarboxylase autoantibodies)
- HbA_{1c}:** γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
- HLA:** Human Leukocyte Antigen (αντιγόνο του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας)
- HRV:** μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability)
- IA-2/ ICA512:** αντιγόνο-2 ή αντιγόνο 512 των νησιδίων του παγκρέατος (έναντι τυροσινικής φωσφατάσης)
- IA-2A:** αυτοαντισώματα έναντι του αντιγόνου-2 των νησιδίων του παγκρέατος (islet antigen-2 autoantibodies)
- IAA:** αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (autoantibodies to insulin)
- ICA:** κυτταροπλασματικά αυτοαντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (cytoplasmic islet cell antibodies)
- IgG:** ανοσοσφαιρίνη G
- ISPAD:** International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
- IA-2β:** αντιγόνο-2β των νησιδίων του παγκρέατος
- LE:** εγκεφαλίτιδα του μεταιχμιακού συστήματος (limbic encephalitis)
- mHbA_{1c}:** μέση γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
- NCS:** μελέτες νευρικής αγωγιμότητας (nerve conduction studies)
- NO:** μονοξείδιο του αζώτου

NOD: μη παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια (non diabetic obese mice)

PCA: αυτοαντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου (parietal cell autoantibodies)

PSA: power spectral analysis

SDS: Standard Deviation Score (συντελεστής τυπικής απόκλισης)

SMS: σύνδρομο του δύσκαπτου ανθρώπου (stiff man syndrome)

ZnT8: μεταφορέας εκροής ιόντων ψευδαργύρου

ZnT8A: αυτοαντισώματα έναντι του μεταφορέα εκροής ιόντων ψευδαργύρου

ANΣ: αυτόνομο νευρικό σύστημα

ΑΤΑ: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας

ΔΑΝ: διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια

ΗΝΓ: ηλεκτρονευρογράφημα

ΚΤΑ: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας

ΟΑΔ: ουδός αισθητικότητας των δονήσεων

ΠΝΣ: περιφερικό νευρικό σύστημα

ΣΔ 1: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

ΣΔ 2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί συχνή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ 1) στην ενήλικη ζωή, ενώ σπάνια αποτελεί κλινικό πρόβλημα στην παιδική ηλικία. Εντούτοις, δείκτες νευρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί και σε παιδιατρικούς ασθενείς με διαβήτη. Η ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου αποτελεί τον κυριότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΔΝ, που ωστόσο έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία, μη διευκρινισμένη ακόμη πλήρως. Τα αντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος [glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA)] και έναντι του αντιγόνου-2 των νησιδίων του παγκρέατος [islet antigen-2 antibodies (IA-2A)] είναι τα σημαντικότερα αντισώματα έναντι των β-κυττάρων στον ΣΔ1. Όμως το αντίσωμα GADA έχει συσχετιστεί και με την εμφάνιση διαφόρων νευρολογικών νοσημάτων, ενώ υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο των αντισωμάτων GADA και IA-2A στην παθογένεια της ΔΝ.

Σκοποί: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να καταγράψει τη συχνότητα εμφάνισης παθολογικών πρώιμων δεικτών ΔΝ των μεγάλων εμμύελων νευρικών ινών σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1. Επίσης στόχο της μελέτης αποτέλεσε η αναζήτηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της αρχόμενης νευρικής δυσλειτουργίας και διάφορων παραγόντων που έχουν κατά καιρούς συσχετισθεί με την εκδήλωση ΔΝ, όπως η ηλικία, το φύλο, το ύψος, η εφηβεία, η διάρκεια νόσου, ο μεταβολικός έλεγχος του ασθενούς και η εκδήλωση άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών (αρχόμενη νεφροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια). Επιπλέον προσδιορίστηκε η συχνότητα ανίχνευσης θετικών GADA και IA-2A στον πληθυσμό της μελέτης και αναζητήθηκε η πιθανή συσχέτισή τους με την παρουσία παθολογικών δεικτών νευρικής δυσλειτουργίας.

Υλικό και μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 129 ασθενείς με ΣΔ 1, ηλικίας άνω των 8 ετών, με διάρκεια νόσου τουλάχιστον 2 έτη και ισάριθμοι μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Καταγράφηκαν τα σωματομετρικά στοιχεία και έγινε νευρολογική εξέταση του πληθυσμού. Όσον αφορά τους ασθενείς, προσδιορίστηκε επιπλέον το επίπεδο μεταβολικού ελέγχου (μέση τιμή HbA1c του τελευταίου έτους), η παρουσία αρχόμενης νεφροπάθειας (επίμονη μικρολευκωματινουρία) και αμφιβληστροειδοπάθειας (με βυθοσκόπηση) και ελήφθησαν δείγματα αίματος για τον

προσδιορισμό των επιπέδων των αντισωμάτων GADA και IA-2A. Η περιφερική νευροπάθεια εκτιμήθηκε σε ασθενείς και μάρτυρες με τον υπολογισμό του ουδού αισθητικότητας των δονήσεων (ΟΑΔ) με biothesiometer σε αντίχειρα, δείκτη, μεγάλο δάκτυλο του ποδιού και έξω σφυρό. Επιπλέον οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ηλεκτρονευρογράφημα (ΗΝΓ) για προσδιορισμό της ταχύτητας της αγωγής του ερεθίσματος και των παραγόμενων δυναμικών σε μέσο, περνιαίο και γαστροκνημιαίο νεύρο. Οι φυσιολογικές τιμές του ΟΑΔ υπολογίστηκαν με βάση τα ανώτερα όρια (95% διάστημα εμπιστοσύνης) των μετρήσεων των μαρτύρων για κάθε θέση εξέτασης.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ 1, αν και στην πλειονότητά τους ασυμπτωματικοί (96.1%), παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ΟΑΔ από τους υγιείς μάρτυρες σε άνω και κάτω άκρα. Παθολογικός ΟΑΔ, διαπιστώθηκε σε 44.5% των ασθενών, συχνότερα στα κάτω άκρα. Παθολογικό ΗΝΓ διαπιστώθηκε σε 34.1% των ασθενών, συχνότερα στα νεύρα των κάτω άκρων, και μάλιστα στον αισθητικό κλάδο του περνιαίου νεύρου. Θετικά αυτοαντισώματα GADA και IA-2A ανευρέθησαν σε 62.7% και 58.7% του πληθυσμού αντίστοιχα, ενώ 42.4% των ασθενών είχαν θετικά και τα δύο αυτοαντισώματα. Η ανεύρεση παθολογικού ΟΑΔ ή ΗΝΓ δε συσχετιζόταν με το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια του ΣΔ 1, το μεταβολικό έλεγχο, την παρουσία άλλων επιπλοκών ή με την ύπαρξη θετικών GADA ή IA-2A. Εντούτοις, χαμηλότερο δυναμικό ενεργείας στον αισθητικό κλάδο του περνιαίου νεύρου, ενδεικτικό αξονικής δυσλειτουργίας, παρατηρήθηκε σε ασθενείς με θετικά GADA ($p=0.046$) ή IA-2A ($p=0.002$). Η αύξηση του αριθμού των θετικών αυτοαντισωμάτων σχετιζόταν μάλιστα με προοδευτική μείωση των δυναμικών στον αισθητικό αλλά και κινητικό κλάδο του περνιαίου νεύρου. Οι ασθενείς με αρνητικά αυτοαντισώματα είχαν επίσης καλύτερα επίπεδα του δυναμικού του γαστροκνημιαίου νεύρου. Επομένως, η παρουσία ενός ή και των δύο ανωτέρω εξετασθέντων αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A συσχετίστηκε με αρχόμενη αξονική δυσλειτουργία στα νεύρα των κάτω άκρων.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι η υποκλινική διαβητική νευροπάθεια είναι συχνή σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, ανεξάρτητα από τη διάρκεια του διαβήτη ή την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου. Επισημαίνεται λοιπόν η ανάγκη επαγρύπνησης των κλινικών ιατρών για την έγκαιρη διάγνωση της εν

λόγω επιπλοκής. Αναφέρεται επίσης για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία η συσχέτιση της παραμονής των αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A με την παρουσία παθολογικών δεικτών πρώιμης αξονικής δυσλειτουργίας σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1. Μελλοντικές μελέτες πιθανόν θα αποκαλύψουν τον ακριβή μηχανισμό με τον οποίο τα αυτοαντισώματα εμπλέκονται στην αξονική εκφύλιση στα πρώτα στάδια της μακράς πορείας της διαβητικής νευροπάθειας.

SUMMARY

Introduction: Diabetic neuropathy (DN) is a common complication of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in adulthood, whereas it is rare as a clinical problem during childhood. However, impaired indices of neural function have also been reported in T1DM children and adolescents. The quality of metabolic control is the most important modifiable risk factor for the development of DN, which seems to have a multifactorial aetiology, not fully clarified yet. Glutamic acid decarboxylase (GADA) and islet antigen-2 (IA-2A) antibodies are major β -cell antibodies in T1DM. GADA antibodies have also been associated to the development of various neurologic diseases, while the role of GADA and IA-2A in the development of DN remains controversial.

Aims: The aim of the present study was the assessment of the prevalence of impaired early indices of large myelinated nerve fiber dysfunction in T1DM children and adolescents. An additional target was the investigation of possible correlations of incipient DN with different parameters, such as age, gender, height, puberty, T1DM duration, metabolic control or other diabetic complications (early nephropathy or retinopathy). Moreover, in T1DM patients the presence of GADA and IA-2A was recorded and their possible association with indices of nerve dysfunction was investigated.

Materials and methods: The study population consisted of 129 T1DM patients aged ≥ 8 years, with a disease duration of ≥ 2 years and 129 healthy control subjects. A complete physical and neurological examination was conducted in every subject. In T1DM patients, metabolic control was assessed with the calculation of mean HbA1c value (average of the last year's HbA1c recordings). Persistent microalbuminuria and abnormal findings in fundoscopy were used as indices of early nephropathy and retinopathy, respectively. Blood samples were collected from the patients for the estimation of GADA and IA-2A levels. Vibration sensation threshold (VST) as an index of peripheral DN was measured in both patients and controls in thumb, index finger, toe and hallux using a biothesiometer. As far as the patients were concerned, nerve conduction studies (NCS) were performed for the electrophysiological examination of median, peroneal and sural nerves. VST abnormality for each

examination site was defined as values exceeding the 95% confidence interval of the controls' measurements (the upper normal limit).

Results: Patients, although asymptomatic in the vast majority (96.1%), had significantly elevated VST values in the upper and lower limbs compared to controls. Almost half of the patients (44.5%) had abnormal VST values in at least one site, more frequently in the lower limbs. Abnormal NCS was recorded in 34.1% of the patients, mainly in sensory peroneal nerve. The presence of GADA, IA-2A and double antibody positivity were recorded in 62.7%, 58.7% and 42.4% of the patients respectively. VST or NCS abnormality did not correlate with gender, age, T1DM duration, diabetic control, the presence of other diabetic complications or the presence of GADA or IA-2A autoantibodies. However, patients with positive GADA or IA-2A had lower compound nerve action potential (CNAP) in the sensory peroneal nerve ($p=0.046$ and $p=0.002$, respectively), indicative of axonal dysfunction. Additionally, a progressive reduction in peroneal action potentials (both sensory and motor) was observed in parallel with the increase of the number of positive autoantibodies (GADA and/or IA-2A). On the contrary, patients with no antibody positivity had better sural CNAP. Conclusively, the presence of one or both of the examined autoantibodies GADA and IA-2A was associated with axonal dysfunction in the lower limbs.

Conclusions: The results of the present study indicate that subclinical DN is frequent among T1DM children and adolescents, irrespectively of disease duration or the quality of metabolic control. Thus early diagnosis of nerve dysfunction is of major importance. The association of the presence of GADA and IA-2A autoantibodies with indices of early axonal dysfunction in T1DM children and adolescents is reported for the first time. Future studies may reveal the exact pathways through which the above autoantibodies are involved in the development of axonal degeneration observed early in the course of diabetic neuropathy.

A) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

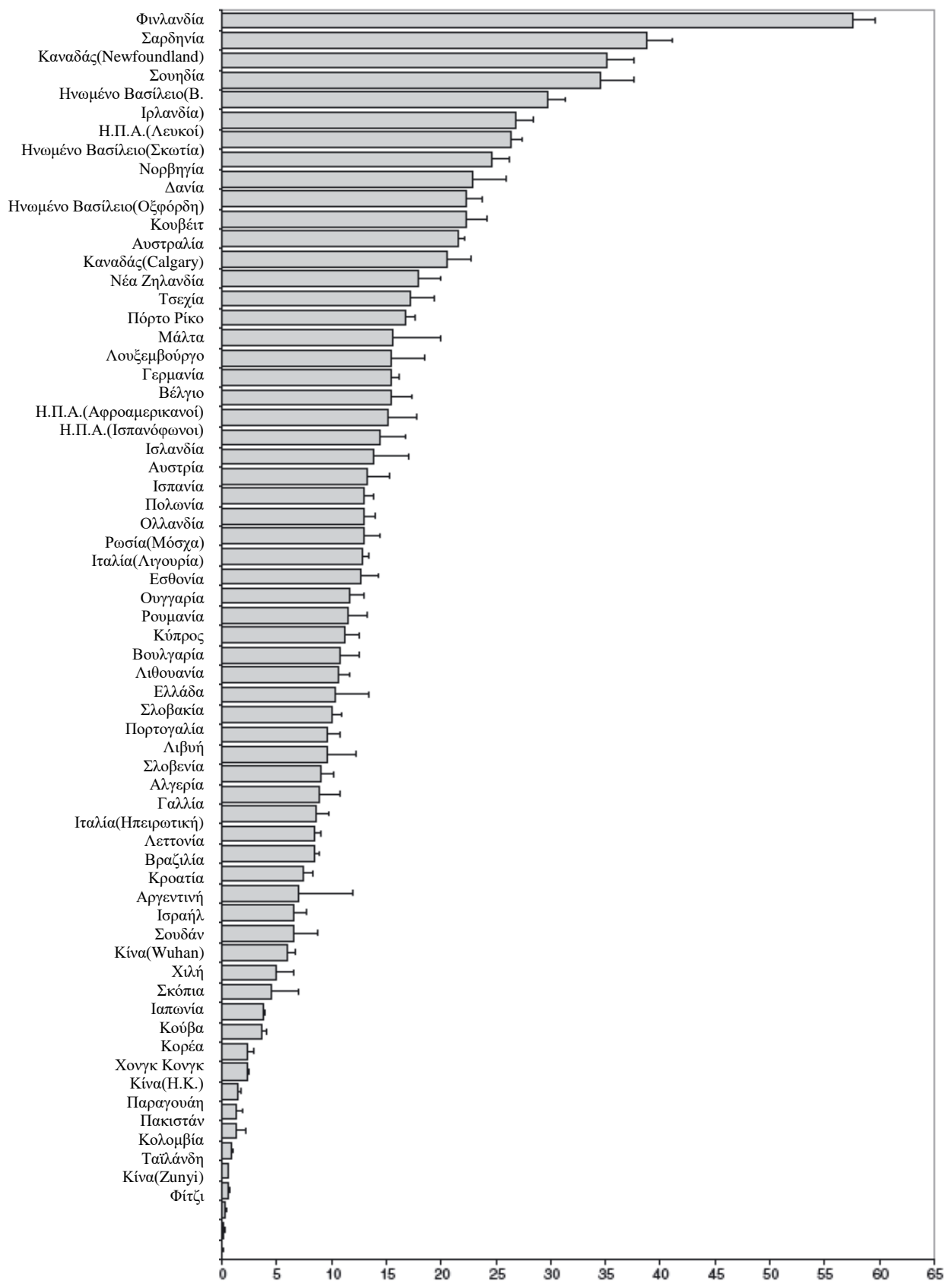
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1) ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔ 1)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει το σακχαρώδη διαβήτη ως μία μεταβολική διαταραχή με πολλαπλή αιτιολογία, που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, με διαταραχή στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών, λόγω έλλειψης ινσουλίνης, διαταραχής στη δράση της ή συνδυασμό και των δύο (*World Health Organisation, 1999*).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ 1) είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος, στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, από την οποία πάσχει το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών και εφήβων με διαβήτη, που στην Ευρώπη φθάνει το 90%. Στις περιπτώσεις όπου η κλινική εκδήλωση είναι τυπική για ΣΔ 1, αλλά απουσιάζουν τα αυτοαντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (ICA-islet cell antibodies) ή έναντι αντιγόνων των β-κυττάρων (έναντι της ινσουλίνης-IAA, της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος-GADA, της τυροσινικής φωσφατάσης-IA-2A κ.α.), ο διαβήτης χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής ή τύπου 1B (*Craig ME και συν., 2009*). Στο ΣΔ 1, η T-μεσολαβούμενη καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος οδηγεί συνήθως σε πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης (*World Health Organisation, 1999*).

Ο ΣΔ 1 είναι μία πολυπαραγοντική νόσος που συνδυάζει την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και την εκδήλωση αυτοανοσίας έναντι των β-κυττάρων του παγκρέατος σε γενετικά προδιατεθημένα άτομα. Η γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση ΣΔ 1 καθορίζεται από την αλληλεπίδραση διάφορων γονιδίων, με τους απλοτύπους ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (Human Leukocyte Antigen-HLA) να κατέχουν έως σήμερα τον πιο καίριο ρόλο. Η προοδευτική καταστροφή των β-κυττάρων συμβαίνει με διαφορετικό ρυθμό, που διαρκεί 2-10 έτη. Η νόσος εκδηλώνεται κλινικά όταν έχει καταστραφεί περίπου το 90% αυτών (*Gepts W και συν., 1965*). Τότε γίνεται κλινικά εμφανής η ανεπάρκεια στην έκκριση ινσουλίνης, καθώς προκαλείται έκδηλη υπεργλυκαιμία. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (χημικοί ή ιογενείς) οι οποίοι πυροδοτούν την έναρξη της καταστροφής των β-κυττάρων παραμένουν άγνωστοι. Φαίνεται ότι οι λοιμώξεις από εντεροϊούς σχετίζονται με την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων σχετιζόμενων με το διαβήτη σε κάποιους πληθυσμούς (*Lonnrot M και συν., 2000, Sadeharju K και συν., 2003*), καθώς οι συγκεκριμένοι ιοί έχουν ανιχνευτεί στα νησίδια του παγκρέατος



Εικόνα 1. Μέση ετήσια επίπτωση ΣΔ 1, σε ηλικίες 0-14 ετών (νέες περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού), σε διάφορες χώρες παγκοσμίως (Πηγή: Craig ME και συν., 2009)

ασθενών με διαβήτη (*Dotta F και συν., 2007, Richardson SJ και συν., 2009, Yoon WJ και συν., 1979*). Η παθογένεια του ΣΔ 1 φαίνεται ότι έχει την έναρξή της μήνες ή και χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση του διαβήτη.

Επιδημιολογικές μελέτες της επίπτωσης του διαβήτη, προσδιορίζουν ως έναρξη του ΣΔ 1 την ημέρα έναρξης της αγωγής με ινσουλίνη, εξαιτίας της χρονικής απόστασης που διαχωρίζει την έναρξη των συμπτωμάτων από τη διάγνωση της νόσου. Η μέση ετήσια επίπτωση για το ΣΔ 1 σε διάφορες χώρες φαίνεται στην *εικόνα 1*. Η επίπτωση του διαβήτη διαφέρει μεταξύ των χωρών, ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος, αλλά συχνά και, εντός της ίδιας χώρας, μεταξύ διαφορετικών εθνικών ομάδων. Έτσι η υψηλότερη επίπτωση του ΣΔ 1 απαντάται στις Σκανδιναβικές χώρες και τον Καναδά, ενώ οι χώρες της Νότιας Ευρώπης, ανάμεσα σε αυτές και η Ελλάδα, έχουν πολύ χαμηλότερη επίπτωση ΣΔ1. Εξαιρεση αποτελεί η Σαρδηνία, που ενώ βρίσκεται στη Μεσόγειο, παρουσιάζει από τις υψηλότερες συχνότητες ΣΔ 1 στην Ευρώπη για γενετικούς λόγους. Στην Ευρώπη, η συχνότητα του ΣΔ 1 σχετίζεται στενά με τη συχνότητα ανίχνευσης των HLA γονιδίων που προδιαθέτουν σε εκδήλωση διαβήτη στο γενικό πληθυσμό (*Dorman JS και συν., 2000, Gillespie KM και συν., 2004, Ilonen J και συν., 2000, Kukko M και συν., 2004*). Παρά την οικογενή κατανομή, η οποία υπάρχει στο 10% των περιπτώσεων ΣΔ 1, δεν έχει βρεθεί κάποιο πρότυπο κληρονομικότητας. Η πιθανότητα εκδήλωσης ΣΔ 1 σε μονοζυγωτικό δίδυμο αδελφό ασθενούς ανέρχεται σε περίπου 50% (*Kumar D και συν., 1993, Taplin CE και συν., 2008*), ενώ η πιθανότητα να αποκτήσει απόγονο με ΣΔ 1 ένας ασθενής είναι 4% μέχρι την ηλικία των 20 ετών (*Harjutsalo V και συν., 2005, Steck AK και συν., 2005*) και 9.6% έως την ηλικία των 60 ετών (*Lorenzen T και συν., 1994*), σε σχέση με την πιθανότητα στο γενικό πληθυσμό που φτάνει μόλις το 0.5%.

2) Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΟ ΣΔ 1

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μία από τις κύριες επιπλοκές του ΣΔ 1. Αποτελεί την πιο συχνή αιτία νευροπάθειας στις δυτικές χώρες, προσβάλλοντας το 60% των ασθενών με διαβήτη (*Tesfaye S και συν., 1996*). Πρόκειται για μία διαταραχή, αρχικά υποκλινική και αργότερα κλινικά έκδηλη, η οποία εμφανίζεται στους ασθενείς με διαβήτη, χωρίς να υπάρχουν άλλα αίτια περιφερικής νευροπάθειας, και επηρεάζει το σωματικό ή/και το αυτόνομο τμήμα του περιφερικού νευρικού συστήματος (*American Diabetes Association/American Academy of Neurology, 1988*).

Η διαβητική νευροπάθεια, παρότι εκδηλώνεται συνήθως στην ενήλικη ζωή, έχει αναφερθεί ως επιπλοκή και σε νέους ασθενείς με ΣΔ 1 (Cho YH και συν., 2010). Οι κλινικά έκδηλες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη (νεφροπάθεια, νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια) σπάνια απαντώνται σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Παρόλα αυτά υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα ότι η παθογένειά τους έχει τις ρίζες της στην παιδική ηλικία και ιδίως στην εφηβεία (Marcovecchio ML και συν., 2011). Επίσης, πρώιμα σημεία και συμπτώματα νευροπάθειας έχουν αναφερθεί σε ποσοστό έως και 10% των παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1 (Gamstorp I και συν., 1966), τα οποία περιλαμβάνουν συνηθέστερα αίσθημα άλγους και καύσου στα κάτω άκρα, παραισθησίες ή υπεριδρωσία (Nery Ferreira BE και συν., 2005).

Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να διαιρεθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες: την υποκλινική και την κλινική διαβητική νευροπάθεια. Η πρώτη συνιστά διαταραχή της νευρικής λειτουργίας, που διαπιστώνεται με νευροφυσιολογικές μεθόδους ή με ποιοτικές δοκιμασίες ελέγχου θερμοαισθητικότητας, χωρίς κλινικά συμπτώματα νευροπάθειας. Αντιθέτως, η κλινική νευροπάθεια περιλαμβάνει την παρουσία νευροπαθολογικών συμπτωμάτων και σημείων τα οποία δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη νευρολογική νόσο. Τα τελευταία έτη, έχουν προταθεί πολλοί τρόποι ταξινόμησης της ποικιλίας των νευρολογικών συνδρομών που αποδίδονται στο διαβήτη. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η ταξινόμηση που προτάθηκε αρχικά από τον Thomas και τροποποιήθηκε στη συνέχεια από την Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη (American Diabetes Assocation) (Thomas PK και συν., 1997, Boulton AJ και συν., 2005).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας

| Γενικευμένες συμμετρικές πολυνευροπάθειες | Εστιακές και πολυεστιακές νευροπάθειες |
|--|--|
| Οξεία αισθητική | Κρανιακών νεύρων |
| Χρόνια αισθητικοκινητική | Ριζιτικά σύνδρομα του κορμού |
| Αυτόνομη (καρδιαγγειακού, γαστρεντερικού, ουρογεννητικού συστήματος) | Εστιακή των άκρων |
| | Εγγύς κινητική (amyotrophy) |
| | Συνυπάρχουσα χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια |

Ο όρος «διαβητική νευροπάθεια» συνήθως αναφέρεται στην πολυνευροπάθεια, καθώς είναι το πιο συχνό νευρολογικό σύνδρομο που οφείλεται στο διαβήτη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της διαβητικής πολυνευροπάθειας φαίνονται στον πίνακα 2. Στη μελέτη του Rochester από τους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη (Rochester Diabetic Neuropathy Study), 54% είχαν πολυνευροπάθεια, 22% ασυμπτωματικό και 11% συμπτωματικό σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, 7% αυτόνομη νευροπάθεια και 3% άλλους τύπους νευρολογικής βλάβης (Dyck PJ και συν., 1993). Σε παιδιά με ΣΔ 1 έχει αναφερθεί πολυνευροπάθεια και αυτόνομη νευροπάθεια σε διάφορες μελέτες (Karavanaki K και συν., 1999, Lee SS και συν., 2010), ενώ το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα είναι πολύ σπάνιο σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ΣΔ 1 (Dyck PJ και συν., 1993).

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα διαβητικής πολυνευροπάθειας.

| Συμπτώματα | Σημεία |
|--|--|
| Περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια | |
| Αιμωδίες άκρων: δάκτυλα άνω ή κάτω άκρων, πέλμα | Απώλεια αισθητικότητας στα άκρα με πρότυπο γάντι ή/και κάλτσα |
| Παραισθησίες άκρων: δάκτυλα άνω ή κάτω άκρων, πέλμα | Απώλεια τενόντιων αντανακλαστικών |
| Άλγος (οξύ, καυστικό, διαξιφιστικό) | Αδυναμία άκρων |
| Αδυναμία άκρων (απώλεια ισορροπίας, αδεξιότητα και πτώσεις) | Έλκη στα κάτω άκρα |
| Αυτόνομη νευροπάθεια | |
| Διαταραχή εφίδρωσης (υπεριδρωσία κορμού-ανιδρωσία άκρων, γευστική εφίδρωση), μεταγευματική δυσπεψία, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες, στυτική δυσλειτουργία | Διαταραχή του καρδιακού ρυθμού, ορθοστατική υπόταση, διαταραχή του φωτοκινητικού αντανακλαστικού της κόρης του οφθαλμού, διαταραχή της μυδρίασης στο σκοτάδι |

2.1) ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Υπάρχει ασάφεια στη βιβλιογραφία για την ακριβή επίπτωση της διαβητικής νευροπάθειας σε παιδιά με ΣΔ 1, καθώς δεν υπάρχουν μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες σε αμιγώς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Τα παιδιά με ΣΔ 1 έχουν συχνά ελάχιστα σημεία και συμπτώματα συμμετοχής του νευρικού συστήματος. Σε μελέτες που περιλαμβάνουν τόσο παιδιά όσο και ενήλικες, η επίπτωση της νευροπάθειας κυμαίνεται μεταξύ 7% και 57% (*Dyck PJ και συν., 1996, Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993*). Οι μεγάλες διαφορές μεταξύ διαφορετικών ερευνών οφείλονται στην έλλειψη ενός γενικά αποδεκτού ορισμού για τη διαβητική νευροπάθεια, τις διαφορετικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση καθώς και στα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού. Στην επιδημιολογική μελέτη αναφοράς για τον έλεγχο του ΣΔ 1 και των επιπλοκών του (*Diabetes Control and Complications Control Study-DCCT*), η οποία περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο ενήλικες ασθενείς, σε μία ομάδα ασυμπτωματικών ασθενών, διαπιστώθηκε η ύπαρξη υποκλινικής νευροπάθειας στο 39% αυτών, μετά από προσεκτική κλινική εξέταση (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993, Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1994*). Σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1 που περιλάμβανε ηλεκτροφυσιολογική εκτίμηση των ασθενών, η επίπτωση των πρώιμων νευρολογικών ελλειμμάτων ανερχόταν σε 57% (*Hyllienmark L και συν., 1995*).

Παρότι η διαβητική πολυνευροπάθεια θεωρείται συνήθως μία όψιμη επιπλοκή του διαβήτη, μπορεί να εμφανιστεί και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, λίγα χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου (*Solders G και συν., 1997*). Σε κάποιες μελέτες έχουν αναφερθεί σημεία και συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας, όπως παραισθησίες, μειωμένη αισθητικότητα των άκρων και κατάργηση τενόντιων αντανακλαστικών. Οι Hyllienmark και συν μελέτησαν 75 ασθενείς ηλικίας 7-20 ετών, με διάρκεια ΣΔ 1 μεγαλύτερη από 3 έτη και μέση HbA_{1c} 7±1,1% και βρήκαν σημεία ή/και συμπτώματα κλινικής νευροπάθειας σε 3 (4%) από αυτούς (*Hyllienmark L και συν., 1995*). Ένας ασθενής ανέφερε μειωμένη αισθητικότητα περιστασιακά στα ακροδάκτυλα, ένας άλλος παραισθησίες στα άνω άκρα και ο τρίτος είχε κατάργηση τενόντιων αντανακλαστικών σε άνω και κάτω άκρα. Επρόκειτο για εφήβους με μέση HbA_{1c} 7.2±1.2%. Σε μία άλλη μελέτη επίσης παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1, μέσης ηλικίας 12.8±3.4 ετών, διάρκειας νόσου 6.3±3.6 έτη, με πτωχότερο όμως μεταβολικό έλεγχο

(μέση $HbA_{1c}=10\%$), παθολογική νευρολογική εξέταση (απώλεια τενόντιων αντανακλαστικών, απώλεια αισθητικότητας στα άκρα και μυϊκή αδυναμία) ανευρέθηκε σε 10% του πληθυσμού, ενώ περισσότερα από τα μισά παιδιά (53.6%) παραπονούνταν για συμπτώματα όπως αδυναμία, παραισθησίες ή κράμπες (*el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000*). Σημειωτέον ότι ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες που σχετίζονται με τη διαβητική νευροπάθεια. Στη DCCT μελέτη, 9.8% των ασθενών εκδήλωσαν κλινική νευροπάθεια μετά από 5 έτη παρακολούθησης. Η κλινική νευροπάθεια οριζόταν ως παθολογική νευρολογική εξέταση ενδεικτική περιφερικής αισθητικοκινητικής νευροπάθειας σε συνδυασμό με παθολογική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας σε δύο τουλάχιστον περιφερικά νεύρα ή παθολογική εξέταση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) (*Karavanaki K και συν., 1999, Vinik A και συν., 2000*). Στη μελέτη του Rochester (*Dyck PJ και συν., 1993*) από τους 102 ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1, 66% είχαν κάποιο τύπο υποκλινικής ή κλινικής νευροπάθειας και 54% πολυνευροπάθεια. Τα αντίστοιχα ποσοστά για 278 ασθενείς με ΣΔ 2 ήταν 59% και 45%. Η πολυνευροπάθεια με συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος ανερχόταν σε ποσοστό 7% για τους ασθενείς με ΣΔ 1 και 5% για τους ασθενείς με ΣΔ 2.

Η νευροπάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος, έχει ενδεχομένως τη μεγαλύτερη κλινική σημασία, όσον αφορά τις νευροπάθειες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), επειδή μπορεί να αποβεί θανατηφόρος (αιφνίδιος θάνατος). Σε μία μεγάλη πολυκεντρική πληθυσμιακή μελέτη 1171 ασθενών με διαβήτη, 25.3% και 34.3% των ασθενών με ΣΔ 1 και ΣΔ 2 είχαν παθολογικά ευρήματα σε τουλάχιστον δύο από έξι δοκιμασίες εξέτασης της αυτόνομης λειτουργικότητας του καρδιαγγειακού συστήματος (*Ziegler D και συν., 1992*). Σε άλλες μελέτες, η επίπτωση της διαβητικής νευροπάθειας ανέρχεται σε υψηλότερα ποσοστά, ανάλογα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση καθώς και τα κριτήρια για τον ορισμό του παθολογικού. Η αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια απαντάται επίσης σε παιδιατρικούς πληθυσμούς και φαίνεται μάλιστα ότι επηρεάζει πρώιμα και το καρδιαγγειακό σύστημα (*Karavanaki K και συν., 1997, Karavanaki K και συν., 2007, Karavanaki K και συν., 2008, Wawryk AM και συν., 1997, Rollins MD και συν., 1992*). Η εκτίμηση της λειτουργικότητας του καρδιαγγειακού συστήματος με απλές, μη επεμβατικές δοκιμασίες σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1 έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνητών (*Verotti A, Chiarelli F, Blasetti A και συν., 1995, Karavanaki K και συν., 1997, Karavanaki K και συν., 1999, Barkai L και συν., 1995, Schwingshandl*

J και συν., 1993, Ringel RE και συν., 1993). Στις εν λόγω μελέτες τα ποσοστά παθολογικών δοκιμασιών κυμαίνονται μεταξύ 23.3-50% για τουλάχιστον μία δοκιμασία του καρδιαγγειακού συστήματος, 3-23.3% για τουλάχιστον δύο δοκιμασίες και 0.5-10% για τρεις ή περισσότερες δοκιμασίες. Όσον αφορά τη διαταραχή της προσαρμογής της κόρης του οφθαλμού στο σκοτάδι, η αναφερόμενη επίπτωση στη βιβλιογραφία, όσον αφορά σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, κυμαίνεται μεταξύ 7.9% και 19% (*Karavanaki K και συν., 1994, Clarke CF και συν., 1989, Karachaliou F και συν., 1997, Hreidarsson AB και συν., 1985*) ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετάται (μεταβολικός έλεγχος, διάρκεια νόσου).

Οι εστιακές και πολυεστιακές νευροπάθειες είναι εξαιρετικά σπάνιες στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες με ΣΔ 1 οι οποίοι παρουσιάζουν συχνά τα εν λόγω σύνδρομα. Στα παιδιά απαντάται συχνότερα η υποκλινική νευροπάθεια, που εκδηλώνεται με τη μορφή διαταραχών στις ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες, ενώ συνήθως απουσιάζουν τα κλινικά συμπτώματα νευροπάθειας. Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα διαβητικής νευροπάθειας έχουν αναφερθεί σε 29-68.4% των παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1 (*el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000, Hyllienmark L και συν., 1995, Bao XH και συν., 1999, Nordwall M και συν., 2006, Cenesiz F και συν., 2003, Nery Ferreira BE και συν., 2005, Lee SS και συν., 2010*), ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού (ηλικία, διάρκεια νόσου, ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου) και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του παθολογικού.

Συχνότερα στους ενήλικες απαντάται το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα. Στη μελέτη του Rochester ασυμπτωματικό σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα διαγνώστηκε σε 22% και 29% των ασθενών με ΣΔ 1 και ΣΔ 2 αντίστοιχα (*Dyck PJ και συν., 1993*), ενώ σε μία σύνοψη 8 διαφορετικών μελετών που περιλάμβαναν ένα σύνολο 2652 ασθενών η επίπτωση της κλινικά έκδηλης νευροπάθειας από παγίδευση του μέσου νεύρου στον καρπό ανερχόταν στο 5.8% των ασθενών (*Wilbourn AJ και συν., 1999*). Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία σε μεμονωμένες περιπτώσεις παιδιών με ΣΔ 1 (*Kayali H και συν., 2003, Duru NS και συν., 2010*).

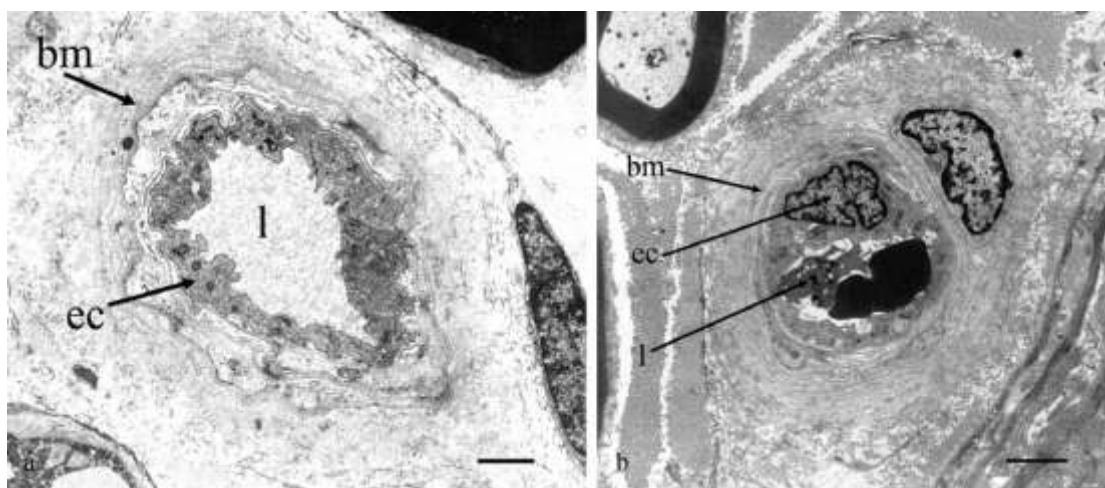
2.2) ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Η συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια (ή περιφερική νευροπάθεια) αποτελεί την πιο κοινή μορφή των διαβητικών νευροπαθειών. Οφείλεται σε δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των νευραξόνων των εμμέλων και αμέλων νευρικών ινών, ενώ σχετικά φείδεται των νευραξόνων των κινητικών νευρικών ινών (*Johnson*

PC και συν., 1986, Malik RA και συν., 1997, Malik RA και συν., 2001, Thomas PK και συν., 1996). Υπάρχει, επίσης, προσβολή του νωτιαίου μυελού χωρίς να έχει διευκρινιστεί αν οφείλεται σε πρωτοπαθή νευροπαθητική συμμετοχή ή απλά στο διαβήτη (Reske-Nielsen E και συν., 1968, Eaton SE και συν., 2001, Selvarajah D και συν., 2006). Οι δυσκολίες στην περιγραφή των παθολογικών αλλοιώσεων των περιφερικών νεύρων οφείλονται στην ετερογένεια του προβλήματος και στη σχετική αδυναμία απόκτησης άφθονου παθολογοανατομικού υλικού από ανθρώπους. Επιπρόσθετα, υπάρχει προβληματισμός σχετικά με το ποια βλάβη είναι η πρωτοπαθής, η απομυελίνωση ή αξονική εκφύλιση, όπως επίσης και το εάν οι διεργασίες αυτές είναι ανεξάρτητες (Yasuda H και συν., 1987, Bradley J και συν., 1990, Sugimura K και συν., 1981). Τα τελευταία χρόνια έχει εκφραστεί η άποψη ότι η βλάβη του νευράξονα προηγείται της απομυελίνωσης (Μυγδάλης HN, 2008).

Παρότι αναλυτικές νευροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η απομυελίνωση προηγείται της αξονικής βλάβης, η τελευταία, φαίνεται να ευθύνεται για τη συμπτωματολογία της νευροπάθειας (Valls-Canals J και συν., 2002). Μελέτες σε ασθενείς με εδραιωμένη νευροπάθεια δείχνουν ένα συνδυασμό απομυελίνωσης και αξονικής εκφύλισης των εμύελων νευρικών ινών, με συνυπάρχουσα εκφύλιση και αναγέννηση των αμύελων ινών (Dyck PJ, Zimmerman BR και συν., 1988, Llewelyn JG και συν., 1991, Malik RA και συν., 2001) και αγγειοπάθεια των ενδονεύριων αγγείων (Malik RA και συν., 1989, Malik RA και συν., 1992, Bradley J και συν., 1990, Britland ST και συν., 1990). Παρόλα αυτά, μια μορφομετρική μελέτη των πρώιμων αλλοιώσεων στα νεύρα ασθενών με αρχόμενη, ασυμπτωματική νευροπάθεια έδειξε ύπαρξη απομυελίνωσης, χωρίς προφανή αξονική βλάβη (Malik RA και συν., 2005). Συνεπώς τα κύτταρα του Schwann μπορεί να είναι τα πρώτα που βλάπτονται στη διαβητική νευροπάθεια (Eckersley L και συν., 2002, Mizisin AP και συν., 2002, Vincent AM και συν., 2002, Sekido H και συν., 2004). Τα κύτταρα αυτά είναι υπεύθυνα, όχι μόνο για τη διατήρηση της ταχύτητας της νευρικής αγωγιμότητας, μέσω της μόνωσης των νευραξόνων και τη διατήρηση της διαμέτρου του νευράξονα, αλλά και για την αποδοτική αναγέννηση των νεύρων. Οι άμεσες ή και έμμεσες επιδράσεις της υποξίας, της υπεργλυκαιμίας και του αυξημένου οξειδωτικού στρες που υπάρχουν στο διαβήτη και βλάπτουν τη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου του Schwann, έχουν σαν επακόλουθο βλάβες στη μυελίνη, μείωση των αντιοξειδωτικών εφεδρειών και της νευροτροφικής υποστήριξης για τους νευράξονες (Eckersley L και συν., 2002).

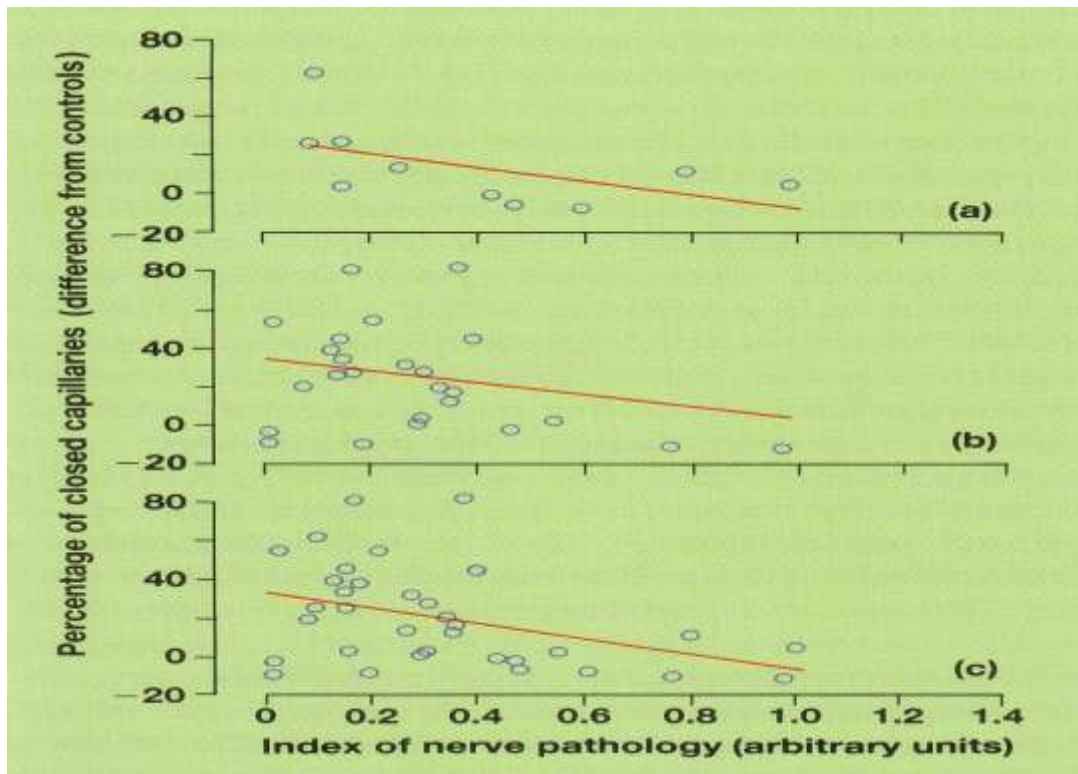
Είναι γνωστό για περισσότερο από μισό αιώνα, ότι τα ενδονεύρια αγγεία σε ασθενείς με διαβήτη υφίστανται πάχυνση της υαλίνης και εναπόθεση ουσιών στο τοίχωμά τους (Fagerberg SE και συν., 1959). Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί μικροθρομβώσεις σε περιφερικά νεύρα ασθενών με διαβήτη (Timperley WR και συν., 1976, Timperley WR και συν., 1985, Williams E και συν., 1980). Οι Dyck και συν μελέτησαν την κατανομή των εμμύλων νευρικών ινών από το κέντρο προς την περιφέρεια των περιφερικών νεύρων και ανέδειξαν εστιακή απώλεια εμμύλων νευρικών ινών, πιθανώς λόγω ισχαιμίας (Dyck PJ, Lais A και συν., 1986, Dyck PJ, Karnes JL και συν., 1986). Η εστιακή απώλεια μυελινωμένων νευρικών ινών έχει επιβεβαιωθεί σε βιοψίες του γαστροκνημιαίου νεύρου σε ασθενείς με διαβήτη (Johnson PC και συν., 1986). Έχει, βέβαια, υποστηριχθεί ότι αυτή η εστιακή απώλεια δεν είναι παθογνωμονική για το διαβήτη, καθώς έχει παρατηρηθεί και σε άλλες νευροπάθειες αγγειακής αιτιολογίας, όπως η νόσος Charcot-Marie-Tooth (Llewelyn JG και συν., 1988).



Εικόνα 2. . Ηλεκτρονική μικρογραφία ενδονεύριου τριχοειδούς από υγιή μάρτυρα (αριστερά) και ασθενή με ΣΔ 1 (δεξιά). Στη δεξιά εικόνα φαίνεται πάχυνση της βασικής μεμβράνης (bm), υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων (ec) και στένωση του αγγειακού αυλού (l), σε σχέση με τις αντίστοιχες φυσιολογικές δομές αριστερά. Bar=2μm. (Πηγή: Malik 2005)

Σε μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο με μορφομετρική ανάλυση, ως μικροαγγειοπαθητικές μεταβολές των ενδονεύριων τριχοειδών/αγγείων, χαρακτηρίστηκαν η πάχυνση της βασικής μεμβράνης και η σύνθλιψη του αγγειακού αυλού (Dyck PJ, Hansen S και συν., 1985). Η τελευταία αποδόθηκε σε οίδημα και υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και επέκταση τμημάτων της βασικής μεμβράνης (εικόνα 2). Έχει βρεθεί, επίσης, σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών στα ενδονεύρια αγγεία και της βλάβης στη μυελίνη. Συνεπώς, ως αιτία

της απομυελίνωσης θεωρήθηκε η σύνθλιψη του αγγειακού αυλού και η αύξηση της απόστασης που διανύουν τα διαχεόμενα θρεπτικά συστατικά και το οξυγόνο, προκαλώντας, με τον τρόπο αυτό, ισχαιμία (*Low PA και συν., 1989*). Εντούτοις, η σύγκλιση τριχοειδών αποτελεί συχνό εύρημα και σε ασθενείς χωρίς διαβήτη (*Bradley J και συν., 1990, Sima AA και συν., 1991*), με αποτέλεσμα να τροποποιηθεί η αρχική θεωρία της μικροαγγειοπάθειας. Συνοψίζοντας την αγγειακή υπόθεση, οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές των ενδονεύριων τριχοειδών, επάγουν ισχαιμία και αυξημένη διάχυση συστατικών του πλάσματος, χωρίς απαραίτητη συσχέτιση με τη σύγκλιση μικροαγγείων (*Dyck PJ, 1989*). Μικροαγγειοπαθητικές μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με πρώιμη νευροπάθεια και σχετίζονται με τη σοβαρότητα της επιπλοκής (*Malik RA και συν., 1989, Malik RA και συν., 1992, Britland ST και συν., 1990*). Οι παραπάνω μεταβολές έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νευροπάθεια (*Malik RA και συν., 1989, Malik RA και συν., 1992*), ακόμη και σε ασθενείς με διαβήτη χωρίς έκδηλη νευροπάθεια (*Giannini C και συν., 1994, Giannini C και συν., 1995*). Στο *διάγραμμα 1* φαίνεται ότι το ποσοστό των τριχοειδών που έχουν υποστεί σύνθλιψη είναι αντιστρόφως ανάλογο του βαθμού της διαβητικής νευροπάθειας, όπως εκφράζεται από το δείκτη παθολογίας των νεύρων (index of nerve pathology-IP). Ο τελευταίος απεικονίζει τη σοβαρότητα της απώλειας εμύελων ινών και τις ανωμαλίες των νευρικών ινών που έχουν επιβιώσει.



Διάγραμμα 1. Απεικόνιση της συσχέτισης μεταξύ του αριθμού των τριχοειδών που έχουν υποστεί σύνθλιψη και της σοβαρότητας της διαβητικής νευροπάθειας, όπως εκφράζεται από το δείκτη παθολογίας των νέρων (index of nerve pathology-IP) σε βιοψία γαστροκνημιαίου νεύρου από ασθενείς με (a) ΣΔ 1, (b) ΣΔ 2, (c) ΣΔ 1 ή ΣΔ 2. (πηγή: Pickup CJ και συν., σελ.105)

Οι Yagihashi και συν έδειξαν μια ανάστροφη συσχέτιση της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης των ενδονεύριων τριχοειδών και της πυκνότητας των εμμύελων νευρικών ινών (Yagihashi S και συν., 1995). Η μείωση της πυκνότητας των εμμύελων νευρικών ινών συσχετίζεται με λειτουργικές ανωμαλίες στη νευρική αγωγιμότητα. Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης μπορεί να οφείλεται σε βλάβη των νευρικών ινών, μεταβολή της αιματικής ροής και μείωση της ιστικής οξυγόνωσης (Yasuda H και συν., 1987, Malik RA και συν., 1989, Yagihashi S και συν., 1994, Tesfaye S και συν., 1994). Πρέπει να αναφερθεί ότι παρόμοια πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος και σύγκλειση τριχοειδών έχει παρατηρηθεί όχι μόνο στη διαβητική νευροπάθεια, αλλά και σε κληρονομικές νευροπάθειες (Sima AA και συν., 1991). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αποτελεί μια φυσιολογική μεταβολή που επέρχεται με τη γήρανση (Kilo C και συν., 1972, Regnault F και συν., 1974, Vracko RA και συν., 1982). Κάποιοι ερευνητές έχουν επιβεβαιώσει την παραπάνω συσχέτιση και σε ασθενείς με διαβήτη, καθώς και τη συσχέτιση της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης με τη διάρκεια του διαβήτη (Sima AA και συν.,

1991). Εντούτοις, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την ύπαρξη συσχέτισης της εν λόγω μεταβολής με την ηλικία, θεωρώντας ότι η πάχυνση και ο αναδιπλασιασμός της βασικής μεμβράνης είναι χαρακτηριστικά του διαβήτη (*Giannini C AA και συν., 1993*).

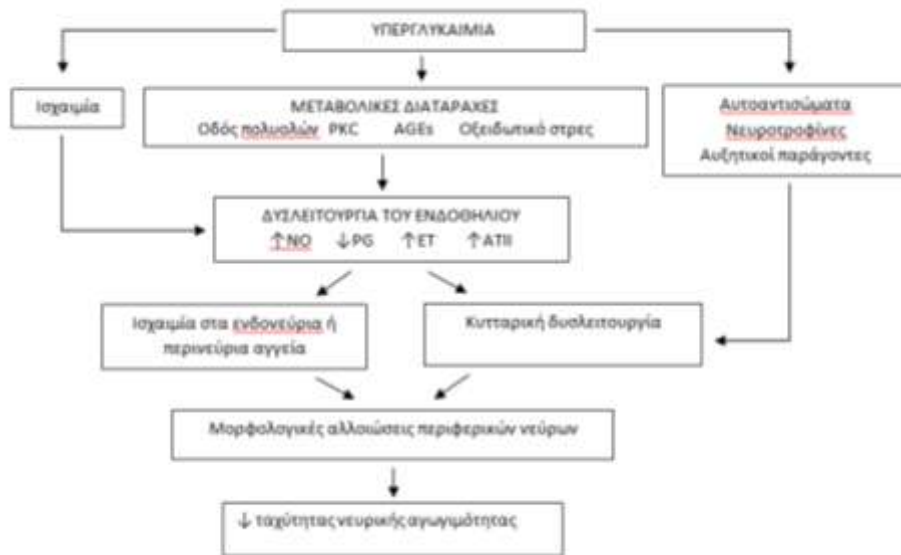
Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί που οδηγούν στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι η διαβητική μικροαγγειοπάθεια μπορεί να σχετίζεται με εκφύλιση και απώλεια περικυττάρων (*Kilo C και συν., 1972, Vracko R και συν., 1970, Vracko R και συν., 1972, Tilton RG και συν., 1985*). Σημειωτέον ότι τα περικύτταρα είναι λεία μυϊκά κύτταρα στο τοίχωμα των μικρών αγγείων (αρτηριόλια), τα οποία όχι μόνο ρυθμίζουν την ανάπτυξη των γειτονικών ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά επίσης διατηρούν συγκεκριμένες λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής προστακυκλίνης. Κυτταροπλασματικά οργανίδια και άλλα κυτταρικά θραύσματα, που υποτίθεται ότι προέρχονται από εκφυλισμένα περικύτταρα, έχουν εντοπιστεί στο τοίχωμα των ενδονεύριων αγγείων σε νεύρα ασθενών με διαβήτη (*Giannini C και συν., 1994*). Η ευπάθεια των κυττάρων, που οφείλεται στην ενεργοποίηση της οδού της πολυόλης και την προηγμένη γλυκοζυλίωση μπορεί να ευθύνονται για την αυξημένη εναπόθεση κυτταρικών στοιχείων. Η απώλεια των περικυττάρων συμβάλλει σε αιμοδυναμικές μεταβολές των αγγείων που επηρεάζουν τη βατότητα και τη διαπερατότητα των τριχοειδών.

Συνοψίζοντας τις ιστολογικές μεταβολές, στην περιφερική νευροπάθεια, παρατηρούνται τα ακόλουθα: αξονική εκφύλιση των νευρικών ινών, πρωτοπαθής απομυελίνωση λόγω δυσλειτουργίας των κυττάρων του Schwann, δευτεροπαθής τμηματική απομυελίνωση σχετιζόμενη με βλάβη του ελέγχου της μυελίνωσης από το νευράξονα, επαναμυελίνωση, πολλαπλασιασμός των κυττάρων του Schwann, ατροφία των απονευρωμένων κυττάρων του Schwann και υπερτροφία της βασικής μεμβράνης (*Brown MJ και συν., 1976, Llewelyn JG και συν., 1991, Llewelyn JG και συν., 2005, Behse F και συν., 1977, Said G και συν., 1992, Said G και συν., 1998*). Η αξονική εκφύλιση επικρατεί στην περιφέρεια και δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αξονικής απώλειας και απομυελίνωσης στις βιοψίες (*Behse F και συν., 1977*). Οι πρώιμες μορφολογικές μεταβολές περιλαμβάνουν ελάχιστες αλλοιώσεις των εμμύελων και αμύελων νευρικών ινών και αναγέννηση νευραξόνων (*Said G και συν., 2007*). Ιδιαίτερα αξιοσημείωτη είναι και η ύπαρξη αναγέννησης των νευραξόνων ακόμα και σε ασθενείς με σοβαρή νευροπάθεια (*Said G και συν., 1992*).

2.3) ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

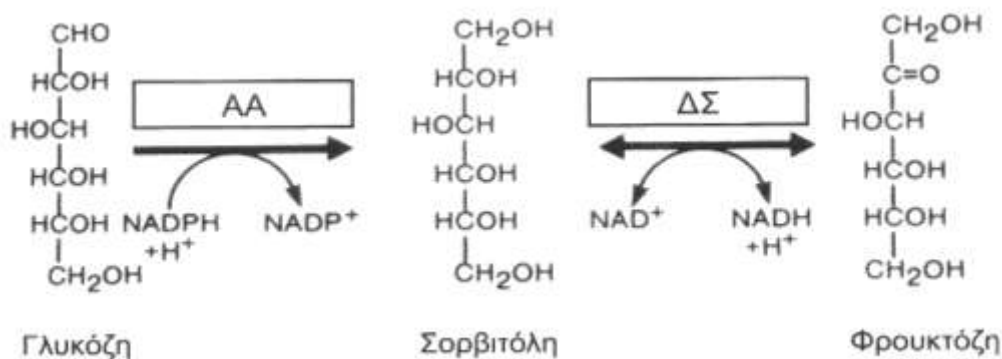
Η αυτόνομη και η περιφερική νευροπάθεια θεωρείται ότι έχουν κοινή αιτιοπαθογένεια, η οποία δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας, οι οποίοι δεν αναιρούν ο ένας τον άλλο, αλλά αντιθέτως αλληλοσυμπληρώνονται, όσον αφορά τις περισσότερες μορφές της εν λόγω επιπλοκής (Σχήμα 1).

Σύμφωνα με την αγγειακή θεωρία, στους ασθενείς με διαβήτη, τα νεύρα ισχαιμούν, λόγω φλεγμονής και δυσλειτουργίας των ενδονεύριων, περινεύριων και επινεύριων αγγείων (Said G και συν., 2003). Η μείωση της συγκέντρωσης οξυγόνου εντός των νεύρων φαίνεται να σχετίζεται με τη μείωση της κινητικής ταχύτητας νευρικής αγωγιμότητας, την αξονική αγωγή του ερεθίσματος, την περιεκτικότητα σε μυοϊνοσιτόλη, τη δραστηριότητα της αντλίας Na-K-ATPάσης και την κατανάλωση οξυγόνου στο ισχιακό νεύρο πειραματόζων με διαβήτη (Dashwood MR και συν., 1997). Επιπλέον, λειτουργικές μεταβολές, όπως η αυξημένη διαπερατότητα σε σημασμένη με ραδιενεργό Ιώδιο αλβουμίνη, έχουν αναφερθεί σε αγγεία που βρίσκονται σε διαβητικό περιβάλλον. Παρόμοια, σε πειραματικές μελέτες, έχει βρεθεί ότι το ισχιακό νεύρο διαβητικών ποντικών είναι εύκολα διαπερατό από την αλβουμίνη (Verotti A και συν., 2001). Οι παραπάνω δυσλειτουργίες των μικροαγγείων των νεύρων μπορεί να επάγουν τοπική ισχαιμία, εκτεταμένη έκκριση ενδοθηλίνης, μίας δυννητικά αγγειοσυσπαστικής ουσίας, και μονοξειδίου του αζώτου (NO). Σε ασθενείς με διαβήτη έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης (Kakizawa H και συν., 2004). Οι υποδοχείς της ενδοθηλίνης βρίσκονται στα αγγεία των νεύρων (vasa nervorum), και στο διαβήτη, η επαγόμενη από την ενδοθηλίνη αγγειοσύσπαση προκαλεί παρατεταμένη ισχαιμία και κυτταρικό θάνατο (Dashwood MR και συν., 1997). Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη σύνθεση και δραστηριότητα της αγγειοτενσίνης II και μειωμένη παραγωγή προσταγλανδινών (Μυγδάλης H, 2008), με αποτέλεσμα αύξηση του μυϊκού τόνου των αγγείων, επιδείνωση της ισχαιμίας των νεύρων, και τελικά, δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των νευραξόνων και της μυελίνης των ελύτρων (Μυγδάλης H, 2008).



Σχήμα 1. Απλουστευμένο μοντέλο παθογένειας της διαβητικής νευροπάθειας (PKC: πρωτεϊνική κινάση C, AGEs: προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης, NO: μονοξείδιο του αζώτου, PG: προσταγλανδίνες, ET: ενδοθηλίνη, ATII: αγγειοτασίνη II).

Σύμφωνα με τη μεταβολική θεωρία, η οδός των πολυολών (polyol pathway) κατέχει κύριο ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας. Η οδός αυτή περιλαμβάνει δύο ενζυμικές αντιδράσεις. Η πρώτη συνίσταται σε αναγωγή ενός μορίου γλυκόζης σε σοβιτόλη, με τη δράση του ενζύμου αναγωγάση της αλδόζης (aldose reductase) και κατανάλωση ενός μορίου NADPH. Τη δεύτερη αντίδραση καταλύει η αφυδρογονάση της σορβιτόλης, μετατρέποντας τη σορβιτόλη σε φρουκτόζη (Εικόνα 3). Υπό φυσιολογικές συνθήκες ένα πολύ μικρό μέρος της γλυκόζης αποικοδομείται στη μεταβολική οδό των πολυολών. Σε συνθήκες όμως υπεργλυκαιμίας αυξάνεται κατά πολύ η ενδοκυττάρια συγκέντρωση γλυκόζης στα κύτταρα που μπορούν να



Εικόνα 3. Είσοδος της γλυκόζης στην οδό των πολυολών. AA: αναγωγάση της αλδόζης, ΔΣ: αφυδρογονάση της σορβιτόλης

προσλάβουν γλυκόζη ανεξάρτητα από τη δράση της ινσουλίνης, ανάμεσα στα οποία συγκαταλέγονται και τα κύτταρα του νευρικού ιστού (Greene DA και συν.,1993). Επομένως, η υπερπροσφορά γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα την ενισχυμένη

ενεργοποίηση της οδού των πολυολών και την ενδοκυττάρια συσσώρευση σορβιτόλης. Η ενδοκυττάρια αύξηση της σορβιτόλης προκαλεί αύξηση της ωσμωτικής πίεσης του κυτταροπλάσματος και τελικά την ενδοκυττάρια μετακίνηση ύδατος και εξοίδηση των κυττάρων του Schwann. Εκτός από το έμμεσο ωσμωτικό αποτέλεσμα, η συσσώρευση των ουσιών αυτών μπορεί να έχει και ένα άμεσο τοξικό αποτέλεσμα στα κύτταρα του Schwann, με τελικό επακόλουθο την απομυελίνωση (Stevens MJ και συν., 1993, Greene DA και συν., 1996).

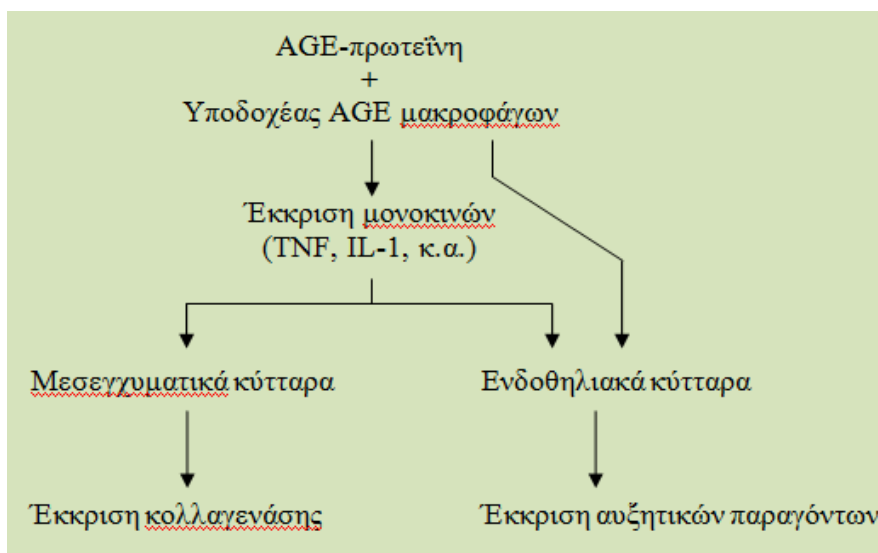
Επιπρόσθετα, η συσσώρευση σορβιτόλης, επάγει τη μείωση των επιπέδων εναλλακτικών ωσμωτικά δρώντων μορίων, όπως η μυοϊνοσιτόλη (Mayhew JA και συν., 1983, Mistry KP και συν., 1993). Η μυοϊνοσιτόλη στο νευρικό ιστό είναι ενσωματωμένη στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαμεμβρανική μετακίνηση ιόντων. Η πρόσληψη μυοϊνοσιτόλης στο περιφερικό νεύρο γίνεται μέσω μιας Na^+ -εξαρτώμενης μεταφοράς (Holub BJ και συν., 1986). Σε πειραματόζωα η υπερδραστηριότητα της μεταβολικής οδού των πολυολών έχει συσχετιστεί με εξάντληση της μυοϊνοσιτόλης των περιφερικών νευρών, μείωση της δραστηριότητας της αντλίας Na^+ - K^+ -ΑΤΡάσης και μειωμένη μεταφορά πρωτεϊνών (Greene DA και συν., 1993, Greene DA και συν., 1994). Η εκφύλιση των νευρών, η οποία συμπεριλαμβάνει εξοίδηση της μυελίνης και διαχωρισμό του άξονα από τη νευρογλοία, έχει περιγραφεί ως αποτέλεσμα της μειωμένης πρόσληψης μυοϊνοσιτόλης και της αναστολής της δράσης της αντλίας Na^+ - K^+ -ΑΤΡάσης, λόγω της ενεργοποίησης της οδού των πολυολών (Gold R και συν., 1996). Η συσσώρευση Na^+ στο νευράξονα και η μετέπειτα μετανάστευση των διαύλων Na^+ εκτός των κομβίων του Ranvier, μπορεί να ευθύνεται για την πρόιμη μείωση της ταχύτητας νευρικής αγωγιμότητας που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με διαβήτη (Cherian PV και συν., 1996, Stevens MJ και συν., 1996). Έχει, επίσης,δειχθεί ότι η μειωμένη κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας του ισχιακού νεύρου σε πειραματόζωα με διαβήτη μπορεί να διορθωθεί με διαιτητική προσθήκη μυοϊνοσιτόλης (Greene DA και συν., 1975).

Αρκετές μελέτες αποδίδουν τη μειωμένη δραστηριότητα της Na^+ - K^+ -ΑΤΡάσης, εν μέρει, και στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) (Keogh RJ και συν., 1997, Greene DA και συν., 1987). Η δραστηριότητα της PKC στα νεύρα παραμένει ασαφής. Βάσει, όμως, πειραματικών δεδομένων, η χορήγηση αναστολέων της PKC μειώνει την οξειδωτική καταπόνηση (oxidative stress) (Martinez-Blasco A και συν., 1998) και βελτιώνει τη νευρική αγωγιμότητα (Cameron NE και συν., 1999).

Σύμφωνα με την ωσμωτική υπόθεση, υπάρχουν και άλλα ενδοκυττάρια ωσμωτικώς δρώντα μόρια, εκτός της σορβιτόλης και της μυοϊνοσιτόλης, όπως η ταυρίνη και η μεταΐνη, τα οποία ανταποκρίνονται στις αλλαγές της ωσμωτικότητας (*Sima AA και συν., 1993*). Το ωσμωτικό στρες επάγει την αύξηση ή τη μείωση στη συγκέντρωση ενός ή περισσότερων εναλλακτικών ενδοκυττάρων ωσμωτικώς δρώντων μορίων, επάγοντας ή αναστέλλοντας τη δράση των αντίστοιχων ενζύμων που καταλύουν τις αντιδράσεις σύνθεσης ή αποδόμησής τους. Παραδείγματα αποτελούν η αναγωγή της αλδόζης στην περίπτωση της σορβιτόλης ή διαμεμβρανικών μεταφορέων, όπως ο συμμεταφορέας Na^+ -ταυρίνης ή Na^+ -μεταΐνης- γ -αμινοβουτυρικού οξέος (*Bagnasco S και συν., 1986*). Ειδικότερα, πιστεύεται ότι η συσσώρευση σορβιτόλης, με την αύξηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικότητας, αναστέλλει τη μεταγραφή γονιδίων των ωσμωτικώς δρώντων μορίων ή/και ενεργοποιεί την εκροή τέτοιων μορίων μέσω ειδικών διαύλων. Παρόλα αυτά, σε πειραματόζωα με διαβήτη, άλλοι παράγοντες εκτός της οδού της σορβιτόλης, φαίνεται να συμμετέχουν στην εξάντληση των αποθεμάτων των ωσμωτικώς δρώντων μορίων (*Bagnasco S και συν., 1986, Burg MB και συν., 1988, Ushida U και συν., 1991, Strange K και συν., 1993*). Επιπλέον, η ενεργοποίηση της αναγωγής της αλδόζης, μπορεί να προκαλέσει την εξάντληση της ενδοκυττάριας μυοϊνοσιτόλης και ταυρίνης, μέσω ενίσχυσης του οξειδωτικού στρες (*Moryiama T και συν., 1989, Cameron NE και συν., 1994*). Έχει αναφερθεί ότι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της αναγωγής της αλδόζης και πέριξ αυτού, συνδέονται με αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου και ανάπτυξη διαβητικής μικροαγγειοπάθειας (*Patel A και συν., 1993, Patel A και συν., 1996*).

Σε ό,τι αφορά τη δεύτερη μεταβολική αντίδραση της οδού των πολυολών, η ενδοκυττάρια συσσώρευση φρουκτόζης είναι υπεύθυνη για τη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση (non-enzymatic glycosylation), που οδηγεί σε γλυκοοξείδωση πρωτεϊνών και λιπιδίων, προκαλώντας περαιτέρω κυτταρική δυσλειτουργία (*Feldman EL και συν., 2003*). Είναι επίσης γνωστό, ότι όταν οι πρωτεΐνες εκτίθενται σε υπεργλυκαιμικό περιβάλλον γλυκοζυλιώνονται ανάλογα με την υπάρχουσα μέση συγκέντρωση της γλυκόζης (*Brownlee MA και συν., 1985*). Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η γλυκοζυλιωμένη μυελίνη αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς και φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα (*Vlassara H και συν., 1985*). Καθώς λοιπόν έχει αναφερθεί η διήθηση των περιφερικών νεύρων από μακροφάγα σε πειραματόζωα με διαβήτη (*Carson KA και συν., 1980*), μπορεί να ερμηνευτεί η τμηματική απομυελίνωση που παρατηρείται σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια.

Ενδιάμεσα προϊόντα της οδού των πολυολών, αποτελούν οι υψηλής δραστηριότητας γλυκοζυλιωτικές ουσίες, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products- AGEs) (Vlassara H, 1997). Πρόκειται για μια διαδικασία που συμβαίνει φυσιολογικά σε πολύ μικρή έκταση στον οργανισμό, ενισχύεται όμως σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας (Σχήμα 2). Ο σχηματισμός AGEs, τροποποιεί τη δομή όχι μόνο της μυελίνης, αλλά και της τουμπουλίνης, των μικροϊνιδίων και της ακτίνης.



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση της δράσης των μονοκινών στην ομοίωση του αγγειακού τοιχώματος. Η πρόσδεση των πρωτεϊνών προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGE-πρωτεΐνες) με τα μακροφάγα επάγει την έκλυση μονοκινών, οι οποίες με τη σειρά τους επιδρούν στα ενδοθηλιακά και μεσεγγυματικά κύτταρα των αγγείων. Οι παραπάνω διεργασίες προδιαθέτουν σε θρόμβωση, πιθανότατα καθώς η πρόσδεση των AGE-πρωτεϊνών στα ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνει τη δραστηριότητα της θρομβομοντουλίνης.(πηγή: Pickup CJ και συν., 1994, σελ.27)

Η αλλαγές στη δομή των παραπάνω πρωτεϊνών οδηγούν σε αξονική ατροφία, εκφύλιση και βλάβη στην αγωγή του ερεθίσματος, ενώ η γλυκοζυλίωση της λαμινίνης προκαλεί βλάβη στην ικανότητα αναγέννησης των νευρώνων (Verotti A και συν., 2001). Πρόσφατα στο περιφερικό νεύρο έχει εντοπιστεί ο υποδοχέας των AGEs. Η αλληλεπίδραση των AGEs με τους υποδοχείς τους, ενεργοποιεί τη μεταγραφή προφλεγμονωδών γονιδίων, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό το οξειδωτικό στρες (Bierhaus A και συν., 2001, Bierhaus A και συν., 2004), με συνέπεια την πρόκληση δομικών και λειτουργικών βλαβών στα περιφερικά νεύρα. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση δομικών πρωτεϊνών των νευρών μπορεί να προκαλέσει απευθείας βλάβη του άξονα και της μικροαγγείωσης των νευρών.

Αναλυτικότερα, οι παθολογικές μεταβολές στα μικρά αγγεία και τα περιφερικά νεύρα φαίνεται να συνδέονται με βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων μέσω τριών ανεξάρτητων βιοχημικών οδών: α. την επαγόμενη από τη γλυκόζη ενεργοποίηση των ισοτύπων της κινάσης C, β. την αυξημένη παραγωγή AGEs λόγω υπεργλυκαιμίας και γ. την αυξημένη ροή γλυκόζης μέσω της οδού της αναγωγής της αλδόζης (*Trotta D και συν., 2004*). Ταυτόχρονα, η υπεργλυκαιμία αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (NO). Έχει παρατηρηθεί ότι η επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στα μιτοχόνδρια μπορεί να αναστείλει την επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία ενεργοποίηση εναλλακτικών βιοχημικών οδών (*Nishikawa T και συν., 2000*).

Οι παραπάνω θεωρίες δεν καταργούν, αλλά αντιθέτως συμπληρώνουν η μία την άλλη (*Trotta D και συν., 2004*). Το NO έχει προταθεί ως ο πιθανός σύνδεσμος μεταξύ της μεταβολικής και αγγειακής θεωρίας (*Dashwood MR και συν., 1997*). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ο λείος μυϊκός χιτώνας των αγγείων και τα συμπαθητικά γάγγλια, είναι πιθανά πεδία δράσης της συνθετάσης του NO (NO synthase-NOS), ένζυμου που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της L-αργινίνης σε κιτρουλίνη, καταναλώνοντας NADPH (*Garthwaite J και συν., 1988, Moncada S και συν., 1989*). Καθώς η ενεργοποίηση της οδού της σορβιτόλης φαίνεται να μεταβάλλει το NADPH μέσω της θεωρίας της οξειδοαναγωγής, είναι εύλογο να υποθέσει κανείς ότι ο μεταβολισμός της σορβιτόλης εμπλέκεται στο μεταβολισμό και τη δράση του NO (*Trotta D και συν., 2004*). Αρχικά, η εκτεταμένη αύξηση του μονοξειδίου του αζώτου μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή, αργότερα όμως δε μπορεί να διαστείλει τα αγγεία, καθώς η δραστηριότητά του μεταβάλλεται από τα AGEs και επιπλέον, επειδή ενδεχομένως τα αγγεία ανθίστανται προοδευτικά στη δράση του (*Verotti A και συν., 2001*). Επιπρόσθετα, όπως προαναφέρθηκε, στους ασθενείς με διαβήτη έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης (*Kakizawa H και συν., 2004*). Επιπλέον, το NO θεωρείται ως ένας ενδογενής ρυθμιστής της αναγωγής της αλδόζης. Συγκεκριμένα η ανεπάρκεια του μπορεί να συμβάλει στην ενεργοποίηση του ενζύμου. Από την άλλη πλευρά η κατανάλωση NADPH, μέσω της δράσης της αναγωγής της αλδόζης, μπορεί όχι μόνο να βλάπτει τη δραστηριότητα της NOS, αλλά και να αυξάνει τη συγκέντρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (*Trotta D και συν., 2004*). Υπέρ της ανταγωνιστικής δράσης μεταξύ της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου και της αναγωγής της αλδόζης είναι το γεγονός ότι οι αναστολείς του ενζύμου αυτού (aldose reductase inhibitors), οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη

θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας, βελτιώνουν την ωσμωτική και οξειδοαναγωγική ισορροπία στα νεύρα καθώς και την αιματική ροή σε αυτά (Chandra A και συν., 1997).

Ολοένα αυξανόμενα στοιχεία από μελέτες σε πειραματόζωα υποστηρίζουν τον ξεχωριστό ρόλο του οξειδωτικού στρες στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας (Liu F και συν., 2014). Υπάρχουν στοιχεία ότι μεμονωμένοι πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων στα γονίδια που κωδικοποιούν τη μιτοχονδριακή (SOD-2) και την εξωκυττάρια (SOD-3) δεσμουτάση του υπεροξειδίου, μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη νευροπάθειας (Zotova EV και συν., 2003). Τα παραπάνω μπορεί να ερμηνεύουν την αδυναμία κάποιων αντιοξειδωτικών να βελτιώσουν τη διαβητική νευροπάθεια. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με συμπτωματική διαβητική νευροπάθεια μετά από χορήγηση α-λιποϊκού οξέος, ενός ισχυρού αντιοξειδωτικού (Reljanovic 1999, Ziegler D, Hanefeld M και συν., 1999, Ametov AS και συν., 2003).

Επιπρόσθετα, η αυτοάνοση ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας. Σε παιδιά με ΣΔ 1 έχει αναφερθεί η ύπαρξη αυξημένων τίτλων αντισωμάτων έναντι της α-ελαστίνης, ενός προϊόντος αποδόμησης της ελαστίνης. Τα αυτοαντισώματα αυτά επηρεάζουν το μεταβολισμό της ελαστίνης, οδηγώντας σε εκφύλιση της, η οποία έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και η νευροπάθεια (Nicoloff G και συν., 2006). Επίσης στον ορό ασθενών με ΣΔ 2 έχει ανιχνευτεί μια ανοσοσφαιρίνη, η οποία μέσω αυτοάνοσων μηχανισμών επάγει απόπτωση σε νευρικά κύττρα (Srinivasan S και συν., 1998). Η έκφραση αυτού του κυτταροτοξικού παράγοντα έχει συσχετισθεί με τη σοβαρότητα της νευροπάθειας και τον τύπο των νευρώνων που καταστρέφονται, συμβάλλοντας σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία σε βλάβη αισθητικών και αυτόνομων νευρώνων (Pittenger GL και συν., 1999).

Ο διαβήτης συνδέεται επίσης με διαταραχές στο μεταβολισμό του λινολεϊκού οξέος, οι οποίες προκαλούν μεταβολές στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς και δυσλειτουργία στη μικροκυκλοφορία. Οι παραπάνω διαταραχές απαντώνται σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια (Coste TC και συν., 2004).

Στα πλαίσια ερμηνείας των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη, προτάθηκε η υπόθεση ότι η υπεργλυκαιμία προκαλεί βλάβη και διαμέσου της εκτροπής του μεταβολισμού της γλυκόζης δια της οδού της εξοξαμίνης. Η ενεργοποίηση της οδού της εξοξαμίνης

αυξάνει τη μεταγραφή ορισμένων γονιδίων, όπως των μεταγραφικών αυξητικών παραγόντων TGF α και TGF β , καθώς και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) και επάγει τη δυσλειτουργία ορισμένων πρωτεϊνών. Πιθανά με τους τρόπους αυτούς να συμμετέχει στην παθογένεια των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη και κατ'επέκταση και της διαβητικής νευροπάθειας (*Kolm-Litty V και συν., 1998, Yerneni KK και συν., 1999*).

Η ελαττωματική έκκριση της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου, το οποίο αποτελεί προϊόν κατάτμησης του πρόδρομου μορίου της προ-ινσουλίνης, μετά την κατάτμηση του οποίου διασπάται σε C-πεπτιδίο και ινσουλίνη, στο διαβήτη έχει αναδυθεί ως ξεχωριστός παθογενετικός παράγοντας. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ένα πλήθος δράσεων τους, όπως επίδραση στη δραστικότητα της αντλίας Na⁺-K⁺-ATPάσης, στη λειτουργικότητα της NOS στο ενδοθήλιο, στην έκφραση νευροτροπικών παραγόντων, στη ρύθμιση μορίων που σχετίζονται με την εκφύλιση των κομβίων στα νεύρα ασθενών με ΣΔ 1, καθώς και στην πρόσδεση μεταγραφικών παραγόντων και την τροποποίηση φαινομένων απόπτωσης (*Sima AA και συν., 2003, Cotter MA και συν., 2003*). Μετά από καθημερινή υποδόρια χορήγηση C-πεπτιδίου σε ασθενείς με ΣΔ 1 έχει παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση στην ταχύτητα της νευρικής αγωγιμότητας του γαστροκνημιαίου νεύρου και τον ουδό αισθητικότητας των δονήσεων, χωρίς όμως μεταβολή στην αντίληψη του θερμού-ψυχρού (*Ekberg K 2003*).

Πολλές μελέτες εισάγουν το ρόλο των νευροτροφινών και άλλων αυξητικών παραγόντων των νεύρων στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας. Από ετών έχει καταδειχθεί με ιστομορφομετρικές μελέτες ότι τα νεύρα ασθενών με διαβητική νευροπάθεια, έχουν μειωμένη ικανότητα αναγέννησης (*Dyck PJ, Karnes JL και συν., 1986*). Επειδή λοιπόν οι αυξητικοί παράγοντες των νεύρων (nerve growth factors, NGF) αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές της ικανότητας αναδόμησής τους, είναι πιθανό βλάβη στη δραστικότητά τους να εμπλέκεται στην ελαττωματική αναγεννητική ικανότητα που παρατηρείται στη διαβητική νευροπάθεια. Ο NGF ανήκει σε μια οικογένεια γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν δομικές και λειτουργικές πρωτεΐνες των νεύρων που ονομάζονται νευροτροφίνες. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι μείωση στη σύνθεση του NGF στο διαβήτη μπορεί να συμβάλει σε λειτουργικά ελλείμματα ιδίως των μικρών ινών, οι οποίες σχετίζονται με την αίσθηση του πόνου και του θερμού-ψυχρού (*Verotti A και συν., 2001*). Η μειωμένη σύνθεση NGF, συνεπάγεται, ενδεχομένως, μεταβολή στην έκφραση γονιδίων των νευροϊνιδίων

ή των ριβονουκλεοτιδίων που κωδικοποιούν πρόδρομα μόρια της ουσίας p, καθώς οι παραπάνω διεργασίες εξαρτώνται από τον NGF (Verotti A και συν., 2001). Παρότι αρχικά στο δέρμα ασθενών με αισθητική δυσλειτουργία βρέθηκε εξάντληση των επιπέδων NGF (Anand P και συν., 1996), μετέπειτα μελέτες αναφέρουν αύξηση του mRNA του NGF και άλλων νευροτροπικών παραγόντων (Diemel LT και συν., 1999, Kennedy AJ και συν., 1998, Lee DA και συν., 1996). Σε υβριδικές μελέτες in situ, εντούτοις, στο δέρμα ασθενών με διαβήτη, παρατηρήθηκε αύξηση των υποδοχέων του NGF και άλλων νευροτροφινών, η οποία θεωρήθηκε αντισταθμιστική (Terenghi G και συν., 1997). Παρά τις ανωτέρω αντικρουόμενες παρατηρήσεις, από μία κλινική μελέτη φάσης III, σε 250 ασθενείς με συμπτωματική διαβητική νευροπάθεια, φάνηκε ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένου NGF μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά ευρήματα αλλά και τα συμπτώματα της νευροπάθειας (Apfel SC και συν., 1998). Ο Ishii και συν. (Ishii DN και συν., 1993, Ishii DN και συν., 1995) ανέδειξαν ένα σημαντικό ρόλο του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) στη διαβητική νευροπάθεια, τα επίπεδα του οποίου είναι μειωμένα στους ασθενείς με διαβήτη: φαίνεται ότι ο IGF-1 μπορεί να μειώσει την υπεραλγησία και να βελτιώσει την αναγεννητική ικανότητα των νευρών σε πειραματόζωα. Παρόμοια δράση μπορεί, ενδεχομένως, να έχει και ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας των αγγείων (VEGF), ο οποίος προάγει την αγγειογένεση (Verotti A και συν., 2001).

Συμπερασματικά, παρότι οι αυξητικοί παράγοντες φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη της διαβητικής νευροπάθειας, ο ακριβής ρόλος τους παραμένει ασαφής. Εν κατακλείδι, περαιτέρω έρευνες για τον προσδιορισμό των μορίων που εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας θα μπορούσε να οδηγήσει στην ταυτοποίηση βιοχημικών δεικτών με υψηλή προγνωστική αξία για την έγκαιρη διάγνωση της επιπλοκής αυτής (Marcoveccio ML και συν., 2010).

2.4) ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Τα διάφορα είδη της αισθητικότητας μεταβιβάζονται από διαφορετικούς τύπους νευρικών ιών (Levy DM και συν., 1987, Βασιλόπουλος Δ, 2003). Η θερμοαλγησία μεταβιβάζεται από λεπτές εμμύελες (ίνες Aδ) και αμύελες (ίνες C) νευρικές ίνες, που ονομάζονται και «μικρές ίνες» (small fibers), λόγω της μικρής διαμέτρου τους. Οι ίνες που άγουν τα ερεθίσματα του θερμού-ψυχρού έχουν διάμετρο 1-5μ, ενώ εκείνες που μεταβιβάζουν την αίσθηση του άλγους ακόμα μικρότερη (<1μ). Η εν τω βάθει αισθητικότητα, αντίθετα, εξυπηρετείται από παχύτερες νευρικές ίνες (ίνες Αβ), οι

οποίες ονομάζονται και «μεγάλες ίνες» (large fibers), λόγω της μεγαλύτερης διαμέτρου τους (5-12μ). Αίτια, όπως ο διαβήτης, που μπορούν να προσβάλλουν εκλεκτικά ίνες με μεγάλη ή μικρή διάμετρο, είναι δυνατόν να προκαλέσουν σύνδρομα με «αισθητικό διχασμό», όπου βλέπεται ένα είδος αισθητικότητας, με διατήρηση του άλλου ανέπαφου.

Οι ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια και εκλεκτική προσβολή των μεγάλων νευρικών ινών, έχουν συνήθως διαταραχή στην αντίληψη των δονήσεων, την επικριτική αφή και την αίσθηση των μελών στο χώρο. Σε πιο σοβαρές μορφές, η τελευταία δυσλειτουργία μπορεί να καταλήξει σε αισθητική αταξία. Η επιβράδυνση της ταχύτητας νευρικής αγωγιμότητας στις ηλεκτοφυσιολογικές δοκιμασίες υποδηλώνει, επίσης, βλάβη των μεγάλων εμμύελων νευρικών ινών (*Greene DA και συν., 1983*).

Στη νευροπάθεια με βλάβη των μικρών ινών παρατηρούνται μείωση της αίσθησης του πόνου και της δυνατότητας διάκρισης του θερμού-ψυχρού, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε ακούσιους τραυματισμούς (εγκαύματα, τραυματισμούς στα πέλματα από μικροαντικείμενα που ενδεχομένως έχουν εισέλθει στα υποδήματα του ασθενούς χωρίς να γίνουν αντιληπτά). Στα πρώιμα στάδια της νευροπάθειας, ο ασθενής μπορεί να παραπονείται για αιμωδίες ή αίσθημα κρύων άκρων. Η ταχύτητα της νευρικής αγωγιμότητας, ενδεχομένως, δεν έχει επηρεαστεί ιδιαίτερα, ακόμα και όταν προεξάρχει το άλγος ως σύμπτωμα (*Charles M και συν., 2010*). Ο μεγαλύτερος κίνδυνος από τη νευροπάθεια των μικρών ινών είναι η δημιουργία διαβητικών ελκών μετά από τραυματισμό με πιθανά συνεπακόλουθα τη γάγγραινα και τον ακρωτηριασμό του μέλους (*Vinik A και συν., 2006*).

Όσον αφορά την οξεία αισθητική (επώδυνη) νευροπάθεια, η οποία εμφανίζεται συνήθως σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη και πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο μετά από επεισόδιο κετοξέωσης ή ταχείας διόρθωσης της υπογλυκαιμίας, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές στη βιβλιογραφία σε εφήβους (*Archer AG και συν., 1983, Wilson JL και συν., 2003*). Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά στην παθογένεια του συνδρόμου. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με επώδυνη διαβητική νευροπάθεια μπορεί να μην έχουν σημεία ενδεικτικά βλάβης των μεγάλων ινών (*Sorensen L και συν., 2006*). Εντούτοις, άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι, παρότι το άλγος είναι το κύριο σύμπτωμα, δε σχετίζεται με επιλεκτική προσβολή των μικρών ινών (*Boulton AJ και συν., 2005*). Βιοψίες του γαστροκνημιαίου νεύρου (*Archer AG και συν., 1983, Llewelyn JG και συν., 1991*) έχουν δείξει ενεργό εκφύλιση εμμύελων και αμύελων

νευρικών ινών σε ασθενείς με οξεία επώδυνη νευροπάθεια. Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ του άλγους και της εκφύλισης των εμμύελων νευρικών ινών ή της αναγεννητικής ικανότητας των εμμύελων ή αμύελων νευραξόνων. Σε μία σχετικά πρόσφατη ανασκόπηση, λοιπόν, διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι η οξεία επώδυνη νευροπάθεια δεν περιορίζεται σε επιλεκτική συμμετοχή των μικρών ή μεγάλων νευρικών ινών (*Otto M και συν., 2003*).

Η συμμετοχή της βλάβης των διάφορων τύπων των νευρικών ινών στη φυσική εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας έχει μελετηθεί εκτενώς. Οι περισσότερες έρευνες συμφωνούν στο ότι η βλάβη των μικρών εμμύελων και των αμύελων νευρικών ινών προηγείται εκείνης των μεγάλων. Οι μικρές ίνες παρότι είναι οι πρώτες που βλάπτονται, διατηρούν την ικανότητα αναγέννησής τους (regeneration) ακόμα και σε προχωρημένα στάδια (*Britland ST και συν., 1990, Llewelyn JG και συν., 1991*). Οι Guy και συν παρατήρησαν ότι σε κάποιους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη, υπήρχε αρκετά σοβαρή διαταραχή της θερμοαισθητικότητας με ακέραη την αίσθηση των δονήσεων (*Guy RJC και συν., 1985*). Σε μία άλλη μελέτη που περιλάμβανε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με ΣΔ 1, επιβεβαιώθηκε πρόιμη επιλεκτική διαταραχή στη λειτουργικότητα των μικρών νευρικών ινών, σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ 1 (*Ziegler D και συν., 1988*). Προοπτική παρακολούθηση των ασθενών αυτών για πέντε έτη ανέδειξε ότι κατά το διάστημα αυτό, ανέπτυξαν διαταραχή και στη λειτουργία των μεγάλων νευρικών ινών (*Ziegler D και συν., 1991*). Εντούτοις, οι Melton και συν (*Melton JL και συν., 1987*) ακολουθούν μια διαφορετική προσέγγιση αναφέροντας ότι σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να επηρεάσει τις μικρές ή/και τις μεγάλες νευρικές ίνες σε συνδυασμό ή ανεξάρτητα. Δεν επιβεβαιώνουν, ωστόσο, ότι η βλάβη ξεκινά από τις μικρές ίνες σε όλους τους ασθενείς. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη μάλιστα (*Dyck PJ και συν., 2000*), αναφέρεται ότι η διαταραχή της παλλαισθησίας είναι συχνότερη από τη διαταραχή της θερμοαισθητικότητας σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας διαβητική νευροπάθεια, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια νευροπάθειας επηρεάζονται όλοι οι τύποι νευρικών ινών. Οι Hendriksen και συν (*Hendriksen PH και συν., 1993*) μελέτησαν ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1 και σημεία υποκλινικής νευροπάθειας, χρησιμοποιώντας δοκιμασίες για την επιλεκτική εξέταση των μικρών και των μεγάλων νευρικών ινών. Παρατήρησαν ότι ενώ οι μικρές ίνες προσβάλλονταν κάποιες φορές εκλεκτικά, δεν υπήρχε κανένα στοιχείο για τη μετέπειτα επέκταση της βλάβης και στις μεγάλες εμμύελες ίνες. Επιπλέον οι Karsidag και συν (*Karsidag S και συν., 2007*) σε μια

μελέτη ασθενών ηλικίας 12-38 ετών με ΣΔ 1, διέγνωσαν διαταραχή στη λειτουργία των μεγάλων νευρικών ινών ήδη κατά τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση της νόσου. Όσον αφορά παιδιατρικούς ασθενείς με διαβήτη έχει αναφερθεί πρόωμη διαταραχή τόσο της παλλαισθησίας (Nelson D και συν., 2006) όσο και της θερμοαλγησίας (Abad F και συν., 2002).

Οι Nelson και συν μελέτησαν 73 ασθενείς μέσης ηλικίας 13.7 ± 2.6 ετών και μέσης διάρκειας ΣΔ1 8.1 ± 2.6 έτη και διαπίστωσαν παθολογικό ουδό αισθητικότητας των δονήσεων σε 51% αυτών (Nelson D και συν., 2006). Σε μία άλλη μελέτη 35 ασυμπτωματικών παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1, ηλικίας 8-16 ετών, και διάρκειας νόσου 5.8 ± 3.2 έτη εκτιμήθηκε ποσοτικά η αίσθηση του θερμού, του ψυχρού και του επαγόμενου από τη θερμότητα άλγους. Βρέθηκε ότι 43% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία παθολογική δοκιμασία, σε σύγκριση με τους ισάριθμους υγιείς μάρτυρες που εξετάστηκαν (Abad F και συν., 2002).

Σχετικά με το ποιά νεύρα παραβλάπτονται πρώτα, υπάρχει μερικώς ομοφωνία στη βιβλιογραφία, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι στα αρχικά στάδια της νευροπάθειας βλάπτονται τα νεύρα των κάτω άκρων, ακολουθούμενα από εκείνα των άνω άκρων (Hendriksen PH και συν., 1993, Meh D και συν., 1998, Boulton AJ και συν., 2004, Said G, 2007). Η επιρρέπεια των μακρών νεύρων σε δυσλειτουργία λόγω της υπεργλυκαιμίας, οφείλεται στο ότι έχουν μακρύτερους νευράξονες, οπότε και μεγαλύτερη πιθανότητα για αξονική εκφύλιση ή απομυελίνωση (Hendriksen PH και συν., 1993, Duck SC και συν., 1991). Δεν υπάρχει, εντούτοις, ομοφωνία σχετικά με το ποιο συγκεκριμένο νεύρο των κάτω άκρων είναι το συχνότερα επηρεαζόμενο στο διαβήτη. Γενικά, έχει αναφερθεί ότι, τα αισθητικά νεύρα επηρεάζονται συχνότερα από τα κινητικά (Lamontagne A και συν., 1970, Buchthal F και συν., 1971). Κάποιοι ερευνητές θεωρούν ότι το γαστροκνημιαίο νεύρο προσβάλλεται πρώτο και σχετίζεται περισσότερο με τα νευροπαθολογικά ευρήματα (Dyck PJ, 1988, Said G, 1996, Skillman TG και συν., 1961, Redmond JMT και συν., 1992). Αντίθετα, οι Dyck και συν (Dyck PJ, Karnes JL και συν., 1985), παρατήρησαν ότι το περονιαίο νεύρο είναι το συχνότερα προσβαλλόμενο στο διαβήτη. Άλλοι ερευνητές προτείνουν την εξέταση όλων των μεγάλων νεύρων των κάτω άκρων για τη διάγνωση της νευροπάθειας (Karsidag S και συν., 2007). Παρόλα αυτά η εξέταση των άνω άκρων δε θα πρέπει να παραβλέπεται, όχι μόνο στους ενήλικες στους οποίους συνδέεται με πλήθος επιπλοκών σχετιζόμενων με το διαβήτη (Paranas N και συν., 2010), αλλά και στα παιδιά. Έχει αναφερθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς κατάργηση αντανακλαστικών

κατά την κλινική εξέταση, ενώ με ειδικές δοκιμασίες εκτίμησης της αισθητικότητας έχουν καταγραφεί πρώιμες ενδείξεις διαβητικής νευροπάθειας σε νεύρα των άνω άκρων (Hyllienmark L και συν., 1995, Solders G και συν., 1997, el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000, Abad F και συν., 2002, Nordwall 2006).

2.5) ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ






Σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας και την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη, η διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας στοιχειοθετείται με την προσέγγιση ενός τουλάχιστον από τα ακόλουθα: εκτίμηση κλινικών συμπτωμάτων, νευρολογική εξέταση, ποιοτική ή ποσοτική εκτίμηση της αισθητικότητας, ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος ή ποσοτική εκτίμηση της λειτουργικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (American Diabetes Association/American Academy of Neurology, 1988).

2.5.α) Εκτίμηση συμπτωμάτων και σημείων νευροπάθειας-Φυσική εξέταση

Πολλοί ασθενείς έχουν ιδιαίτερη δυσκολία στην περιγραφή των συμπτωμάτων τους. Το άλγος και οι παραισθησίες είναι προσωπικές εμπειρίες, και μπορεί να υπάρχουν διαφορές στην περιγραφή τους, αλλά και στον τρόπο καταγραφής τους στο ιστορικό του ασθενούς. Η ανάπτυξη διάφορων απλών ερωτηματολογίων για την καταγραφή της ποιότητας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων (Young MJ, Boulton AMJ, και συν., 1993, Cabezas-Cerrato J και συν., 1998, Feldman EL και συν., 1996, Meijer JW και συν., 2002) έχει ως στόχο να ελαχιστοποιήσει την υποκειμενική παράμετρο στην προσέγγιση αυτού του θέματος. Ένα από αυτά, το NSS (Neuropathy Symptom Score) έχει χρησιμοποιηθεί σε Ευρωπαϊκές μελέτες (Young MJ, Boulton AMJ, και συν., 1993, Cabezas-Cerrato J και συν., 1998) και αξιολογεί το είδος των συμπτωμάτων, την εντόπισή τους, τη χρονική τοποθέτησή τους εντός της ημέρας (ημέρα ή/και νύκτα, επιδείνωση κατά τη νύκτα, αφύπνιση του ασθενούς) και τους πιθανούς τρόπους ύφεσής τους. Ανάλογα με τη βαθμολογία που θα συγκεντρώσει ο ασθενής σε μια κλίμακα από 0 έως 9, τα συμπτώματά του χαρακτηρίζονται ως ήπια, μέτρια ή σοβαρά.

Για τη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας είναι σημαντικό να γίνει μια πλήρης φυσική εξέταση του νευρικού συστήματος, από την οποία μπορεί να αποκαλυφθούν απώλεια της αισθητικότητας κατά περιοχές, ατροφία μικρών μυών ή/και κατάργηση αντανακλαστικών (εικόνα 4). Αρχικά, με την επισκόπηση ελέγχεται η ακεραιότητα

και η ποιότητα του δέρματος. Στη συνέχεια πρέπει να γίνεται έλεγχος της αντίληψης του πόνου, του αισθήματος αφής-πίεσης, του άλγους, χρησιμοποιώντας καρφίτσα μόνο όταν το δέρμα είναι άθικτο, της διαφοράς θερμού-ψυχρού και της παλαισθησίας με διαπασών. Απαραίτητος είναι και ο έλεγχος των τενόντιων αντανακλαστικών (αχίλλεια, επιγονατιδικά), αν και τα επιγονατιδικά αντανακλαστικά μπορεί να είναι παρόντα για μεγάλο χρονικό διάστημα, παρά την προϊούσα πορεία της νόσου. Τα ερεθίσματα εφαρμόζονται αρχικά σε περιφερικές θέσεις του άκρου πόδα και μετακινούνται διαδοχικά προς κεντρικότερες θέσεις, ώστε να επιβεβαιωθεί η συμμετρική περιφερική νευροπάθεια με κατανομή κάλτσας (εικόνα 4). Αρχικά, όπως έχει προαναφερθεί, επηρεάζονται οι αισθητικές ίνες, ακολουθούμενες από τις κινητικές. Τα κάτω άκρα προσβάλλονται πρώτα, και σε μετέπειτα στάδια, τα άνω άκρα, ακολουθώντας πρότυπο γαντιού (από την περιφέρεια προς το κέντρο) (εικόνα 4). Να επισημανθεί, παρόλα αυτά, ότι η εξέταση των άνω άκρων δεν πρέπει να παραβλέπεται (Paranas N και συν., 2010).

| Σύνδρομο | Χρόνια αισθητική νευροπάθεια | Οξεία επώδυνη νευροπάθεια | Εγγύς κινητική μοπάθεια | Διάχυτη κινητική νευροπάθεια | Εστιακή πάρεση νεύρων | |
|--------------------------------------|---|---|---|--|---|--|
| Πρότυπο |  |  |  |  |  | |
| Απώλεια αισθητικότητας | +→++ | + | o | o→+ | ++ | ++ |
| Άλγος | o→+++ | +++ | +→+++ | o | ++ | o→+++ |
| Τενόντια αντανακλαστικά | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | + | + |
| Μυϊκή αδυναμία | o→+++ | +→+++ | +++ | ++→+++ | +→+++ | o→+++ |
| Συμπτώματα ANΣ | +→+++ | Πιθανώς | Πιθανώς | Πιθανώς | Πιθανώς | Πιθανώς |
| Συχνότητα/Συσχέτιση με υπεργλυκαιμία | Συχνή/Συνήθως δε συσχετίζεται με υπεργλυκαιμία | Σπάνια/Εναρξη συνήθως κατά τη διάρκεια υπεργλυκαιμίας | Σπάνια/Εναρξη συνήθως κατά τη διάρκεια υπεργλυκαιμίας | Σπάνια/Συνήθως δε συσχετίζεται με υπεργλυκαιμία | Σπάνια/Συνήθως δε συσχετίζεται με υπεργλυκαιμία | Σπάνια/Κάποιες φορές σχετίζεται με υπεργλυκαιμία |

Εικόνα 4. Κλινικά πρότυπα της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας.(πηγή: Pickup CJ και συν., 1994, σελ.114)

Η χρήση διάφορων κλιμάκων για την αντικειμενικότερη προσέγγιση των κλινικών σημείων της διαβητικής νευροπάθειας εγκαινιάστηκε από τους Dyck και συν (Dyck PJ και συν., 1997, Dyck PJ και συν., 2003), οι οποίοι περιέγραψαν αρχικά το NDS (Neuropathy Disability Score) και στη συνέχεια το NIS (Neuropathy Impairment

Score). Το NDS έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μεγάλες μελέτες ασθενών με διαβήτη (*Young MJ, Boulton AMJ, και συν., 1993, Cabezas-Cerrato J και συν., 1998, Abbott CA και συν., 2002*), μία εκ των οποίων (*Cabezas-Cerrato J και συν., 1998*) περιλάμβανε και εφήβους άνω των 15 ετών. Το NDS αξιολογεί σε μια κλίμακα έως το 10 τέσσερις παραμέτρους σε κάθε άκρο: το αχίλλειο αντανακλαστικό, την αίσθηση των δονήσεων, του πόνου με ερέθισμα με καρφίτσα και της θερμοκρασίας (με κρύο διαπασών) στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα. Η κλίμακα φαίνεται ότι παρέχει έναν καλό προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη διαβητικού έλκους, εφόσον ο ασθενής συγκεντρώσει τουλάχιστον 6 βαθμούς (*Abbott CA και συν., 2002*). Παρόμοια, μια ομάδα από το Τορόντο, περιέγραψε κάποιες διαγνωστικές μεθόδους για την προσέγγιση της διαβητικής νευροπάθειας στο εξωτερικό ιατρείο (*Perkins BA, Olaleye D και συν., 2001*), τις οποίες συνέστησαν για τη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με την εν λόγω επιπλοκή (*Bril V και συν., 2002*).

2.5.β) Ποσοτική εκτίμηση της λειτουργικότητας του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ)- Ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες

Είναι προφανές ότι η εκτίμηση των συμπτωμάτων της περιφερικής νευροπάθειας καθώς και τα ενδεχόμενα παθολογικά ευρήματα από την κλινική εξέταση αφορούν ασθενείς με κλινική-συμπτωματική νευροπάθεια. Γι' αυτό το λόγο οι βιβλιογραφικές αναφορές περιορίζονται σε μελέτες ενηλίκων, οι οποίες σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να συμπεριλαμβάνουν και κάποιους εφήβους (*Cabezas-Cerrato J και συν., 1998*). Στον παιδιατρικό πληθυσμό η διαβητική νευροπάθεια είναι κατά κύριο λόγο υποκλινική, χωρίς να σημαίνει ότι πρέπει να παραβλέπεται η λεπτομερής νευρολογική εξέταση. Ίσως, όμως, η αδρή κλινική εκτίμηση της αισθητικότητας της κινητικότητας και της μυϊκής ισχύος δύσκολα αναδεικνύουν μια αρχόμενη νευρολογική διαταραχή. Χρησιμότερες είναι, συνεπώς, οι ειδικότερες μέθοδοι ποσοτικής εκτίμησης της αισθητικότητας και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, τα οποία έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση πρώιμων νευρολογικών ελλειμμάτων.

2.5.β1. Η παλλαισθησία

Η εκτίμηση του ουδού αισθητικότητας των δονήσεων (ΟΑΔ), με τα διάφορα διαθέσιμα όργανα, τα οποία παρέχουν ένα ερέθισμα δόνησης, συνήθως προκαθορισμένης συχνότητας και ρυθμιζόμενης έντασης, θεωρείται μια ευαίσθητη

και αξιόπιστη δοκιμασία για την εκτίμηση της λειτουργικότητας των μεγάλων νευρικών ινών (*American Diabetes Association/American Academy of Neurology, 1988*). Επειδή προϋποθέτει τη συνεργασία του ασθενούς, προτείνεται να εφαρμόζεται σε παιδιά μεγαλύτερα των 8 ετών (*Heimans JJ και συν., 1987*). Ανάμεσα στα όργανα αυτά, το biothesiometer είναι ένα φορητό, σχετικά οικονομικό και εύκολο στη χρήση του όργανο το οποίο έχει ευαισθησία 62%-82% και ειδικότητα 65%-75% συγκρινόμενο με τις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας στην μελέτη της δυσλειτουργίας των μεγάλων εμυέλων νευρικών ινών (*Davis EA και συν., 1997, Nelson D και συν., 2006*). Επίσης η επαναληψιμότητα των μετρήσεων σε ενήλικες (*Bertelsmann FW και συν., 1986*) αλλά και παιδιά (*Louraki M και συν., 2013*) έχει αποδειχθεί ικανοποιητική, εφόσον το ερέθισμα της δόνησης εφαρμόζεται στον ασθενή με σταθερή πίεση. Βέβαια είναι απαραίτητο οι συνθήκες της εξέτασης και της εφαρμογής του ερεθίσματος να τυποποιηθούν ώστε τα αποτελέσματα να είναι αξιόπιστα (*Bertelsmann FW και συν., 1986, Louraki M και συν., 2013*), και η συσκευή να σταθμιστεί (*Kumar S και συν., 1991*). Για όλους τους παραπάνω λόγους, είναι πιθανόν μετρήσεις από διαφορετικούς χειριστές ή διαφορετικά μηχανήματα να μην είναι απόλυτα συγκρίσιμες (*Louraki M και συν., 2013*). Συνεπώς, για τη διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών θα πρέπει κάθε εργαστήριο να σταθμίσει ενιαία μεθοδολογία για τη διενέργεια της εξέτασης και, ιδανικά, να ορίσει τις δικές του φυσιολογικές τιμές. Ένα άλλο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν ενδείκνυται για την εκτίμηση της παλλαισθησίας σε ασθενείς με σοβαρή νευροπάθεια, καθώς σε αυτούς ο ουδός αισθητικότητας των δονήσεων μπορεί να υπερβαίνει τη μέγιστη ένταση ερεθίσματος που μπορεί να παράγει το όργανο (*Van Deursen RW και συν., 2001*). Ο συγκεκριμένος περιορισμός, βέβαια, αφορά μόνο σε ενήλικες με διαβήτη και όχι σε παιδιά και εφήβους, στους οποίους η νευροπάθεια είναι υποκλινική ή στις χειρότερες περιπτώσεις ήπια κλινική νευροπάθεια.

Μια άλλη συσκευή που έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της παλλαισθησίας σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, το Vibration II, φαίνεται να παρέχει λιγότερο αξιόπιστα αποτελέσματα, με ευαισθησία 62% και ειδικότητα 65% συγκρινόμενο με τις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας (*Nelson D και συν., 2006*). Οι Hilz και συν (*Hilz MJ και συν., 1998*) χρησιμοποίησαν ένα άλλο όργανο, το Vibrometer, για την εκτίμηση της παλλαισθησίας σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες, με αξιόπιστα αποτελέσματα (καλή επαναληψιμότητα), χωρίς όμως να παρέχουν πληροφορίες για την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου στη διάγνωση της νευροπάθειας. Σε

μελέτες που περιλαμβάνουν ενήλικες ασθενείς με διαβήτη έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα όργανα, με διαφορετικά τεχνικά χαρακτηριστικά, για την ποσοτική εκτίμηση της παλλαισθησίας (*Young MJ, Every N και συν., 1993, Pitei DL και συν., 1994, Van Deursen RW και συν., 2001*).

2.5.β2. Η αίσθηση της αφής

Η Αμερικάνικη Ένωση Διαβήτη στα πλαίσια της πρόληψης διαβητικών επιπλοκών στα κάτω άκρα, συνιστά τη σχολαστική εξέταση των εφήβων τουλάχιστον ετησίως, με επισκόπηση του δέρματος και των ονύχων, ψηλάφηση των σφύξεων, εξέταση των αντανακλαστικών και της αίσθησης της αφής-πίεσης με τη χρήση 10g μονοϊνιδίων Semmes-Weinstein (5.07) (*Silverstein J και συν., 2005*). Η μη επεμβατική αυτή προσέγγιση της αισθητικότητας εκτιμά τη λειτουργικότητα των μεγάλων νευρικών ινών και έχει βρεθεί ότι μπορεί να ανιχνεύσει τη μέτρια έως σοβαρή νευροπάθεια σε ενήλικες (*Shy ME και συν., 2003*). Η αδυναμία, μάλιστα αντίληψης του μονοϊνιδίου από νάυλον που τοποθετείται κάθετα στο δέρμα του άκρου πόδα, κάμπτεται με δύναμη 10g και ασκεί πίεση ίση με 5.07-U, έχει υψηλή προγνωστική αξία για μελλοντική εμφάνιση διαβητικού έλκους (*Sosenko JM και συν., 1990*). Παρόλα αυτά, η χρήση των μονοϊνιδίων 10g δεν έχει αποδεκτή ευαισθησία σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, στους οποίους η νευροπάθεια είναι ήπια ή υποκλινική (*Nelson D και συν., 2006*). Σε μία πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μικρότερου μεγέθους μονοϊνίδια (1g) με καλύτερα αποτελέσματα, όσον αφορά την ευαισθησία και ειδικότητά τους (73% και 87% αντίστοιχα) (*Blankenburg M και συν., 2012*) σε σχέση με τα έως τώρα χρησιμοποιούμενα (ευαισθησία 19% και ειδικότητα 64%) (*Nelson D και συν., 2006*). Να σημειωθεί ότι οι συγκρίσεις των προαναφερθέντων μεθόδων έγιναν και στις δύο περιπτώσεις με τη μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση της λειτουργικότητας των μεγάλων νευρικών ινών, τις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας.

2.5.β3. Η θερμοαισθητικότητα

Η εκτίμηση της θερμοαισθητικότητας, που προσεγγίζει τη λειτουργικότητα των μικρών ινών, είναι περισσότερο σύνθετη. Οι υποδοχείς για το θερμό νευρώνονται από αμύελες ίνες C, ενώ για το ψυχρό από μικρές εμμύελες Aδ ίνες και αμύελες ίνες C (*Ziegler D και συν., 1988*). Εντούτοις, όπως έχει περιγραφεί παλιότερα, το ερέθισμα για το επαγόμενο από τη θερμότητα άλγος φαίνεται να ακολουθεί διαφορετική νευρική οδό από τη θερμοαισθητικότητα (*Konietzny F και συν., 1984*). Καθώς λοιπόν

υπάρχει διαφορά στην κατανομή, την πυκνότητα και τη νεύρωση των διάφορων υποδοχέων για την αντίληψη του θερμού και του ψυχρού, μπορεί να υπάρξει εκλεκτική προσβολή τους (Ziegler D και συν., 1988), οπότε η εκτίμηση της θερμοαισθητικότητας πρέπει να εξετάζει χωριστά τον ουδό διάκρισης του θερμού και του ψυχρού. Αν και υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα και συσκευές για την εκτίμηση της θερμοαισθητικότητας (Hendriksen PH και συν., 1993, Ziegler D και συν., 1991, Cho YH και συν., 2011, Arezzo JC και συν., 1986), κατά κανόνα πρόκειται για μια χρονοβόρα και σχετικά ακριβή μέθοδο (Ziegler D και συν., 2005), που απαιτεί τη συνεργασία του ασθενούς, οπότε προτείνεται η χρήση της σε παιδιά άνω των 8 ετών (Heimans JJ και συν., 1987). Η επαναληψιμότητα της εκτίμησης της θερμοαισθητικότητας έχει αποδειχθεί καλή για τα δύο ευρύτερα χρησιμοποιούμενα όργανα, το CASE IV και το Medoc (Dyck PJ και συν., 1991, Yarnitsky D και συν., 1994). Εντούτοις, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα της κάθε μεθόδου, καθώς η εξέταση αναφοράς για τη λειτουργικότητα των μικρών ινών είναι η βιοψία δέρματος (Blankenburg M και συν., 2012), μια άκρως επεμβατική διαδικασία, η οποία δε μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως, πόσο μάλλον σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Σε μια βιβλιογραφική αναφορά, σε ασθενείς με ιδιοπαθή επώδυνη νευροπάθεια, η ενδοεπιδερμική πυκνότητα των νευρικών ινών σε υλικό βιοψίας, ήταν παθολογική στο 90% των ασθενών, ενώ μόνο 60% είχαν παθολογικό ουδό αισθητικότητας του ψυχρού (Jaradeh S και συν., 2003). Παρόλα αυτά η προσέγγιση της θερμοαισθητικότητας με δύο θερμικούς δίσκους από χαλκό και πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) , φαίνεται ότι έχει αρκετά καλή επαναληψιμότητα στα παιδιά. Παρότι δε μπορεί να προσδιορίσει με ακρίβεια τον ουδό της διάκρισης του θερμού ή του ψυχρού, μπορεί να εκτιμήσει την παρουσία ελλειμμάτων στη θερμοαισθητικότητα (Thibault A και συν., 1994).

Η περιγραφή της διαταραχής της θερμοαισθητικότητας σε εφήβους με ΣΔ1 (Donaghue KC και συν., 1996), ακόμα και σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ1 (Ziegler D και συν., 1988), έχει αναφερθεί από 25ετίας στη βιβλιογραφία. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη (Abad F και συν., 2002), καταγράφηκε ο ουδός διάκρισης του θερμού και του ψυχρού, καθώς και το επαγόμενο από τη θερμότητα άλγος, σε 35 παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 και ισάριθμους μάρτυρες σε άνω και κάτω άκρα. Ανευρέθηκαν υπαισθησία αλλά και υπεραίσθησία σε τουλάχιστον μία από τις θέσεις εξέτασης σε 37% και 9% των ασθενών αντίστοιχα. Η διαταραχή στην αίσθηση του ψυχρού φαίνεται να απαντάται συχνότερα, πράγμα που επιβεβαιώνεται και από άλλες

μελέτες (Claus D και συν., 1987, Ziegler D και συν., 1988, Lehmann WP και συν., 1985), συστήνοντας την εκτίμηση του ψυχρού ερεθίσματος στα κάτω άκρα ως την πιο ευαίσθητη δοκιμασία (Claus D και συν., 1987, Lehmann WP και συν., 1985). Εντούτοις, άλλοι ερευνητές διαπιστώνουν υπεροχή στη συχνότητα της διαταραχής του θερμού (Sosenko JM και συν., 1988). Η προγνωστική αξία, παρόλα αυτά, των ανωτέρω ευρημάτων δεν προσδιορίζεται στις παραπάνω μελέτες, παρότι πιστεύεται ότι η πρόωπη ανίχνευση των ελλειμμάτων αισθητικότητας μπορεί να προσδιορίσει την ασφαλή λειτουργικότητα του ασθενούς μέσα στο ίδιο του το περιβάλλον (Thibault A και συν., 1994). Μεταγενέστερες μελέτες, εντούτοις, σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1, απέτυχαν να δείξουν τη συσχέτιση των διαταραχών θερμοαισθητικότητας με το άλγος στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια (Zinman LH και συν., 2004, Krämer HH και συν., 2004), παρότι παραδοσιακά πιστεύεται ότι η αίσθηση του πόνου διαμεσολαβείται από τις μικρές νευρικές ίνες. Μια πιθανή ερμηνεία είναι ότι το χρόνιο άλγος μπορεί να επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες (Zubieta JK και συν., 2003). Κάποιοι, όμως, ερευνητές (Zinman LH και συν., 2004) αμφισβητούν την αξιοπιστία της ποσοτικής μέτρησης της θερμοαισθητικότητας ως προγνωστικού δείκτη της δυσλειτουργίας των μικρών νευρικών ινών. Τουναντίον, βρίσκουν καλή συσχέτιση του ουδού αισθητικότητας του ψυχρού με δείκτες λειτουργικότητας των μεγάλων νευρικών ινών.

2.5.β4. Οι μελέτες της νευρικής αγωγιμότητας

Ενώ, λοιπόν, η ποσοτική εκτίμηση της αισθητικότητας είναι σημαντική, έχει, σε μεγάλο βαθμό, υποκειμενικό χαρακτήρα. Αντικειμενικότερη προσέγγιση της διαβητικής νευροπάθειας γίνεται με τις ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους. Κατά τις μελέτες της νευρικής αγωγιμότητας (nerve conduction studies, NCS) διοχετεύεται στο εκάστοτε εξεταζόμενο νεύρο του άνω ή κάτω άκρου ρυθμιζόμενης έντασης ηλεκτρικό ερέθισμα, μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων, και καταγράφεται το ύψος του παραγόμενου δυναμικού και η ταχύτητα διάδοσής του κατά μήκος του νεύρου. Η καταγραφόμενη απάντηση παρέχει πληροφορίες για την αντικειμενική εκτίμηση της παρουσίας και της σοβαρότητας οποιασδήποτε βλάβης στο περιφερικό νευρικό σύστημα (σώμα του νευρώνα, νευρική ρίζα, νευρικό πλέγμα ή περιφερικό νεύρο), την κατανομή της (εστιακή, πολυεστιακή ή διάχυτη) και την παθοφυσιολογία της (τμηματική απομυελίνωση ή αξονική βλάβη/εκφύλιση) (Preston DC και συν., 2005, Tkac I και συν., 1998). Με το ηλεκτρονευρογράφημα (HNG), συνεπώς, μπορούν να

εξεταστούν επιφανειακά κινητικά, αισθητικά ή μικτά νεύρα, χρησιμοποιώντας την κατάλληλη τεχνική. Τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα, παρόλα αυτά, δεν είναι παθολογικά για καμία νόσο, οπότε πρέπει πάντα να ερμηνεύονται με προσοχή και σε συνάρτηση με τα κλινικά ευρήματα και το ατομικό ιστορικό του ασθενούς (Preston DC και συν., 2005).

Το ηλεκτρονευρογράφημα αποτελεί μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική, η οποία θεωρείται ως η πιο ευαίσθητη και αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της διαβητικής νευροπάθειας, έχοντας άριστη επαναληψιμότητα (Nasseri K και συν., 1998, San Antonio Conference, 1992). Οι μελέτες της νευρικής αγωγιμότητας δεν εξαρτώνται από τη συνεργασία του ασθενούς, επομένως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Trotta D και συν., 2004). Αποτελούν, συνεπώς, τη μέθοδο αναφοράς με την οποία συγκρίνονται όλες οι υπόλοιπες δοκιμασίες για την ανίχνευση της νευρικής δυσλειτουργίας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά με ΣΔ 1.

Η παρουσία νευροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1, βάσει της μέτρησης των κινητικών ταχυτήτων νευρικής αγωγιμότητας ανέρχεται στο 100% (Melton JL και συν., 1987). Σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, σημαντικά μειωμένες αισθητικές και κινητικές ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας σε όλα τα εξεταζόμενα νεύρα των άνω και κάτω άκρων έχουν αναφερθεί σε 57-68,4% των ασθενών (Bao XH και συν., 1999, Nordwall M και συν., 2006, Cenesiz F και συν., 2003, Nery Ferreira BE και συν., 2005). Επιπλέον, ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα πολυνευροπάθειας σε δύο τουλάχιστον από τα εξετασθέντα νεύρα των άκρων έχουν αναφερθεί σε 32,4% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ 1 (Lee SS και συν., 2010). Από τη διαβητική πολυνευροπάθεια προσβάλλονται νεύρα άνω και κάτω άκρων, αν και συχνότερα προσβάλλονται τα νεύρα των κάτω άκρων (περνιαίο, γαστροκνημιαίο).

Εντούτοις, υπάρχουν κάποια μειονεκτήματα του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου. Αν και πρόκειται για μια μέθοδο με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, είναι δύσκολη και εκτελείται μόνο από εξειδικευμένο προσωπικό. Πρόκειται, επίσης, για μια χρονοβόρα και επώδυνη εξέταση, η οποία μπορεί να προκαλέσει σημαντική δυσφορία ιδίως σε ένα παιδιατρικό ασθενή, οπότε είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική πράξη (Hirschfeld G και συν., 2014). Ένας επιπλέον περιορισμός του ηλεκτρονευρογραφήματος είναι ότι εκτιμά τις βλάβες μόνο των μακρών νευρικών ινών, χωρίς να παρέχει πληροφορίες για τη βλάβη των μικρών ινών (Hendriksen PH και συν., 1993). Επίσης στη μελέτη των κινητικών νεύρων

εξετάζονται μόνο οι ταχύτερες νευρικές ίνες (Pietri A και συν., 1980), χωρίς να παρέχονται πληροφορίες για πιθανά ελλείμματα στις βραδύτερα άγουσες κινητικές ίνες. Τέλος, το ύψος του καταγραφόμενου δυναμικού μπορεί να επηρεάζεται από παράγοντες όπως η διασπορά των ταχυτήτων και η παρεμβολή παράσιτων (Pietri A και συν., 1980).

2.5.β5. Το ηλεκτρομυογράφημα

Το ηλεκτρομυογράφημα δια λεπτής βελόνης μπορεί να αποκαλύψει ινιδισμό, ο οποίος αποτελεί ευαίσθητο δείκτη αξονικής εκφύλισης, και προηγείται των κλινικών αλλά και των ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων της νευροπάθειας (Trotta D και συν., 2004). Αν και χρησιμεύει στον καθορισμό της κατανομής της νευρικής βλάβης, πρόκειται για μια επεμβατική και επώδυνη εξέταση, που δύσκολα μπορεί να εφαρμοστεί σε ασυμπτωματικούς παιδιατρικούς πληθυσμούς για την πρόιμη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας.

2.5.γ) Εκτίμηση της λειτουργικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ)

Πέραν από τα στοιχεία που μπορεί να συλλέξει ο κλινικός ιατρός από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, όσον αφορά τη δυσλειτουργία του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΣΔ 1, υπάρχουν και μέθοδοι ποσοτικής εκτίμησης των διαταραχών που σχετίζονται με τη διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (ΔΑΝ). Πρόκειται για μη επεμβατικές μεθόδους, απλές στη χρήση, στην πλειοψηφία τους, οι οποίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, όπου η ΔΑΝ εκδηλώνεται σπάνια κλινικά. Αντίθετα με τη σπανιότητα της αναφοράς συμπτωματικής ΔΑΝ, πρώιμοι δείκτες δυσλειτουργίας του ΑΝΣ έχουν αναφερθεί ενωρίς στην πορεία της νόσου (Mitchell EA και συν., 1985, Karavanaki K και συν., 1997, Karavanaki K και συν., 1999, Young RJ και συν., 1983).

Δύο είδη δοκιμασιών χρησιμοποιούνται ευρύτερα για την αξιόπιστη εκτίμηση της λειτουργικότητας του ΑΝΣ: οι δοκιμασίες του καρδιαγγειακού και οι δοκιμασίες προσαρμογής της κόρης του οφθαλμού (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργίας του ΑΝΣ (Πηγή: Karavanaki-Karanassiou 2001).

| ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ | ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΗΣ ΚΟΡΗΣ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ |
|---|-----------------------------------|
| <i>A. Συμβατικές δοκιμασίες</i> | Δοκιμασία προσαρμογής στο φως |
| I. μεταβολές του καρδιακού ρυθμού (HRV) | Δοκιμασία προσαρμογής στο σκοτάδι |
| κατά την ήρεμη και βίαιη εισπνοή | |
| κατά το χειρισμό Valsava | |
| κατά την έγερση από ύπτια σε όρθια θέση | |
| II. Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης | |
| κατά την έγερση από ύπτια σε όρθια θέση (ορθοστατική υπόταση) | |
| μετά από παρατεταμένη χειραψία | |
| <i>B. Μελέτη της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (HRV) και ανάλυσή της με τη μέθοδο power spectra</i> | |

Οι συμβατικές δοκιμασίες του καρδιαγγειακού περιλαμβάνουν την εκτίμηση της ανταπόκρισης του καρδιακού ρυθμού σε διάφορα ερεθίσματα. Περιγράφηκαν πρώτα από τους Ewing και συν (*Ewing DJ και συν., 1980*) και είναι απλές και γρήγορες. Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια ήρεμης και βίαιης εισπνοής, καθώς και μετά από έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση, εκτιμούν τη λειτουργία του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος η πρώτη και του συμπαθητικού η δεύτερη. Στην ανταπόκριση του καρδιακού ρυθμού στη δοκιμασία Valsava εμπλέκονται τόσο το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η καταγραφή του καρδιακού ρυθμού κατά τις διάφορες δοκιμασίες γίνεται με φορητή συσκευή (holter καρδιακού ρυθμού) (*O'Brien IA και συν., 1985*). Τέλος, στις συμβατικές δοκιμασίες μελέτης του καρδιαγγειακού συστήματος περιλαμβάνεται η εκτίμηση της μεταβολής της αρτηριακής πίεσης, με απλό πιεσόμετρο, μετά από παρατεταμένη χειραψία ή μετά από έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση (δοκιμασία ορθοστατικής υπότασης), ενδεικτικά της λειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (*Ewing DJ και συν., 1980*). Να αναφερθεί ότι πολλές από τις

συμβατικές δοκιμασίες του καρδιαγγειακού συστήματος απαιτούν τη συνεργασία του ασθενούς.

Η καταγραφή της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού μετά 24ωρη καταγραφή με Holter καρδιακού ρυθμού και ανάλυσή του με τη μέθοδο power spectra (power spectral analysis-PSA of HRV) εκτιμά τη συμπαθητική και παρασυμπαθητική λειτουργία (Akselrod S και συν., 1981). Εφαρμόστηκε αρχικά σε ενήλικες και στη συνέχεια και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (Hoeldke RD και συν., 2000, Wawryk AM και συν., 1997, Rollins MD και συν., 1992). Στην έναρξη της εξέτασης, ζητείται από τον ασθενή να μείνει ήρεμος για 8-10 λεπτά σε ύπτια θέση, οπότε καταγράφεται ένα αρχικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Τα διαστήματα R-R μετά 24ωρη καταγραφή αποθηκεύονται σε υπολογιστή και αποτελούν την αναφορά για τους μετέπειτα PSA υπολογισμούς των αντίστοιχων διαστημάτων, οι οποίοι γίνονται βάσει καθιερωμένου πρωτοκόλλου (Fast Fourier Transform) (Karavanaki-Karanassiou K 2001, Akselrod S και συν., 1981). Οι χαμηλές και υψηλές συχνότητες του φάσματος θεωρούνται ως δείκτες της συμπαθητικής-παρασυμπαθητικής και πνευμονογαστρικής λειτουργίας αντίστοιχα (Malliani A και συν., 1994) και έχουν καλή συσχέτιση με τις συμβατικές δοκιμασίες του καρδιαγγειακού (Wawryk AM και συν., 1997).

Η ΔΑΝ επηρεάζει συχνά και τη νεύρωση της κόρης του οφθαλμού. Οι πιο χαρακτηριστικές διαταραχές που παρατηρούνται περιλαμβάνουν την μη ικανοποιητική μυδρίαση στο σκοτάδι (εικόνα 6), που είναι δείκτης συμπαθητικής νευροπάθειας και τη μείωση του αντανακλαστικού της προσαρμογής της κόρης στο φως που αποτελεί δείκτη παρασυμπαθητικής βλάβης (Smith SA και συν., 1983). Αρχικά, για την εκτίμηση της ανταπόκρισης της κόρης στο φως και το σκοτάδι, χρησιμοποιήθηκε μία σύνθετη τεχνική με τη χρήση υπέρυθρης ακτινοβολίας (Hayashi M και συν., 1979). Αργότερα περιγράφηκε μια απλή τεχνική φωτογράφησης της προσαρμοσμένης στο σκοτάδι κόρης με ειδική φωτογραφική μηχανή Polaroid (Smith SA και συν., 1986). Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει εφαρμοστεί και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς και παρουσιάζει καλή συσχέτιση με την αρχική και δυσκολότερη στην εφαρμογή της μέθοδο (Karavanaki K και συν., 1994, Karachaliou F και συν., 1997).



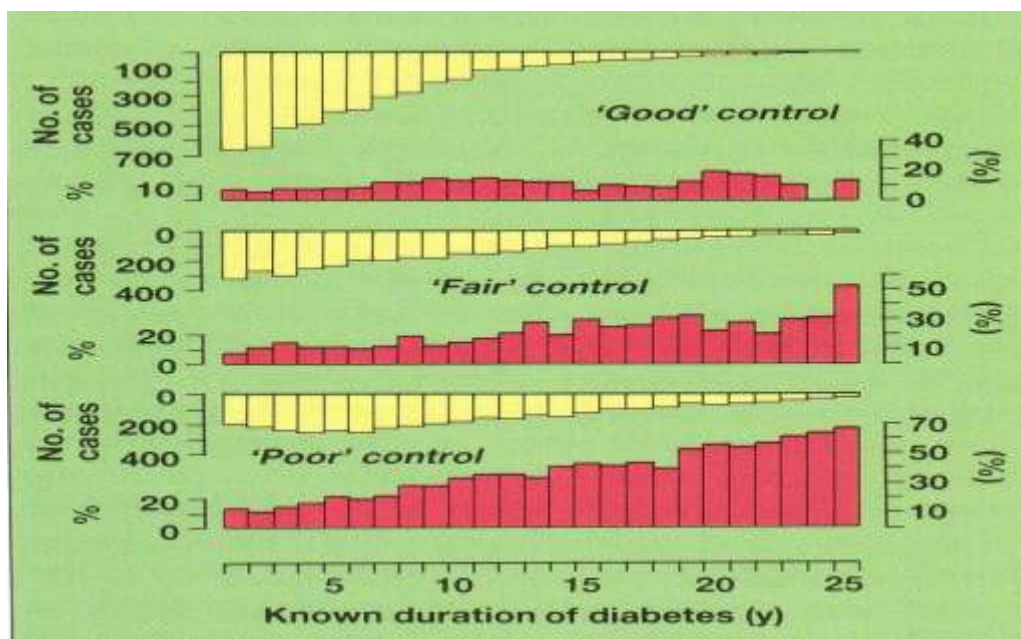
Εικόνα 5. Φυσιολογική προσαρμογή της κόρης στο σκοτάδι (αριστερά). Ατελής προσαρμογή της κόρης σε παιδί με ΣΔ1 (δεξιά).

2.6) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στη βιβλιογραφία έχουν αναγνωριστεί κάποιοι παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται σαφώς με την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας, ενώ ο ρόλος κάποιων άλλων παραμένει αμφιλεγόμενος. Η ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου και η διάρκεια του διαβήτη αποτελούν τους καλύτερα αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας.

Η ποιότητα του **μεταβολικού ελέγχου** του ασθενούς έχει αναγνωριστεί ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση επιλοκών του διαβήτη (*White NH και συν., 1981, Brink SJ, 2001, Morales A και συν., 2009*). Στην πρότυπη μελέτη για τις διαβητικές επιλοκές DCCT διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, που βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών, μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη και να επιβραδύνει την εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας κατά 60% (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993*). Αντίστοιχα ευρήματα προέκυψαν και από άλλες μελέτες (*διάγραμμα 2*). Επιπλέον, ο πτωχός μεταβολικός έλεγχος έχει συσχετιστεί με μορφολογικά χαρακτηριστικά ενός σοβαρότερου τύπου περιφερικής νευροπάθειας, όπως φαίνεται από τη μειωμένη πυκνότητα νευρικών ινών σε βιοψίες γαστροκνημιαίου νεύρου ασθενών με διαβήτη (*Perkins BA, Greene DA και συν., 2001*). Σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ΣΔ 1, υπάρχει επίσης σαφής συσχέτιση της επιδείνωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, όπως εκφράζεται από την τιμή της HbA1c του ορού, και της πρόωμης ανάπτυξης διαβητικής νευροπάθειας (*Weintrob N και συν., 2007, Allen C και συν., 1997*). Ο πτωχός μεταβολικός έλεγχος σχετίζεται με βραδύτερες ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας στο ηλεκτρονευρογράφημα (*Solders G*

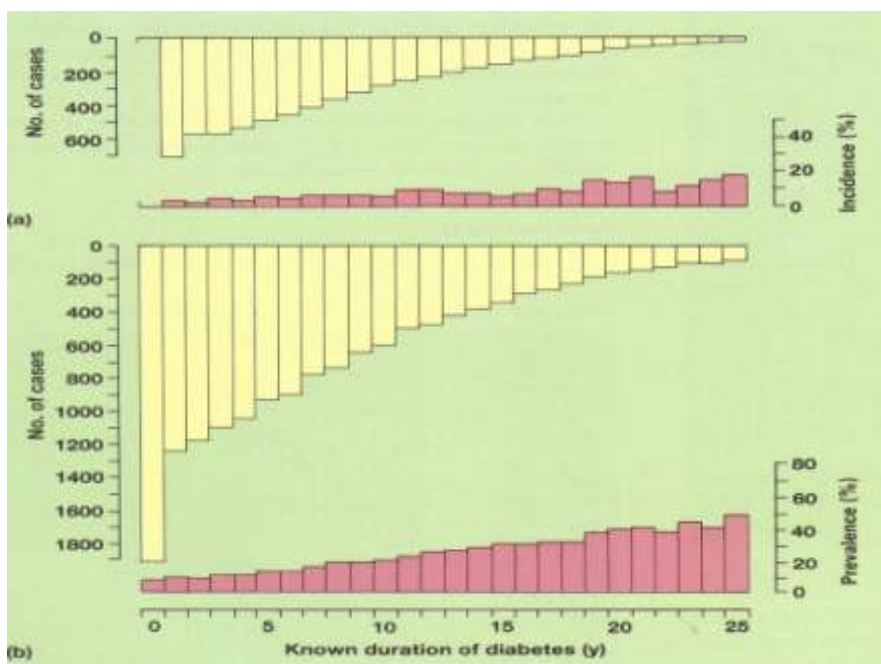
και συν., 1997, *Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1994, Cenesiz F και συν., 2003*) καθώς και υψηλότερο ουδό αισθητικότητας των δονήσεων (Lee SS και συν., 2010). Επιπλέον έχει καθιερωθεί ο όρος «μεταβολική μνήμη», ο οποίος χρησιμοποιείται για να επισημάνει τα μακροπρόθεμα οφέλη του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου για την πρόληψη επιπλοκών, όπως η διαβητική νευροπάθεια (Albers JW και συν., 2010). Οι ασθενείς με ιστορικό άριστου γλυκαιμικού ελέγχου, εμφανίζουν μικρότερη επίπτωση ανάπτυξης νευροπάθειας. Στη DCCT μελέτη, επίσης, αποδείχθηκε ότι δεν υπάρχει ξεκάθαρος ουδός για την τιμή της HbA1c, κάτω από τον οποίο μπορούν να προληφθούν οι διαβητικές επιπλοκές (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993*). Γι'αυτό το λόγο, στόχος της διαβητικής ρύθμισης είναι η διατήρηση της HbA1c όσο το δυνατόν πλησιέστερα στα όρια του φυσιολογικού, λαμβάνοντας, βέβαια, υπ'όψιν τον κίνδυνο επιπλοκών από την εντατική ινσουλinoθεραπεία (υπογλυκαιμίες, πρόσληψη βάρους) (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993*).



Διάγραμμα 2. Συσχέτιση της συχνότητας της διαβητικής νευροπάθειας (με κόκκινο) με τη διάρκεια του διαβήτη (κίτρινο) και την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών (α.καλός, β. μέτριος και γ. πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος). Αποτελέσματα από μελέτη σε 4398 ασθενείς με ΣΔ 1 που παρακολούθηθηκαν για 25 έτη (πηγή: Pickup CJ και συν., 1994, σελ.8-9)

Μια άλλη παράμετρος που έχει μελετηθεί εκτενώς είναι η **διάρκεια του διαβήτη**. Στη μελέτη DCCT, η διάρκεια νόσου χαρακτηρίστηκε ως ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας (Barkai L και συν., 1998). Τα

ευρήματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και από άλλους ερευνητές (διάγραμμα 3). Παρόμοια, μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς έχουν δείξει την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ της διάρκειας του ΣΔ 1 και της πρώιμης εμφάνισης διαβητικής νευροπάθειας. Οι Solders και συν (*Solders G και συν., 1997*) παρακολούθησαν για 10 έτη 144 νεοδιαγνωσθέντα παιδιά με ΣΔ 1. Στην έναρξη της νόσου 25% των ασθενών είχαν χαμηλές αισθητικές ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας, οι οποίες βελτιώθηκαν μέσα στα δύο πρώτα έτη από τη διάγνωση. Μετά από αυτή την περίοδο, εντούτοις, παρατηρήθηκε επιβράδυνση των κινητικών και αισθητικών ταχυτήτων νευρικής αγωγιμότητας, με επιπλέον επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου. Η επιδείνωση των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων με την πάροδο του χρόνου έχει επιβεβαιωθεί και από άλλους ερευνητές (*Lee SS και συν., 2010*). Παρόλα αυτά τα συμπεράσματα από τις συγχρονικές μελέτες είναι αντικρουόμενα. Κάποιοι ερευνητές έχουν βρει θετική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του διαβήτη και της ανάπτυξης νευροπάθειας (*Sosenko JM και συν., 1985, Bao XH και συν., 1999, Simsek DG και συν., 2013*), κάποιοι ασθενή συσχέτιση (*Abad F και συν., 2002*), ενώ άλλοι καμία συσχέτιση (*Gallai V και συν., 1998*). Τα παραπάνω αντιφατικά συμπεράσματα θα μπορούσαν να αποδοθούν στο σχετικά μικρό εύρος της διάρκειας νόσου που απαντάται στους παιδιατρικούς ασθενείς. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, ο γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη νευροπάθειας, οπότε χρειάζονται πολυπαραγοντικές αναλύσεις, που θα συμπεριλαμβάνουν τόσο την HbA_{1c} όσο και τη διάρκεια νόσου, για την ανάδειξη της πραγματικής συσχέτισης μεταξύ διάρκειας διαβήτη και νευροπάθειας.



Διάγραμμα 3. Η ετήσια επίπτωση και ο επιπολασμός της διαβητικής νευροπάθειας σε 2795 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν αναδρομικά από τη διάγνωση του ΣΔ1. Οι άνω στήλες δείχνουν τη μείωση του αριθμού των ασθενών με το χρόνο. (α) επίπτωση της διαβητικής νευροπάθειας, (β) επιπολασμός της διαβητικής νευροπάθειας (πηγή: Pickup CJ και συν., 1994, σελ.102).

Η ηλικία είναι ένας παράγοντας που φυσιολογικά υπεισέρχεται στη λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος. Οι ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας στη γέννηση στα τελειόμηνα νεογνά είναι το ήμισυ αυτών των ενηλίκων. Επίσης οι ταχύτητες αγωγής στα πρόωρα φαίνεται ότι αυξάνονται γραμμικά με την ηλικία κύησης, φτάνοντας, ωστόσο, εκείνες των τελειόμηνων μετά την 30^η εβδομάδα. Κατά τον πρώτο χρόνο ζωής οι ταχύτητες αγωγής ερεθίσματος αυξάνονται κατά περίπου 75% και έως τα 4-5 έτη φτάνουν την τιμή των ενηλίκων, καθώς στην ηλικία αυτή ολοκληρώνεται η μυελίνωση των νευρικών ινών και το μέγεθός τους φτάνει αυτό των ενηλίκων. Από τη δεύτερη δεκαετία της ζωής κι έπειτα, οι ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας καθώς και το ύψος των δυναμικών μειώνονται σταδιακά, και η μείωση γίνεται εντονότερη κατά την έκτη δεκαετία της ζωής. Γενικά μετά τα 30 έτη συμβαίνει 3% μείωση ανά δεκαετία (Preston DC και συν., 2005). Παρομοίως έχει διαπιστωθεί σε υγιείς ενήλικες η αύξηση του ουδού αισθητικότητας των δονήσεων προϊούσης της ηλικίας, τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα (Bloom S και συν., 1984), αλλά και σε ασθενείς με διαβήτη, τόσο ενήλικες (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1988), όσο και παιδιά (Sosenko JM και συν., 1985). Παρόλα αυτά ο ρόλος της ηλικίας του ασθενούς, ως ανεξάρτητος παράγοντας

κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας, παραμένει αμφιλεγόμενος. Σε μία μελέτη που περιλάμβανε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των ασθενών και των ηλεκτροφυσιολογικών δεικτών νευρικής δυσλειτουργίας (*Karsidag S και συν., 2005*). Οι *Ludvigsson και συν. (Ludvigsson J και συν., 1979)* έδειξαν επίσης ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας ή της ηλικίας κατά τη διάγνωση της νόσου και του αυξημένου ουδού αισθητικότητας των δονήσεων σε παιδιά με ΣΔ 1. Αντιθέτως, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ της ηλικίας έναρξης του διαβήτη και πρώιμων δεικτών υποκλινικής νευροπάθειας (*Bao XH και συν., 1999*). Κάποιοι ερευνητές μάλιστα παρατήρησαν ότι παιδιά που διαγνώστηκαν με ΣΔ 1 σε ηλικίες μεταξύ 5 και 14 ετών, εμφανίζουν μακροπρόθεσμα αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση επιπλοκών σε σχέση με παιδιά που διαγνώστηκαν σε μικρότερη ηλικία ή μετά την εφηβεία (*Monti MC και συν., 2007*).

Η **εφηβεία** φαίνεται να είναι ένας επιπρόσθετος παράγοντας που ενδεχομένως επηρεάζει την ανάπτυξη της διαβητικής νευροπάθειας. Σε μία μελέτη που περιλάμβανε 112 παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, η όψιμη εφηβεία αναδείχθηκε ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση διαταραχών στην περιφερική αισθητικότητα (*Barkai L και συν., 2000*). Σε μία παλαιότερη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι το πάχος της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών, όπως μετρήθηκε σε βιοψίες μυών από εφήβους και νέους ασθενείς με διαβήτη, σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της HbA1c (*Sosenko JM και συν., 1984*). Η παραπάνω σχέση, παραδόξως όμως, αντιστρέφεται στην εφηβεία. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι οι ορμόνες του φύλου (*Williamson JR και συν., 1985*) ή οι αυξητικοί παράγοντες (*Merimee TJ και συν., 1983*) που εκκρίνονται στην εφηβεία σε μεγαλύτερες ποσότητες, μπορεί να τροποποιούν τη μακροπρόθεσμη επίδραση της υπεργλυκαιμίας στο πάχος της βασικής μεμβράνης, το οποίο αποτελεί έναν δείκτη της παθολογίας των μικρών αγγείων. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ο καλός μεταβολικός έλεγχος είναι δύσκολο να επιτευχθεί στη διάρκεια της εφηβείας, λόγω της σχετικής αντίστασης στην ινσουλίνη που φυσιολογικά υπάρχει κατά την περίοδο αυτή (λόγω αυξημένης έκκρισης αυξητικής ορμόνης, επινεφριδικών ανδρογόνων (DHEA-S), οιστρογόνων ή παχυσαρκίας) (*Jesic M και συν., 2013*), αλλά και εξαιτίας της μειωμένης συμμόρφωσης των εφήβων στην αγωγή και τις διατροφικές οδηγίες (*Riihimaa PH και συν., 2001, Mohsin F και συν., 2005*).

Το μήκος του νεύρου φαίνεται φυσιολογικά να υπεισέρχεται στη λειτουργικότητά του, συνεπώς έχει επισημανθεί ότι το **ύψος του ασθενούς** πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, καθώς αποτελεί τη σημαντικότερη ανεξάρτητη μεταβλητή στην ανάλυση (*Duck SC και συν., 1991*). Επίσης οι Bloom και συν παρατήρησαν ότι ο ουδός αισθητικότητας των δονήσεων στα κάτω άκρα σε υγιείς ενήλικες σχετίζεται με το ύψος (*Bloom S και συν., 1984*). Επιπρόσθετα, το μήκος του νεύρου επηρεάζει την πιθανότητα προσβολής του από βλαπτικούς παράγοντες, όπως η υπεργλυκαιμία στο διαβήτη. Κατά τη φυσική πορεία της νόσου, όπως έχει αναφερθεί, νεύρα με μεγάλο μήκος φαίνεται να προσβάλλονται πρώτα, κι έτσι η διαβητική νευροπάθεια εκδηλώνεται αρχικά στα κάτω άκρα. Πράγματι, οι Gallai και συν (*Gallai V και συν., 1988*) αναφέρουν μικρή επίπτωση ελλατωμένων ταχυτήτων νευρικής αγωγιμότητας στα άνω άκρα, σε αντίθεση με τα κάτω άκρα όπου ηλεκτροφυσιολογικοί δείκτες νευρικής δυσλειτουργίας ανιχνεύτηκαν σε 30-44% των παιδιών με ΣΔ 1 που εξετάστηκαν. Κατά αναλογία, είναι εύλογο να υποθέσει κανείς ότι το ύψος του ασθενούς, το οποίο καθορίζει το μήκος των νευρικών οδών, μπορεί να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα για εκδήλωση διαβητικής νευροπάθειας. Πράγματι, στη DCCT μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν διαβητική νευροπάθεια ήταν ψηλότεροι από εκείνους που δεν είχαν εκδηλώσει την εν λόγω επιπλοκή (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1988*). Τα συμπεράσματα από τις μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, ωστόσο, είναι αντιφατικά: κάποιοι ερευνητές βρίσκουν θετική συσχέτιση της διαβητικής νευροπάθειας με το ύψος του ασθενούς (*el Bahri 2000, Mohsin 2005*), η οποία δεν επιβεβαιώνεται σε άλλες μελέτες (*Abad F και συν., 2002, Solders G και συν., 1997, Barkai L και συν., 1998*). Επίσης, αξίζει να σημειωθεί, ότι η σχέση του ύψους του ασθενούς με την παθογένεια των άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, φαίνεται να είναι αντίστροφη. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε 5214 ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1 (οι 3968 προέρχονταν από τη DCCT μελέτη), παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με χαμηλότερο ύψος εμφάνιζαν συχνότερα διαβητική νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι συγγραφείς προσπάθησαν να ερμηνεύσουν την παραπάνω παρατήρηση με την έκθεση στο διαβήτη κατά την παιδική ηλικία, τους πιθανούς κοινούς παθογενετικούς παράγοντες μεταξύ χαμηλού αναστήματος και αγγειακών επιπλοκών ή στο συνδυασμό και των δύο (*Waden J και συν., 2009*).

Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (**BMI**) επηρεάζει αρνητικά τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους σε υγιείς ενήλικες (*Cinar N και συν., 2013*). Φαίνεται, λοιπόν, ότι η παχυσαρκία μπορεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα, ο οποίος υπεισέρχεται στη λειτουργικότητα του περιφερικού νευρικού συστήματος. Παρόμοια, σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1 έχει αναφερθεί ότι ο BMI αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας (*Tesfaye S και συν., 2005*). Αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρονται και σε εφήβους με ΣΔ 1, στους οποίους η δυσλειτουργία του περιφερικού νευρικού συστήματος φαίνεται να σχετίζεται με το ύψος (*Cho YH και συν., 2011, Mohsin F και συν., 2005*) και το βάρος σώματος (*Cho YH και συν., 2011*), αλλά και το BMI (*Mohsin F και συν., 2005*) ή το BMI SDS (*Cho YH και συν., 2011*). Η παχυσαρκία συσχετίζεται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (double diabetes), που οδηγεί σε πτωχή διαβητική ρύθμιση και μακροπρόθεσμα σε εμφάνιση επιπλοκών του ΣΔ1 (*Kilpatrick ES, και συν., 2007*).

Το **άρρεν φύλο** επίσης έχει θεωρηθεί από ορισμένους ως επιπλέον παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας, καθώς η αυξημένη παραγωγή σορβιτόλης και η μειωμένη περιεκτικότητα σε μυοϊνοσιτόλη φαίνεται να καθορίζονται από τις ορμόνες του φύλου (*Williamson JR και συν., 1985*). Παρόλα αυτά, σε μία μεγάλη μελέτη που περιλάμβανε 8114 ασθενείς με ΣΔ 1, παρατηρήθηκε μια αναπάντεχη επιρρέπεια των γυναικών στην εκδήλωση διαβητικών επιπλοκών (*Monti MC και συν., 2007*). Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του φύλου στην πρόωμη ανάπτυξη νευροπάθειας σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ΣΔ 1 είναι περιορισμένες. Οι Olsen και συν αναφέρουν ότι τα αγόρια είναι περισσότερο επιρρεπή στην ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας (*Olsen BS και συν., 2000*), ενώ οι Solders και συν δεν αναδεικνύουν καμία συσχέτιση μεταξύ του φύλου και διαταραχών στις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας ή τον ουδό αισθητικότητας των δονήσεων (*Solders G και συν., 1997*).

Σε μία μεγάλη πολυκεντρική Ευρωπαϊκή μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ 1, την EURODIAB IDDM Complications Study, μελετήθηκαν 3250, και αναζητήθηκαν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας (*Tesfaye S και συν., 1996*). Εκτός από την επιβεβαίωση των γνωστών συσχετίσεων με την ηλικία και το ύψος, τη διάρκεια νόσου και το μεταβολικό έλεγχο, εισήχθησαν και κάποιοι νέοι παράγοντες κινδύνου. Φαίνεται ότι η **σοβαρή κετοξέωση** σχετίζεται με την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας. Είναι γνωστό ότι στους ασθενείς που

καταλήγουν λόγω επεισοδίου σοβαρής κετοξέωσης, παρατηρούνται σοβαρές μικροαγγειακές βλάβες στον εγκέφαλο και τα περιφερικά νεύρα (*Timperley WR και συν., 1974*). Παθολογοανατομικά οι βλάβες αυτές συνίστανται σε εναπόθεση προϊόντων αποδόμησης της πήξης εντός του αγγειακού αυλού και στην παρουσία ενός καλύμματος ινώδους στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, με κατά διαστήματα διακοπή και διάχυση εντός του αγγειακού τοιχώματος. Μπορεί, λοιπόν, να υποθέσει κανείς ότι η παρόμοια εικόνα «πάχυνσης-κάλυψης» του γαστροκνημιαίου νεύρου (*Malik RA και συν., 1989*) σχετίζεται με διαδοχικές ενδαγγειακές προσβολές κατά τη διάρκεια ενός χρονικού διαστήματος πτωχού μεταβολικού ελέγχου.

Επιπλέον, ο γνωστός ρόλος της αυξημένης **αρτηριακής πίεσης** στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας, επεκτείνεται σύμφωνα με τα δεδομένα της EURODIAB IDDM Complications Study και στην τρίτη μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη, τη νευροπάθεια. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι ασθενείς με χειρότερο **λιπιδαιμικό προφίλ** τείνουν να εμφανίζουν συχνότερα διαβητική νευροπάθεια. Στατιστικά, όμως, σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μόνο για τα μειωμένα επίπεδα HDL και τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό. Σε συνέχεια της EURODIAB IDDM Complications Study (*Tesfaye S και συν., 2005*) 1172 ασθενείς χωρίς ευρήματα νευροπάθειας, επανεξετάστηκαν σε ένα διάστημα 6-8 ετών. Νευροπάθεια ανιχνεύθηκε στην επανεξέταση σε ποσοστό 23,7% των ασθενών, η οποία συσχετιζόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου στην πρώτη εξέταση (αρτηριακή πίεση, καθώς και επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL και τριγλυκεριδίων ορού). Αντίστοιχα ευρήματα έχουν αναφερθεί και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, με τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ορού, να σχετίζονται σημαντικά με ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές σε περιφερικά νεύρα (*Bao XH και συν., 1999*). Ο μεταβολισμός, άλλωστε, των λιπιδίων στα κύτταρα του Schwann φαίνεται να είναι παθολογικός (*Thomas PK και συν., 1982*), οπότε τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό μπορεί να αποτελούν δείκτη της παθολογίας στη δομή της μυελίνης του νεύρου.

Συνοψίζοντας, η διαβητική νευροπάθεια φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική επιπλοκή. Δεδομένα από μία πρόσφατη μελέτη, μάλιστα, δείχνουν ότι μπορεί να προσβληθούν ακόμη και παιδιά ή έφηβοι, σε οποιαδήποτε ηλικία και με οποιαδήποτε διάρκεια νόσου (*Moser JT και συν., 2013*). Επισημαίνεται, συνεπώς, η ανάγκη για έκδοση σαφέστερων οδηγιών για τη συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με

στόχο την έγκαιρη διάγνωση, όπως έχει γίνει ήδη για τις άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη (*Silverstein J και συν., 2005, Donaghue KC και συν., 2009*).

2.7) Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Αν και ο γλυκαιμικός έλεγχος και η διάρκεια νόσου είναι οι περισσότερο αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών σε ασθενείς με διαβήτη (*Corréa-Giannella ML και συν., 2008*), έχει παρατηρηθεί συσσώρευση διαβητικών επιπλοκών εντός οικογενειών, ενώ άλλοι ασθενείς με παρόμοιο γλυκαιμικό προφίλ και διάρκεια νόσου παραμένουν ανεπηρέαστοι (*Diabetes Control And Complications Trial Research Group, 1997, Alcolado J, 1998, Harjutsalo V και συν., 2004, Monti MC και συν., 2007*). Θεωρήθηκε σκόπιμη, επομένως, η αναζήτηση γενετικών παραγόντων, οι οποίοι πιθανώς να εμπλέκονται στην παθογένεια των διαβητικών επιπλοκών. Πολλά υποψήφια γονίδια έχουν ερευνηθεί στην παραπάνω προσπάθεια, όπως εκείνα που σχετίζονται με την αντλία $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, καθώς και εκείνα που κωδικοποιούν μεταφορείς της γλυκόζης ή αυξητικούς παράγοντες και τους υποδοχείς τους. Μία άλλη ομάδα γονιδίων που έχουν ερευνηθεί σχετίζονται με την επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία βλάβη, όπως εκείνα που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο μονοπάτι της αναγωγής της αλδόζης, αντιοξειδωτικά ένζυμα ή προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (*Corréa-Giannella ML και συν., 2008*).

Ο ισότυπος alpha1 (A1) της αντλίας $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ εκφράζεται κυρίως στο περιφερικό νεύρο (*Kawai H και συν., 1997*) και αποκλειστικά στα ερυθροκύτταρα (*Inaba M και συν., 1986*). Έχει παρατηρηθεί ότι η δραστηριότητα της αντλίας στα ερυθροκύτταρα, είναι μειωμένη σε ασθενείς με ΣΔ 1 (*Finotti P και συν., 1987, Racciah D και συν., 1987, Racciah D και συν., 1996*), καθώς και σε ιστούς που μπορεί να εκδηλώσουν διαβητικές επιπλοκές, όπως το ισχιακό νεύρο (*Scarpini E και συν., 1993*) και ο αμφιβληστροειδής (*Kowluru RA και συν., 1998*). Ο πολυμορφισμός RFLP (restriction fragment length polymorphism) στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον ισότυπο A1 της αντλίας $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$, σχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου, σε συνθήκες πλήρους ή μερικής έλλειψης C-πεπτιδίου, πράγμα που ερμηνεύει τον αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ 1 που φέρουν το συγκεκριμένο αλλήλιο (*Jannot MF και συν., 2002*).

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE-angiotensin converting enzyme), είναι το κύριο ένζυμο του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνη, που καταλύει την αντίδραση σχηματισμού ενός αγγειοσυσπαστικού παράγοντα, της αγγειοτενσίνης II, και μειώνει τα επίπεδα της βραδυκινίνης 2, μιας αγγειοδιασταλτικής ουσίας (Dhar S και συν., 2012, Tired L και συν., 1998). Έχει προταθεί ότι τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II στους ιστούς αυξάνονται παρουσία υπεργλυκαιμίας, και μέσω του ρόλου που διαδραματίζουν στην ενδοθηλιακή βλάβη και το οξειδωτικό στρες, μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας (Nickenig G, 2002). Η δραστηριότητα του ACE επηρεάζεται από τους πολυμορφισμούς που απαντώνται στο γονίδιο του. Ένας από τους συχνότερους είναι η προσθήκη/διαγραφή (I/D-insertion/deletion), σύμφωνα με τον οποίο υπάρχουν τρεις γονότυποι: οι ομόζυγοι D/D και I/I και ο ετερόζυγος I/D. (Johnston CI, 1994). Έχει βρεθεί ότι ο ομόζυγος D/D γονότυπος σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ACE (Rigat B και συν., 1990). Διάφορες μελέτες έχουν επιχειρήσει να διευκρινίσουν το ρόλο του συγκεκριμένου πολυμορφισμού στην ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο ετερόζυγος γονότυπος έχει περιγραφεί είτε ως παράγοντας κινδύνου (Degirmenci I και συν., 2005), είτε ως προστατευτικός παράγοντας έναντι της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας. Μία παλαιότερη έρευνα σε ασθενείς με ΣΔ 2 υποστηρίζει ότι η ύπαρξη του αλληλίου I είναι συχνότερη σε ασθενείς με περιφερική διαβητική νευροπάθεια (Ito H και συν., 2002). Αντίθετα σε μια πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με ΣΔ 1 και ΣΔ 2, η παρουσία του αλληλίου D και ο ομόζυγος D/D φαινότυπος σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο διαβητικής νευροπάθειας (Inanir A και συν., 2013). Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι ο γονότυπος I/I είναι συχνότερος σε ασθενείς χωρίς διαβητική νευροπάθεια. Το τελευταίο εύρημα ενισχύεται από την έρευνα των Mansoor και συν, οι οποίοι εισήγαγαν τον προστατευτικό ρόλο του ομόζυγου I/I γονότυπου έναντι της εκδήλωσης περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ 2 (Mansoor 2012). Η ερμηνεία που δίνουν οι συγγραφείς για την επιβαρυντική δράση του D/D γονότυπου (Inanir A και συν., 2013) είναι ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ACE, όπως προαναφέρθηκε, οπότε συμβάλλει στη βλάβη των νεύρων μέσω προφλεγμονωδών μηχανισμών, αύξησης του οξειδωτικού στρες και της ινσουλινοαντοχής (Costacou T και συν., 2006). Εξάλλου οι αναστολές του ACE φαίνεται να προλαμβάνουν τη νευρική και αγγειακή δυσλειτουργία στο διαβήτη (Corpey LJ και συν., 2006). Τα αντικρουόμενα ωστόσο συμπεράσματα με τις

προγενέστερες μελέτες, μπορεί να οφείλονται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πληθυσμών, τις διαφορετικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται, αλλά και σε συχνά συστηματικά λάθη που υπεισέρχονται στα αποτελέσματα, όταν παράγοντες, όπως η διάρκεια νόσου, δεν περιλαμβάνονται στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Το ένζυμο αναγωγή της αλδόζης καταλύει την αντίδραση μετατροπής της γλυκόζης σε σορβιτόλη στην οδό των πολυολών, η εκτεταμένη ενεργοποίηση του οποίου εμπλέκεται, όπως προαναφέρθηκε στη σχετική ενότητα, στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας. Υπάρχουν διάφορες μελέτες στη βιβλιογραφία, οι οποίες έχουν ερευνήσει τη συσχέτιση πολυμορφισμών στο γονίδιο της αναγωγής της αλδόζης (AKR1B1) με την εμφάνιση της εν λόγω επιπλοκής (Heesom AE και συν., 1998, Sivenius K και συν., 2004, Donaghue KC και συν., 2005). Σε μία μελέτη όπου παρακολούθησαν έφηβοι με ΣΔ 1 για 7 χρόνια, παρατηρήθηκε ότι ο πολυμορφισμός Z-2 σχετιζόταν με έκπτωση στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ η παρουσία του Z+2 ή του bb αλληλίου με μικρότερη έκπτωση στη λειτουργία του περιφερικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια του διαστήματος της παρακολούθησης (Thamotharampillai K και συν., 2006). Παρόμοια αποτελέσματα για τον επιβαρυντικό και προστατευτικό ρόλο των ανωτέρω πολυμορφισμών του AKR1B1 έχουν εξαχθεί και από συγχρονικές μελέτες (Heesom AE και συν., 1997, Kao YL και συν., 1999, Lajer M και συν., 2004, Donaghue KC και συν., 2005).

Στην προσπάθεια προσέγγισης της γενετικής βάσης της διαβητικής νευροπάθειας έχουν μελετηθεί εκτενώς διάφορα γονίδια που κωδικοποιούν αντιοξειδωτικά ένζυμα. Έχει βρεθεί ότι συγκεκριμένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας (Strokov IA και συν., 2003, Nikitin AG και συν., 2008, Tang TS και συν., 2012), προκαλώντας ποιοτικές ή και ποσοτικές μεταβολές στο ενζυμικό προϊόν, με αποτέλεσμα αύξηση του οξειδωτικού στρες. Μία από τις πρωτεΐνες που έχουν μελετηθεί εκτενώς είναι η απολιποπρωτεΐνη E (APOE), η οποία ελαττώνει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή (Jofre-Monseny L και συν., 2008). Απαντάται στο κεντρικό (Pitas R και συν., 1987) και το περιφερικό (Boyles J και συν., 1985) νευρικό σύστημα και έχει βρεθεί συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου της με τη σοβαρότητα εκφυλιστικών νόσων του κεντρικού νευρικού συστήματος (Bedlack RS και συν., 2000). Εντούτοις, υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο συγκεκριμένων πολυμορφισμών του γονιδίου της APOE στην ανάπτυξη περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας. Κάποιες μελέτες συσχετίζουν τους

γονότυπους ε3/ε4 και ε4/ε4 με συχνότερη (Tsuzuki S και συν., 1998) ή σοβαρότερη (Bedlack RS και συν., 2003) εκδήλωση διαβητικής νευροπάθειας, ενώ άλλοι δε βρίσκουν συσχέτιση μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών και της ανάπτυξης επιπλοκών (Zhou Z και συν., 2005, Voron'ko OE και συν., 2005). Σε μια σύνοψη των παραπάνω μελετών (Monastiriotis C 2012), οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι στις διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές χρησιμοποιείται διαφορετική μεθοδολογία και εξετάζονται διαφορετικοί πληθυσμοί με ΣΔ 1 ή/και ΣΔ 2, οπότε δε μπορούμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για τον πιθανό ρόλο της APOE στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας. Άλλωστε και άλλοι συγγραφείς έχουν προτείνει ότι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη νευροπάθειας μπορεί να διαφέρουν μεταξύ ΣΔ 1 και ΣΔ 2 (Rudofsky G και συν., 2004).

Μια νέα διάσταση στο ρόλο του γονιδιώματος στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας δίνει μία μελέτη σε ενήλικες μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους (Snieder H και συν., 2001). Εξετάστηκαν υγιή ζευγάρια, καθώς και ζεύγη όπου ο ένας ή και οι δύο αδελφοί έπασχαν από ΣΔ 1. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι οικογενείς παράγοντες που δεν εξαρτώνται από το διαβήτη, επηρεάζουν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος αλλά και της HbA_{1c} ακόμα και στους ασθενείς με ΣΔ 1. Από τα ευρήματα στους υγιείς διδύμους, οι παράγοντες αυτοί φαίνεται να είναι γενετικοί, και όχι περιβαλλοντικοί, χωρίς να προσδιορίζονται υπεύθυνα γονίδια. Η ερμηνεία που επιχειρείται να δοθεί είναι ότι η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών μπορεί να καθορίζεται εν μέρει από γενετικούς παράγοντες μέσω μηχανισμών που δεν εξαρτώνται πάντα από τα επίπεδα της γλυκόζης.

Συνοψίζοντας, ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια και την εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Η έρευνα προς την κατεύθυνση αυτή συνεχίζεται, και διαρκώς νέα δεδομένα προστίθενται στη βιβλιογραφία. Η κατανόηση της συμμετοχής του γονιδιώματος στην ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών, θα επιτρέψει την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου και, ενδεχομένως, τη δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης στη φυσική πορεία της νόσου.

2.8) ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

2.8.a. Το «διαβητικό πόδι»

Το «διαβητικό πόδι» ορίζεται ως η παρουσία λοίμωξης, εξέλκωσης ή και καταστροφής εν τω βάθει ιστών που σχετίζονται με ανωμαλίες των νεύρων και με περιφερική αγγειοπάθεια διαφόρου βαθμού στον άκρο πόδα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (*Μυγδάλης Η, 2008*)

Ο επιπολασμός των διαβητικών ελκών στις ανεπτυγμένες χώρες εκτιμάται στο 4-10% των διαβητικών ατόμων, δεδομένα που βασίζονται σε μελέτες ασθενών ηλικίας συνήθως μικρότερης των 50 ετών (*Borssén Β και συν., 1990*). Εντούτοις, σε μελέτες ασθενών με ΣΔ 1 και ΣΔ 2 μικρότερης ηλικίας, ο αντίστοιχος επιπολασμός ήταν της τάξης του 1,7-3,3% (*Walters DP και συν., 1992, de Sonnaville JJ και συν., 1997*).

Από πρακτικής άποψης, με τον όρο «διαβητικό πόδι» εννοούμε δύο διαφορετικές οντότητες: το «νευροπαθητικό» πόδι και το «ισχαιμικό» πόδι. Στην πρώτη περίπτωση έχουν επηρεαστεί οι νευρικές ίνες του σωματικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αλλά η κυκλοφορία παραμένει ανέπαφη, με αποτέλεσμα ένα θερμό, ξηρό (λόγω έλλειψης εφίδρωσης) πόδι με μειωμένη αισθητικότητα, αλλά με ψηλαφητές σφύξεις (*Edmonds ME, 1986*). Το νευροπαθητικό πόδι συνδυάζεται, συχνά, με ανάπτυξη τυλώδη ιστού (κάλου), λόγω της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης του κολλαγόνου (*Μυγδάλης Η, 2008*). Οι κύριες επιπλοκές του νευροπαθητικού ποδιού είναι το νευροπαθητικό έλκος, η νευροπαθητική άρθρωση (Charcot) και το νευροπαθητικό οίδημα. Από την άλλη πλευρά, στο ισχαιμικό πόδι κυρίαρχο στοιχείο είναι η μειωμένη αιματική ροή, λόγω διαβητικής αγγειοπάθειας. Και σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως συνυπάρχει άλλοτε άλλου βαθμού νευροπάθεια, οπότε ο όρος «νευροϊσχαιμικό» πόδι περιγράφει καλύτερα την υποκείμενη διαταραχή. Η αθηροσκληρήνωση των κύριων αρτηριών του κάτω άκρου και ιδίως της κνήμης ευθύνεται για τη διαταραχή στη ροή του αίματος. Αν και ο πιθανός παθογενετικός ρόλος της μικροαγγειοπάθειας έχει μελετηθεί εκτενώς, δε φαίνεται να είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει νέκρωση των ιστών (*LoGerfo FW και συν., 1984*). Εντούτοις, φαίνεται ότι δρα συνεργικά με τη νευροπάθεια και τη μακροαγγειοπάθεια (*Jaap AJ και συν., 1994*).

2.8.α1. Νευροπαθητικό έλκος

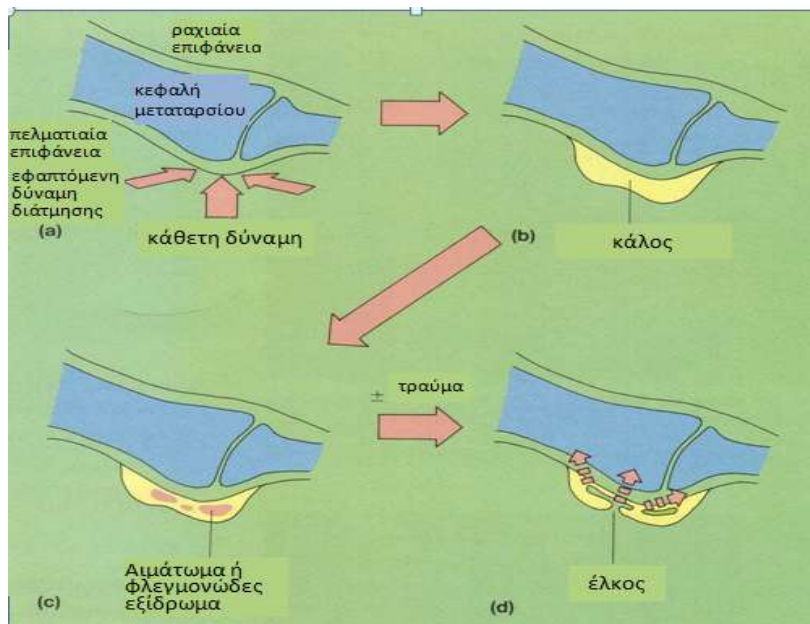
Η συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια είναι συνήθως ασυμπτωματική, με μόνα ευρήματα την κατάργηση των αχίλλειων αντανακλαστικών και την ελαφρά υπαισθησία των κάτω άκρων (Vinik A και συν., 2000, Rahman M και συν., 2003). Η τελευταία αυξάνει τον κίνδυνο για τραυματισμούς, οι οποίοι δε γίνονται αντιληπτοί από τον ασθενή. Συχνά αίτια τραυματισμών των κάτω άκρων είναι τα ακατάλληλα υποδήματα, ο λανθασμένος τρόπος περιποίησης των νυχιών, μικροαντικείμενα που μπορεί να έχουν εισέλθει στα υποδήματα και δε γίνονται αντιληπτά κ.α. Λόγω της διαταραχής στην εν τω βάθει αισθητικότητα, δεν υπάρχει καλή αντίληψη των μελών στο χώρο, με αποτέλεσμα κακή στάση του σώματος και κακός βηματισμός, τα οποία προδιαθέτουν σε τοπική αύξηση της πίεσης στο πέλμα (Boulton AJM και συν., 1987). Επιπρόσθετα, η προσβολή των κινητικών νευρικών ιών έχει ως επακόλουθο την ατροφία των μικρών μυών του ποδιού (Cavanagh PR και συν., 1994). Ανάλογες αυξημένες εσωτερικές πιέσεις προκαλούνται επίσης από παραμορφώσεις του κάτω άκρου, όπως η γαμψοδακτυλία, η κοιλοποδία, η άρθρωση Charcot, στην οποία υπάρχουν συχνά οστεώδεις προεξοχές (Boulton AJM και συν., 1994), και το ιστορικό ακρωτηριασμού (Birke JA και συν., 1995). Τα στενά υποδήματα επιδεινώνουν την κατάσταση, ιδίως όταν συνυπάρχει οίδημα. Στο παραμορφωμένο πόδι, οι ισχυρές κάθετες και εφαπτόμενες δυνάμεις διάτμησης που εφαρμόζονται σε



Εικόνα 6. Τυπικά νευροπαθητικά έλκη της κεφαλής του πρώτου μεταταρσίου. Σημειώνονται ως παράγοντες κινδύνου ο προηγούμενος ακρωτηριασμός (αριστερά) και η ανάπτυξη εκσεσημασμένου τυλώδους ιστού (δεξιά).

σημεία αυξημένης πίεσης, όπως η πελματιαία επιφάνεια της κεφαλής των μεταταρσίων (εικόνα 6) οδηγούν σε υπερκεράτωση του δέρματος και τελικά στη δημιουργία τυλώδους ιστού. Οι επαναλαμβανόμενες μηχανικές δυνάμεις προκαλούν αιματώματα και φλεγμονώδες εξίδρωμα εντός του τυλώδους ιστού, το οποίο ρήγνυται προς την επιφάνεια του δέρματος, σχηματίζοντας το νευροπαθητικό έλκος, το οποίο είναι ανώδυνο (εικόνα 7). Η παραπάνω διαδικασία επιταχύνεται παρουσία τραυματισμού. Η δευτερογενής επιμόλυνση του έλκους μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση μαλακών μορίων (γάγγραινα) ή οστεομυελίτιδα. Τα συνήθη παθογόνα είναι σταφυλόκοκκοι, στεπτόκοκκοι, κολοβακτηρίδια και αναερόβια βακτήρια (Edmonds ME, Blundell MP και συν., 1986).

Η αντιμετώπιση του νευροπαθητικού έλκους περιλαμβάνει αρχικά αφαίρεση του τυλώδους ιστού, προκειμένου να αποκαλυφθεί και να ξηρανθεί η βάση του έλκους, και αντιμετώπιση της λοίμωξης με αντιβιοτική θεραπεία. Επιπρόσθετα, η αποφόρτιση του σκέλους κρίνεται απαραίτητη, τόσο στην οξεία φάση, όσο και μακροπρόθεσμα με τη χρήση ειδικών υποδημάτων (Edmonds ME και συν., 1986) για την αποτροπή επανεμφάνισης έλκους.



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση σχηματισμού νευροπαθητικού έλκους λόγω αυξημένων εσωτερικών πιέσεων.

2.8.α2. Νευροπαθητική αρθροπάθεια (άρθρωση Charcot)

Πρόκειται για μία οντότητα που περιγράφηκε πρώτη φορά το 1968 σε ασθενείς με νωτιάδα φθίση (*Charcot JM, 1968*). Είναι συνήθως μονοαρθρίτιδα και η μορφή της προσβολής της εξαρτάται από το υποκείμενο αίτιο. Στο διαβήτη προσβάλλονται συχνότερα τα κάτω άκρα (*Μυγδάλης ΗΝ και συν., 1997*). Συνήθως προηγείται τραυματισμός, ακόμα και εντυπωσιακά αμελητέος, ο οποίος καταλήγει σε οίδηματώδες, θερμό, ερυθρό και κάποιες φορές επώδυνο σκέλος (*Μυγδάλης ΗΝ και συν., 1987*). Όλοι σχεδόν οι ασθενείς εμφανίζουν προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και σε μικρότερο βαθμό περιφερική νευροπάθεια (*Μυγδάλης ΗΝ, 2008*). Μπορεί να υπάρχει ενεργό έλκος ή ιστορικό έλκους των κάτω άκρων (*Μυγδάλης ΗΝ, 2002*). Ο αρχικός ακτινολογικός έλεγχος είναι συνήθως φυσιολογικός, αλλά η μετέπειτα απεικόνιση δείχνει ευρήματα κατάγματος, οστεόλυσης με σχηματισμό νέου οστού, υπεξάρθημα και αποδιοργάνωση της άρθρωσης. Το σπινθηρογράφημα οστών είναι η μέθοδος με τη μεγαλύτερη ευαισθησία για την απεικόνιση της οστεογένεσης και χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Οι παραπάνω διεργασίες μπορεί να διαρκέσουν έως και μήνες και να οδηγήσουν σε σημαντικές παραμορφώσεις. Συχνότερα προβάλλονται οι ταρσομετατάρσιες αρθρώσεις (*Sinha S και συν., 1972*). Η αντιμετώπιση συνιστάται αρχικά σε αποφόρτιση του σκέλους (*Frykberg RG και συν., 1984*) και χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, εφόσον προεξάρχει το άλγος. Μετά την πάροδο της οξείας φάσης γίνεται σταδιακή κινητοποίηση του σκέλους, εφαρμογή ειδικών υποδημάτων και εκπαίδευση του ασθενούς για αποφυγή καταγμάτων και ελκών (*Mehta JA και συν., 1998, McGill M και συν., 2000*).

2.8.α3. Νευροπαθητικό οίδημα

Πρόκειται για οίδημα στα κατώτερα τμήματα των κάτω άκρων, το οποίο σχετίζεται με σοβαρή περιφερική διαβητική νευροπάθεια, αφού έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες όπως η καρδιακή ανεπάρκεια ή η υπολευκωματιναιμία. Είναι μια εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή. Η παθογένειά του πιθανώς συνδέεται με αγγειοκινητική δυσλειτουργία, λόγω αυτόνομης απονεύρωσης, η οποία προκαλεί αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις και διαταραχή στην υδροστατική πίεση της μικροκυκλοφορίας. Για την αντιμετώπισή του νευροπαθητικού οιδήματος έχει χρησιμοποιηθεί η εφεδρίνη με καλά αποτελέσματα, καθώς μειώνει την αιματική ροή στην περιφέρεια και αυξάνει την αποβολή Na^+ στα ούρα (*Edmonds ME και συν., 1983*).

2.8.α4. Νευροϊσχαιμικό έλκος

Χαρακτηριστικό στο νευροϊσχαιμικό πόδι είναι το συνεχές άλγος ηρεμίας, το οποίο επιδεινώνεται τη νύχτα. Σε αυτό το στάδιο το άκρο είναι ερυθρό, λόγω της διαστολής των τριχοειδών που προκύπτει από την υποξία. Σε αντίθεση όμως με το νευροπαθητικό πόδι, το άκρο είναι ψυχρό.

Στην παθογένεια της εξέλκωσης συμμετέχει η περιφερική αγγειακή νόσος συνεργικά με τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Σε περίπτωση τραύματος, έστω και μικρής έκτασης, ιδίως εάν αυτό έχει επιπλακεί από λοίμωξη, οι ανάγκες σε παροχή αίματος υπερβαίνουν τις δυνατότητες του παθολογικού αρτηριακού δικτύου, με συνέπεια τη δημιουργία ισχαιμικού έλκους και τον κίνδυνο ακρωτηριασμού (*Faglia E και συν., 2001*). Η γάγγραινα και τα έλκη στο ισχαιμικό πόδι συνήθως προκύπτουν από συνεχή πίεση στα περιφερικά τμήματα του άκρου πόδα, για παραδείγμα από στενά υποδήματα, ιδίως παρουσία παραμορφώσεων ή οιδήματος, λόγω συνυπάρχουσας διαβητικής νευροπάθειας (*Edmonds ME και συν., 1986*). Τα έλκη στην πελματιαία επιφάνεια είναι σπάνια, καθώς η πίεση που ασκείται δεν είναι συνεχής. Τα νευροϊσχαιμικά έλκη επιμολύνονται συχνά από αερόβια και αναερόβια βακτήρια.

Η συντηρητική αντιμετώπιση συνιστάται σε χειρουργικό καθαρισμό του έλκους, αντιβιοτική αγωγή σε περίπτωση επιμόλυνσης και χρήση κατάλληλων υποδημάτων. Τα παραπάνω θεραπευτικά μέσα συνιστώνται σε μικρά, αβαθή έλκη πρόσφατης έναρξης ή σε ασθενείς με εκτεταμένη αγγειακή νόσο, οι οποίοι δε μπορούν να χειρουργηθούν. Η χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει αγγειοπλαστική και άλλες τεχνικές αποκατάστασης του αγγειακού δικτύου (*Nieman HL και συν., 1981, Sprayregen S και συν., 1980, Reinhold RB και συν., 1979, Leather RP και συν., 1981*). Η συμπαθεκτομή αν και γενικά δεν επιτυγχάνει epούλωση του έλκους μπορεί να ανακουφίσει το άλγος ηρεμίας (*Cotton LT και συν., 1985*). Ο ακρωτηριασμός του άκρου πόδα πρέπει να αποφεύγεται, εφόσον είναι δυνατόν, διότι ακολουθείται από πτωχή αποκατάσταση. Περιορισμένης έκτασης χειρουργική εκτομή της πάσχουσας περιοχής προτιμάται, μόνο εφόσον αποτύχουν οι συντηρητικές μέθοδοι, καθώς μπορεί να διατηρηθεί η ικανότητα βάδισης και ισορροπίας του ασθενούς (*Foster AVM και συν., 1988*).

2.8.β) Επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα

Η παθοφυσιολογία των διαταραχών της κινητικότητας των οργάνων του γαστρεντερικού συστήματος στο διαβήτη είναι πολυπαραγοντική, εντούτοις η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (Ewing DJ και συν., 1986).

Η καθυστερημένη διάβαση των τροφών από τον οισοφάγο είναι συνήθως ασυμπτωματική, ενώ κάποιοι ασθενείς παραπονούνται για αίσθημα καύσου ή/και δυσφαγία στα στερεά (Faraj J και συν., 2007). Η διαταραχή στην κινητικότητα του οισοφάγου προκύπτει από βλάβη στη λειτουργία του πνευμονογαστρικού νεύρου και συνδέεται με παθολογικές δοκιμασίες εξέτασης του καρδιαγγειακού, που αφορούν τη λειτουργικότητα του παρασυμπαθητικού συστήματος (Westin L και συν., 1986, Channer KS και συν., 1985). Ένα άλλο κλινικό σύνδρομο που συνδέεται με τη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους ασθενείς με διαβήτη είναι η γαστροπάρεση, η οποία συνίσταται σε ελάττωση της γαστρικής κινητικότητας και επιβράδυνση της κένωσης του στομάχου. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να εμφανίζουν μη ειδικά συμπτώματα, όπως ναυτία, αίσθημα πρόωρου κορεσμού κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το γεύμα, επιγαστραλγία και διαλείποντα επεισόδια εμέτου. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της διαταραχής παραμένει ασαφής, εντούτοις δεν αναφέρεται συσχέτιση με τις διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου, γεγονός που υποδηλώνει ότι ενδεχομένως διαφορετικοί παράγοντες δρουν στα δύο όργανα (Wegener M και συν., 1990).

Η διαβητική διάρροια συνήθως εμφανίζεται στα μεσοδιαστήματα κανονικών κενώσεων και δυσκοιλιότητας, και μπορεί να διαρκεί από ώρες μέχρι και ημέρες, με χαρακτηριστική νυκτερινή επιδείνωση. Ελάχιστοι ασθενείς αναφέρουν συνεχή διάρροια (Schiller LR και συν., 1982). Στην παθογένεια της διάρροιας φαίνεται να εμπλέκονται διαταραχές στη λειτουργία του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, οι οποίες επιδρούν στην κινητικότητα του λεπτού εντέρου (Duchen LW και συν., 1980, Wald A, 1995). Η υπερανάπτυξη μικροβίων λόγω στάσης του περιεχομένου του εντέρου (Green PA και συν., 1968, Scarpello JH και συν., 1976) και η γαστροπάρεση, η οποία ευθύνεται για πλημμυρή πέψη δισακχαριτών και συνεπώς δυσαπορρόφηση των χολικών αλάτων (Badiga MS και συν., 1990) μπορεί επίσης να συμβάλουν στην εμφάνιση υδαρών κενώσεων. Στις διαταραχές της κινητικότητας του παχέος εντέρου συγκαταλέγονται η δυσκοιλιότητα

και η ακράτεια κοπράνων. Τέλος με τον όρο «διαβητική χολοκυστοπάθεια» περιγράφεται η μεγέθυνση της χοληδόχου κύστης και η ατελής σύσπασή της μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά, η οποία αποδίδεται επίσης στη διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (*Schiller LR και συν., 1982*).

Συνοψίζοντας, η συμμετοχή του γαστρεντερικού συστήματος είναι συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με κλινική διαβητική νευροπάθεια. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό, εφόσον υπάρχουν, είναι συνήθως ήπια και διαλείποντα. Εντούτοις, η διάγνωση πρέπει να γίνεται εφόσον αποκλειστούν υποκείμενες διαταραχές που δε συνδέονται με το διαβήτη.

2.8.γ) Επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα

Η διαβητική νευροπάθεια που επηρεάζει το καρδιαγγειακό σύστημα οφείλεται σε δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Παρόλο που η εκσεσημασμένη δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος σπανίζει στην παιδική και εφηβική ηλικία (*Marcovecchio ML και συν., 2011*), πρώιμες ενδείξεις υποκλινικής δυσλειτουργίας απαντώνται ενωρίς μετά τη διάγνωση του ΣΔ 1 (*Kuehl M και συν., 2012, Cho YH και συν., 2011*). Παθολογικές δοκιμασίες λειτουργικότητας του καρδιαγγειακού συστήματος έχουν αναφερθεί σε 16-75% των παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1 (*Boysen A και συν., 2007, Donaghue KC και συν., 1996, Mohsin F και συν., 2005*). Η διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ έχει συσχετιστεί με αιφνίδιους θανάτους σε κατά τα άλλα υγιείς νέους ασθενείς με ΣΔ 1.

Η ταχυκαρδία σε ηρεμία είναι ένα πρώιμο εύρημα διαβητικής νευροπάθειας, που αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης (*Beer PA και συν., 1984*) και μειώνει την ενδοτικότητα του αγγειακού τοιχώματος (*Mangoni AA και συν., 1996*). Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση που παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, οφείλεται σε παρασυμπαθητική απονεύρωση του καρδιακού μυός, με αποτέλεσμα την αδυναμία αύξησης του όγκου παλμού που απαιτείται σε έντονη φυσική δραστηριότητα (*Vinik AI και συν., 2007*). Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν επεισόδια υπέρτασης ή υπότασης μετά από έντονη ή παρατεταμένη άσκηση (*Hilsted J και συν., 1979*). Η ορθοστατική υπόταση που παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με διαβήτη και δυσλειτουργία του συμπαθητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε συγκοπτικά επεισόδια, που συχνά συγχέονται από τους ασθενείς με επεισόδια υπογλυκαιμίας (*Τεντολούρης N και συν., 1999*).

Η παρασυμπαθητική απονεύρωση της καρδιάς σε ασθενείς με ΣΔ 1 έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια του κερκάδιου ρυθμού διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης (η αρτηριακή πίεση δε μειώνεται κατά τη διάρκεια της νύκτας), με επακόλουθο την προοδευτική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, που συνδέεται με αυξημένη θνητότητα (*Spallone V και συν., 1993, Ikeda T και συν., 1993, Jermendy G και συν., 1996*). Η διαβητική νευροπάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος έχει επίσης συσχετιστεί με σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου (*Vinik AI και συν., 2003*). Οι ασθενείς με διαβήτη επίσης εμφανίζουν συχνότερα σιωπηλά εμφράγματα του μυοκαρδίου (*Cabin HS και συν., 1982*) ή εμφράγματα με άτυπη κλινική εικόνα (*Nesto RW και συν., 1986*), με αποτέλεσμα να καθυστερούν να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια.

Ο όρος διαβητική μυοκαρδιοπάθεια χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πριν περίπου μισό αιώνα (*Rubler S και συν., 1972*). Σε νεκροτομική μελέτη 4 ασθενών με διαβήτη και ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας διαπιστώθηκε απουσία αθηροσκληρωτικής, υπερτασικής ή άλλης καρδιαγγειακής νόσου οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι ο διαβήτης ενέχεται ως ανεξάρτητος παράγοντας στην αιτιοπαθογένεια της μυοκαρδιοπάθειας (*Rubler S και συν., 1972*). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίχθηκαν από αρκετές μελέτες που ακολούθησαν και συσχέτισαν το διαβήτη με αυξημένο κίνδυνο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (*Kannel WB και συν., 1974*)

Επιπρόσθετα, η διαβητική νευροπάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος συνδέεται με παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, που σχετίζεται με κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο (*Giunti S και συν., 2007*). Σε ασθενείς με διαβήτη έχει επίσης διαπιστωθεί περιεγχειρητική αστάθεια, με ανεξήγητες ανακοπές μετά από χειρουργικές επεμβάσεις (*Burgos LG και συν., 1989*). Οι πιθανές ερμηνείες για τα επεισόδια αυτά περιλαμβάνουν καρδιακές αρρυθμίες και ανώμαλη απάντηση στην υποξία σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος.

Συνοψίζοντας, η αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος συχνά υποδιαγιγνώσκεται, παρότι προκαλεί σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές (*Tang M και συν., 2013*). Στους ενήλικες ασθενείς διαβητική νευροπάθεια του καρδιαγγειακού αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για αυξημένη θνητότητα (*Lykke JA και συν., 2008*). Ιδιαίτερη σημασία έχει η έγκαιρη διάγνωση από το πρώιμα στάδια της εν λόγω επιπλοκής.

2.9) Η ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Το εντατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας, το οποίο έχει καθιερωθεί στην κλινική πράξη, εξασφαλίζει καλύτερο μεταβολικό έλεγχο και συνεπώς μειώνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση διαβητικών επιπλοκών στους ασθενείς με ΣΔ 1. Ενώ η διατήρηση ενός σχεδόν «ευγλυκαιμικού προφίλ» έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση ή να επιβραδύνει την εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993*), υπάρχει ασάφεια στη βιβλιογραφία για το αν και έως πότε μπορούν τα ελλείμματα στην λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος να αποκατασταθούν με τον αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο.

Δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος μπορεί να εμφανιστεί ενωρίς μετά την έναρξη του διαβήτη. Σε μία προοπτική μελέτη 144 παιδιών με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ 1, τα οποία παρακολούθηθηκαν προοπτικά για 10 έτη, παρατηρήθηκε μείωση της ταχύτητας της νευρικής αγωγιμότητας κατά τη διάγνωση στο 25% των ασθενών. Οι ηλεκτροφυσιολογικές παράμετροι βελτιώθηκαν μέσα στα δύο πρώτα έτη μετά την έναρξη της νόσου, για να εμφανίσουν στη συνέχεια προοδευτική επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου (*Solders G και συν., 1997*). Η παρατήρηση αυτή υποστηρίζει τη θεωρία μίας αρχικής επίδρασης μεταβολικών παραγόντων στο νευρικό ιστό, οι οποίοι είναι εν μέρει αναστρέψιμοι, και μιας αργά εξελισσόμενης, πιο σοβαρής και μόνιμης νευροπάθειας η οποία αναπτύσσεται αργότερα και περιλαμβάνει, επιπρόσθετα, δομικές μεταβολές στα νεύρα, όπως η μικροαγγειοπάθεια. Η βελτίωση της νευρικής αγωγιμότητας μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας έχει ξανααναφερθεί σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με διαβήτη (*Ward JD και συν., 1971*), αλλά και σε ασθενείς με κλινική νευροπάθεια που ακολουθούν ένα πιο αυστηρό πρωτόκολλο μεταβολικού ελέγχου με φορητή αντλία ινσουλίνης (*Pietri A και συν., 1980, Warmholtz JS και συν., 1981, Hamet P και συν., 1982, Boulton AJ και συν., 1982, Gambardella S και συν., 1983*). Έχει περιγραφεί, μάλιστα, ότι σε δύο εφήβους με ασυνήθιστα σοβαρή επώδυνη περιφερική νευροπάθεια και συμπτωματική δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, υπήρξε σημαντική ύφεση των συμπτωμάτων από τα δύο σκέλη του νευρικού συστήματος μετά από 5 και 12 μήνες βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου αντίστοιχα (*White NH και συν., 1981*). Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη που παρακολούθησε 134 ασθενείς με διαβήτη και ήπια προς μέτρια αισθητικοκινητική νευροπάθεια για ένα έτος, ανέδειξε τη βραχυπρόθεσμη βελτίωση της HbA_{1c} αλλά και των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του

ορού ως ανεξάρτητους παράγοντες που δρουν συνεργικά στη βελτίωση των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων των ασθενών (*Perkins BA και συν., 2010*). Εντούτοις, οι συγγραφείς αναγνωρίζουν στους περιορισμούς της μελέτης ότι δε μπορούν να αποδείξουν ότι οι συσχετίσεις που βρήκαν είναι αιτιολογικές.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με διαβήτη και εγκατεστημένη νευροπάθεια, η πορεία της επιπλοκής είναι προϊούσα, παρά τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (*Coppini DV και συν., 2006*). Στα μειονεκτήματα της συγκεκριμένης μελέτης συγκαταλέγεται το γεγονός ότι είναι αναδρομική και επίσης χρησιμοποιεί μόνο τον ουδό αισθητικότητας των δονήσεων για την εκτίμηση της διαβητικής νευροπάθειας.

Έρευνες σε πειραματόζωα, εντούτοις, σπεύδουν να διαχωρίσουν τη αναστρεψιμότητα των πρώιμων βλαβών, έναντι της μονιμότητας των όψιμων ελλειμμάτων στη διαβητική νευροπάθεια (*Sima A και συν., 1985, Brismar T και συν., 1987*). Η ερμηνεία που δίνεται από τους συγγραφείς της δεύτερης μελέτης είναι ότι η αρχική βλάβη που προκαλείται λόγω υπεργλυκαιμίας, συνίσταται σε διαταραχή της διαμεμβρανικής μεταφοράς Na^+ και μεταβολή της διαφοράς δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων, οι οποίες είναι αναστρέψιμες με τη βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου. Αντίθετα στην όψιμη νευροπάθεια υπάρχει μόνιμη διαταραχή στη σύνδεση μεταξύ νευρογλοίας και νευράξονα (*Brismar T και συν., 1987*).

Η αναστρεψιμότητα των βλαβών της πρώιμης διαβητικής νευροπάθειας με τον αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο έχει αναφερθεί επανειλημμένως στη βιβλιογραφία (*Vinik A και συν., 1992*). Η πιθανή ερμηνεία, άλλωστε, μπορεί να αναζητηθεί στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας. Οι μεταβολικές αλλαγές που επάγονται από την υπεργλυκαιμία και περιλαμβάνουν τη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών, επαγωγή της έκφρασης γονιδίων και ενεργοποίηση της οδού των πολυολών (*Brownlee M και συν., 1985, Greene DA και συν., 1987, Winegrad AI, 1986*). Οι παραπάνω μεταβολές έχουν ενοχοποιηθεί ως ειδικοί μεσολαβητές της τοξικότητας της γλυκόζης στους ιστούς. Η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών, αποτελεί χαρακτηριστική διεργασία στα περιφερικά νεύρα πειραματόζωων με οξύ διαβήτη, με επακόλουθη συσσώρευση σορβιτόλης και φρουκτόζης, εξάντληση της μυοϊνσοιτόλης και επιβράδυνση της νευρικής αγωγιμότητας (*Gabbay KH, 1973, Dvornik D, 1987, Greene DA και συν., 1988*). Παρόμοιες μεταβολικές αλλαγές έχουν παρατηρηθεί στα περιφερικά νεύρα ασθενών με διαβήτη (*Ward JD, 1973, Mayhew JA και συν., 1983,*

Sima AA και συν., 1988, Dyck PJ, 1988). Η χορήγηση αναστολέων της αναγωγής της αλδόζης μειώνει τη συσσώρευση σορβιτόλης (*Sima AA και συν., 1988, Dyck PJ, 1988*) και αυξάνει την ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας (*Judzewitsch RG και συν., 1983*). Η ενδοκυττάρια υπερωσμωτικότητα, που προκύπτει από τη συσσώρευση των πολυολών που αδυνατούν να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη, προκαλεί οίδημα των κυττάρων και βλάβη στη νευρική λειτουργία (*Gallai V και συν., 1988*). Η αποκατάσταση, λοιπόν, του μεταβολισμού με τη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας σε πρώιμα στάδια της διαβητικής νευροπάθειας μπορεί να αναστρέψει τη δυσλειτουργία των νευρών. Επιπρόσθετα, η συσσώρευση της σορβιτόλης και η εξάντληση της μυοϊνσιτόλης συνοδεύονται από δευτεροπαθή μείωση της δραστηριότητας της αντλίας $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ και μεταγωγή σημάτων τα οποία μπορούν να συμβάλουν σε δομικές και λειτουργικές βλάβες στο περιφερικό νευρικό σύστημα (*Greene DA και συν., 1989*). Η οξεία αναστρέψιμη επιβράδυνση της νευρικής αγωγιμότητας έχει αποδοθεί στη μείωση του δυναμικού ενεργείας της μεμβράνης, η οποία ανταποκρίνεται σε αύξηση στη μεταφορά Na^+ εντός του νευράξονα, λόγω της ελλατωματικής λειτουργικότητας της αντλίας $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ (*Sima AA και συν., 1985, Brismar T και συν., 1981, Brismar T και συν., 1987*). Η ταχεία, επομένως, επιδείνωση της νευρικής αγωγιμότητας στα πειραματόζωα με οξύ διαβήτη αποδίδεται στην ενεργοποίηση της οδού των πολυολών, την εξάντληση της μυοϊνσιτόλης και τη μεταβολή της δραστηριότητας της αντλίας $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$.

Παρόλα αυτά, τα δομικά και λειτουργικά ελλείμματα των νευρικών ινών φαίνεται να είναι υπεύθυνα για την πλειοψηφία των κλινικά σημαντικών επιπτώσεων της διαβητικής νευροπάθειας. Μία πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ 2 επιχειρεί να κάνει τη διάκριση μεταξύ βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης μεταβολής του γλυκαιμικού ελέγχου (*Fujita Y και συν., 2008*). Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι βραχυπρόθεσμες μεταβολές της HbA1c συνδέονται με αλλαγές στο μεταβολισμό των νευρών, στον οποίο μπορεί να εμπλέκεται και ο μεταβολισμός των τριγλυκεριδίων. Αντίθετα, η μακροπρόθεσμη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου επιφέρει αλλαγή στις ιστολογικές μεταβολές, οι οποίες τυπικά συνδέονται με μειωμένη πυκνότητα νευρικών ινών ή απώλεια νευρικών ινών με αξονική εκφύλιση των εναπομείναντων ινών (*Yagihashi S, 1995, Thrainsdottir S και συν., 2003*). Εντούτοις, άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι στην πορεία της νευροπάθειας, η αξονική εκφύλιση και η απώλεια νευρικών ινών συνιστούν τις τελικές, μη αναστρέψιμες παθολογικές εξεργασίες (*Yagihashi S, 1995*).

Γεφυρώνοντας τις δύο θεωρίες, να σημειωθεί ότι δεν είναι γνωστό πότε ακριβώς ξεκινά το «σημείο δίχως επιστροφή» στην πορεία της νόσου, πέρα από το οποίο οποιαδήποτε παρέμβαση δε μπορεί να αναστρέψει παρά μόνο να επιβραδύνει την εξέλιξη της νευρικής βλάβης. Είναι σαφές, επομένως, ότι ιδιαίτερο βάρος πρέπει να δοθεί στην πρόληψη της ανάπτυξης της διαβητικής νευροπάθειας.

2.10) ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στα παιδιά και τους εφήβους η διαβητική νευροπάθεια είναι συνήθως υποκλινική και σε σπάνιες περιπτώσεις συμπτωματική (*Marcovecchio ML και συν., 2011*). Παρόλα αυτά στους ενήλικες, το νευροπαθητικό άλγος προκαλεί διαταραχή στις καθημερινές δραστηριότητες και τον ύπνο, και συνεπώς επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Επιπρόσθετα, η διαταραχή της αισθητικότητας μπορεί να προκαλέσει τραυματισμούς, και συνδυαζόμενη με τις αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, να καταλήξει σε γάγγραινα και αναπόφευκτο ακρωτηριασμό. Είναι σημαντική, λοιπόν, η πρόληψη της ανάπτυξης της διαβητικής νευροπάθειας, καθώς και η συμπτωματική ανακούφιση των κλινικών εκδηλώσεών της.

Ξεκινώντας από τους παιδιατρικούς ασθενείς, η πρόληψη και η καθυστέρηση της κλινικής εμφάνισης των διαβητικών επιπλοκών πρέπει να αποτελεί κύριο στόχο της παρακολούθησης. Η καθιέρωση ενός «σχεδόν ευγλυκαιμικού» προφίλ από την έναρξη της νόσου, είναι η μόνη αποδεδειγμένη παρέμβαση η οποία μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της νευροπάθειας αλλά και να ανακουφίσει τα συμπτώματά της (*White NH και συν., 1981, Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995, Boulton AJ, 2001*).

Στους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη, η θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας έχει δύο σκέλη: α) τη συμπτωματική ανακούφιση του νευροπαθητικού άλγους και β) θεραπευτικές παρεμβάσεις οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη φυσική πορεία της νευροπάθειας.

Διάφορα σκευάσματα έχουν λάβει έγκριση για την ανακούφιση του άλγους σε ενήλικες με επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, ενώ άλλα βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν καθιερωθεί ως φάρμακα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού άλγους, χωρίς, βέβαια, να στερούνται παρενεργειών (*Hosseini A και συν., 2013*). Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, παράλληλα με την αναστολή επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, αναστέλλουν τους διαύλους Na^+ και Ca^{+2} , καθώς και τους υποδοχείς

N-μέθυλο-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA), καταστέλλοντας έτσι την υπερδιεγερσιμότητα των νευρώνων (Hosseini A και συν., 2013). Εναλλακτικά, στους ασθενείς που δεν ανέχονται τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, όπως η ντουλοξετίνη, ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (Tesfaye S, 2009). Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας εμποδίζουν την επαναπρόσληψη μονοαμινών από το συναπτικό χάσμα προς τον προσυναπτικό νευρώνα, αναστέλλοντας τη μετάδοση του διεγερτικού ερεθίσματος και, συνεπώς, την αντίληψη του άλγους (Hosseini A και συν., 2013). Τα αντιεπιληπτικά, όπως η γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη (Gore M και συν., 2011, Sultan A και συν., 2008, Devitt M, 2012), είναι επίσης αποτελεσματικά και πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς που δε μπορούν να λάβουν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή δεν ανταποκρίνονται σε αυτά (Hosseini A και συν., 2013). Τα οπιοειδή, εν γένει, δε φαίνεται να δρουν στο νευροπαθητικό άλγος, παρόλα αυτά το tramadol, ένα ασθενέστερο, κεντρικώς δρον, μη ναρκωτικό οπιοειδές, φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα (Harati Y και συν., 2000). Η δεξτρομεθορφάνη, επίσης οπιοειδές, που ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών των γλουταμινεργικών υποδοχέων, είναι αποτελεσματική (Devitt M, 2012).

Τοπικές θεραπείες με κρέμα καψαϊκίνης (Shakher J και συν., 2011, Wymer JP και συν., 2009) ή επιθέματα λιδοκαΐνης (Meier T και συν., 2003) εφαρμόζονται σε ασθενείς με νευροπαθητικό άλγος. Αγγειοδιασταλτικές ουσίες, όπως ρινικό εκνέφωμα δινιτρικού ισοσορβίτη, έχουν επίσης δείξει θετικά αποτελέσματα (Lindsay TJ και συν., 2012). Μη φαρμακολογικές θεραπείες όπως ο διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός νευρών μπορεί να είναι αποτελεσματικές (Hosseini A και συν., 2013).

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην επίδραση στη φυσική πορεία της νόσου, βρίσκονται σε πειραματικά στάδια, με εξαίρεση το θιοκτικό οξύ (thioctic acid). Πρόκειται για ένα λιποϊκό οξύ, το οποίο φαίνεται να καθυστερεί ή και να βελτιώνει τη διαβητική νευροπάθεια μέσω των πολλαπλών αντιοξειδωτικών του δράσεων (Vallianou N και συν., 2009). Στη Γερμανία έχει λάβει έγκριση εδώ και περισσότερες από τέσσερις δεκαετίες για τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας, και υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του (Ziegler D και συν., 2004, Ziegler D και συν., 2006, Ziegler D και συν., 2007). Άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες όπως το α-λιποϊκό οξύ (Shakher J και συν., 2011, Devitt και συν., 2012), η μενφοτιαμίνη που αποτελεί παράγωγο της

βιταμίνης B₁ (Edwards και συν., JL 2008) η ταυρίνη (Shakher J και συν., 2011) και η ακέτυλο-L-καρνιτίνη (Onofri M και συν., 2013) φαίνεται επίσης ότι έχουν ευεργετική δράση. Η χορήγηση L-καρνιτίνης, μάλιστα, έχει καλά αποτελέσματα και σε παιδιά με ΣΔ 1 και υποκλινική νευροπάθεια (Uzun N και συν., 2005).

Οι αναστολείς της αναγωγάσης της αλδόζης έχουν μελετηθεί εκτενώς κατά τις προηγούμενες δεκαετίες. Η δράση τους συνίσταται στην αναστολή της μετατροπής της γλυκόζης σε σορβιτόλη στην οδό των πολυολών. Πολυάριθμες μελέτες έχουν ασχοληθεί με την αποτελεσματικότητά τους, συχνά με αντικρουόμενα αποτελέσματα (Nicolucci A και συν., 1996, Donaghue KC και συν., 1999, Bril V και συν., 2009, Hotta N και συν., 2001, Hotta N και συν., 2006, Hotta N και συν., 2012), συνεπώς δεν έχουν καθιερωθεί στην κλινική πράξη.

Όπως έχει προαναφερθεί, τα προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), εμπλέκονται στην παθογένεια της νευρικής βλάβης σε ασθενείς με διαβήτη. Αντικείμενο μελέτης αποτελούν ουσίες που αναστέλλουν το σχηματισμό των AGEs ή την αλληλεπίδρασή τους με τους υποδοχείς τους, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Sugimoto K και συν., 2008). Επιπλέον, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης φαίνεται να βελτιώνουν τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους σε νορμοτασικούς ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια (Malik RA και συν., 1998). Παρόμοια, ευεργετική δράση από τη χρήση τους έχει αναφερθεί και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ (Didangelos TP και συν., 2006). Η γνωστή, επομένως, δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου στη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας φαίνεται να επεκτείνεται και στην τρίτη μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη (Shakher J και συν., 2011).

Επιπρόσθετα έχει ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα του πρόδρομου μορίου της ινσουλίνης, του C-πεπτιδίου, καθώς η ίδια η ινσουλινοπενία, ανεξάρτητα από την υπεργλυκαιμία, εμπλέκεται στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας (Hotta N 2006). Πειράματα σε αρουραίους έχουν δείξει ότι το C-πεπτίδιο προλαμβάνει και αναστρέφει το άλγος και τη διαταραχή της αισθητικότητας στη συμπτωματική διαβητική νευροπάθεια (Bril V και συν., 2009). Επιπλέον έχουν δοκιμαστεί αυξητικοί παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων (nerve growth factor-NGF) και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας I (insulin-like growth factor I-IGF-I), (Apfel SC και συν., 1998, Ishii DN, 1993). Οι αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης C έχουν επίσης ευεργετικά αποτελέσματα (Gerald P και συν., 2010), ενώ το πεπτίδιο-

1 που μοιάζει με τη γλυκαγόνη (GLP-1: glucagone like peptide-1) (Liu WJ και συν., 2011) και η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα-3 (transcription factor 3) (Peeraer E και συν., 2011) έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε πειραματόζωα.

Συνοψίζοντας, η αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας περιορίζεται κυρίως στη συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών. Η κατανόηση της παθογένειας της εν λόγω επιπλοκής του διαβήτη έχει βοηθήσει στην ανάπτυξη θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν στην τροποποίηση της φυσικής πορείας της νόσου. Εντούτοις, χρειάζονται μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές ώστε να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους, ώστε να μπορέσουν να καθιερωθούν στην κλινική πράξη.

2.11) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΔ 1

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη οφείλονται σε βλάβη της μικροκυκλοφορίας στο νεφρό, τον αμφιβληστροειδή και το νευρικό σύστημα (International Diabetes Federation, 2007). Σημαντικές συσχετίσεις έχουν αναφερθεί μεταξύ των ανωτέρω επιπλοκών, καθώς περισσότερες από μία επιπλοκές εμφανίζονται στον ίδιο ασθενή, υπονοώντας κοινούς παράγοντες κινδύνου ή και κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς (Girach A και συν., 2006). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που αποτελεί κοινό εύρημα στους ασθενείς με ΣΔ 1, μπορεί να αντιπροσωπεύει τον συνδετικό κρίκο μεταξύ των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη (Schalkwijk CG και συν., 2005).

Στην EURODIAB IDDM Complications Study (Tesfaye S και συν., 1996), επιβεβαιώθηκε η γνωστή συσχέτιση της διαβητικής νευροπάθειας με την αμφιβληστροειδοπάθεια του υποστρώματος αλλά και την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια (Pirart J και συν., 1978, Maser RE και συν., 1989). Οι συγγραφείς παρατήρησαν, επίσης, αύξηση του σχετικού κινδύνου για την παρουσία νευροπάθειας, με την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας αλλά και της λευκωματουρίας. Μία παλαιότερη μελέτη (Maser RE και συν., 1989) αναφέρει, επίσης, μία μονοπαραγοντική συσχέτιση της νευροπάθειας με την αμφιβληστροειδοπάθεια, αλλά και τη νεφροπάθεια. Σε μία προοπτική μελέτη των O'Hare και συν (O'Hare JA και συν., 1994), η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια συσχετιζόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($P < 0,001$) με τη διαβητική νευροπάθεια σε ασθενείς με ΣΔ 1, ενώ για τους ασθενείς με ΣΔ 2 αποτελούσε προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη νευροπάθειας. Σε μία μελέτη που περιλάμβανε

ασθενείς με ΣΔ 2 (Cohen JA και συν., 1998), τόσο η διαβητική νεφροπάθεια όσο και η αμφιβληστροειδοπάθεια σχετίζονταν σημαντικά με την ανάπτυξη περιφερικής και αυτόνομης νευροπάθειας. Λαμβάνοντας υπ' όψιν στην ανάλυση τους παράγοντες κινδύνου, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια συνδεόταν ανεξάρτητα και με τους δύο τύπους νευροπάθειας, όμως ο κίνδυνος ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας ήταν μεγαλύτερος έναντι εκείνου της αυτόνομης (OR:2,3 έναντι OR: 1,8 αντίστοιχα). Οι Spallone και συν (Spallone V και συν., 1997) αναφέρουν παρόμοια συσχέτιση μεταξύ διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και αυτόνομης νευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ 1 και ΣΔ 2. Παρόλο που στη συγκεκριμένη μελέτη η συσχέτιση μεταξύ των δύο επιπλοκών δεν ήταν στατιστικά σημαντική, αναδείχθηκε μια σχέση μεταξύ του βαθμού της λευκωματουρίας και τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους ασθενείς με ΣΔ 1.

Η συσχέτιση, εντούτοις μεταξύ της διαβητικής νεφροπάθειας και της περιφερικής νευροπάθειας δεν είναι τόσο ισχυρή. Παρότι η EURODIAB IDDM Complications Study (Tesfaye S και συν., 1996) βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο επιπλοκών, οι Shaw και συν (Shaw JE και συν., 1998) παρατήρησαν ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια δεν είχε περιφερική νευροπάθεια. Αντίστοιχα, οι Parving και συν (Parving HH και συν., 1988) διαπίστωσαν ότι σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη, ο ουδός αισθητικότητας των δονήσεων αυξανόταν παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων της αλβουμίνης στα ούρα. Παθολογικός ουδός αισθητικότητας των δονήσεων παρατηρήθηκε σε 21% των ασθενών με φυσιολογική αλβουμίνη ούρων, 31% των ασθενών με μικρολευκωματινουρία και 50% των ασθενών με μακρολευκωματινουρία.

Επίσης, υπάρχουν παλαιότερες αναφορές στη βιβλιογραφία (Young RJ και συν., 1986) που συσχετίζουν τη διαβητική νευροπάθεια με την ύπαρξη μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών σε εφήβους με διαβήτη, συσχέτιση η οποία παραμένει ακόμα και όταν στην ανάλυση συμπεριληφθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος ως κοινός παράγοντας κινδύνου. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη (Olsen BS και συν., 2000), άλλωστε, σε αμιγώς παιδιατρικό πληθυσμό, ανέδειξε την ύπαρξη αυξημένης έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα ως παράγοντα κινδύνου για μετέπειτα διαταραχή της παλλαισθησίας στους ασθενείς με ΣΔ 1. Εντούτοις, σε μια πιο πρόσφατη έρευνα (Nordwall M και συν., 2006) που περιλάμβανε παιδιά και νέους ενήλικες με διαβήτη, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της περιφερικής νευροπάθειας και των άλλων διαβητικών επιπλοκών. Στις αδυναμίες, βέβαια, της μελέτης,

συγκαταλέγεται ο μικρός αριθμός του δείγματος, καθώς και η μικρή επίπτωση των επιπλοκών και ιδίως της νεφροπάθειας (5%), στα οποία μπορεί να οφείλεται και η μη ανάδειξη συσχέτισης. Τέλος, μία μεγάλη μελέτη εφήβων με ΣΔ 1 (*Mohsin F και συν., 2005*), απέτυχε να δείξει συσχέτιση της νεφροπάθειας με τις πρώιμες βλάβες των νεφρών και του αμφιβληστροειδή. Οι συγγραφείς αποδίδουν το παράδοξο, όπως θεωρούν αποτέλεσμα, στα αυξημένα επεισόδια υπογλυκαιμίας που παρατηρούνται στον πληθυσμό τους, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά το νευρικό σύστημα, αλλά όχι το νεφρό και τον αμφιβληστροειδή.

Συνοψίζοντας, οι κοινοί παράγοντες κινδύνου, αλλά και η κοινή εν μέρει παθογένεια, φαίνεται να ερμηνεύουν τη συσχέτιση μεταξύ των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Εντούτοις, οι ανωτέρω συσχετίσεις είναι δύσκολο να αποδειχθούν σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, λόγω της μικρής συχνότητας εκδήλωσης επιπλοκών σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες. Απαιτείται, επομένως, η διεξαγωγή μεγάλων πληθυσμιακών μελετών, για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων.

3) Η ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

Το μοντέλο για την ανάπτυξη του ΣΔ 1 έχει προταθεί εδώ και περίπου τρεις δεκαετίες (*Eisenbarth GS, 1986*). Σύμφωνα με αυτό πρόκειται για μία πολυπαραγοντική νόσο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία χρόνιας, προοδευτικής αυτοάνοσης διαταραχής που συμβαίνει σε άτομα με γενετική προδιάθεση για εκδήλωση διαβήτη. Στα άτομα αυτά ένα μη προσδιορισμένο ακόμα ερέθισμα ενεργοποιεί τα CD4⁺ και τα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα των νησιδίων του παγκρέατος και οδηγούν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων (*Atkinson MA και συν., 2001, Nelson P και συν., 2007*). Η καταστροφή των νησιδίων λαμβάνει χώρα συχνά κατά τη διάρκεια πολλών ετών, μέχρι την κλινική εκδήλωση του ΣΔ 1.

3.1) ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΩΝ β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ 1 δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό της νόσου, εντούτοις υπάρχει σαφής γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη αυτοανοσίας έναντι των β-κυττάρων. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών έχουν πιθανότητα 3-6%

για ανάπτυξη ΣΔ 1, έναντι 0.3-0.4% στο γενικό πληθυσμό (Ziegler AG και συν., 1990, Taplin CE και συν., 2008). ενώ στους μονοζυγωτικούς δίδυμους η πιθανότητα ανέρχεται σε 50% εάν πάσχει ο ένας αδελφός (Taplin CE και συν., 2008, Kumar D και συν., 1993).

Τα HLA αλληλίου κωδικοποιούν μόρια που συμμετέχουν στην παρουσίαση αντιγόνων στα CD4⁺T-λεμφοκύτταρα. Τα γονίδια HLA τάξης II (DP, DQ και DR) έχουν την ισχυρότερη συσχέτιση με το ΣΔ 1 και καθορίζουν 40-60% της γενετικής προδιάθεσης για εκδήλωση της νόσου (Qiao Q και συν., 2007, Zhang XM και συν., 2009, Stayoussef M και συν., 2009). Ο γονότυπος HLA-DR3/4 DQ8 που ενέχει τον πιο αυξημένο κίνδυνο σχετίζεται επίσης με την αυτοανοσία έναντι των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος (Nerup J και συν., 1974, Lambert AP και συν., 2004). Σε προοπτικές μελέτες έχει βρεθεί ότι άτομα με το συγκεκριμένο γονότυπο έχουν συχνότερα θετικά αυτοαντισώματα και εκδηλώνουν, επίσης, συχνότερα ΣΔ 1 (Barker JM και συν., 2004).

3.2 ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΟ ΣΔ 1

Τα πρώτα αυτοαντισώματα που προσδιορίστηκαν στο ΣΔ 1 ήταν τα κυτταροπλασματικά αντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (ICA-cytoplasmic islet cell antibodies). Η συσχέτιση μεταξύ ΣΔ 1 και της νόσου του Addison, μιας άλλης αυτοάνοσης ενδοκρινικής διαταραχής, παρείχε τα πρώτα στοιχεία για την αυτοάνοση φύση της νόσου. Η λεμφοκυτταρική διήθηση του φλοιού των επινεφριδίων, που βρέθηκε στη νόσο του Addison, αποδείκνυε την αυτοάνοση προσβολή του οργάνου (Yu L και συν., 2007). Παρομοίως, σε ιστολογικά παρασκευάσματα νησιδίων του παγκρέατος από νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με διαβήτη, διαπιστώθηκε λεμφοκυτταρική διήθηση η οποία περιγράφηκε ως «ανσουλίτις». Έτσι ανακαλύφθηκαν τα ICA (islet cell antibodies) (Bottazzo GF και συν., 1974), τα οποία προσδένονται σε αντιγόνα επιφανείας και σε αντιγόνα του κυτταροπλάσματος των νησιδίων του παγκρέατος, οπότε εκφράζουν ένα σύνολο αυτοαντισωμάτων, τα οποία δεν έχουν προσδιοριστεί ακόμα πλήρως (Hawa M και συν., 1997, Aanstoot HJ και συν., 1996, Decochez K και συν., 1999). Θετικά ICA εντοπίζονται σε 43-80% (Roll 1995, Zanone MM, Catalfamo E και συν., 2003, Al Alwan I και συν., 2012) των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ1 και οι τίτλοι τους μειώνονται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου (Peig M και συν., 1989, Kolb H και συν., 1988), με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται μόνο σε 20% των ασθενών δέκα έτη

μετά τη διάγνωση του διαβήτη. Επίσης κάποιοι ασθενείς με νόσο του Addison έχουν υψηλούς τίτλους ICA στον ορό τους (Taplin CE και συν., 2008). Στο γενικό πληθυσμό η ανίχνευση των ICA είναι κυμαίνεται μεταξύ 0,5-4%, με τα υψηλότερα ποσοστά να προέρχονται από την Φιλανδία, τη χώρα με την υψηλότερη επίπτωση ΣΔ 1 παγκοσμίως (Schatz D και συν., 1994). Τα ICA ανιχνεύονται στο εργαστήριο με αντίδραση του ορού με τμήματα ανθρώπινου παγκρέατος και σήμανση των εν λόγω αντισωμάτων (Taplin CE και συν., 2008), οπότε υπάρχουν αρκετές τεχνικές δυσκολίες στον ποσοτικό προσδιορισμό τους (Verge CF και συν., 1996). Επίσης τα ICA, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται ότι περιλαμβάνουν ένα ευρύτερο σύνολο αντιγόνων. Αυτοαντισώματα έναντι κάποιων συγκεκριμένων αντιγόνων, όπως τα αντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GAD₆₅A) και της τυροσινικής φωσφατάσης (IA-2^A), που θα αναλυθούν στη συνέχεια, μπορούν να αναγνωριστούν και μεμονωμένα, με απλούστερες τεχνικές (Verge CF και συν., 1996, Hawa M και συν., 1997). Πρέπει να αναφερθεί ότι παρότι υπάρχει, όπως θα ήταν αναμενόμενο, μια τάση οι ασθενείς με θετικά ICA να έχουν επίσης θετικά GAD₆₅A και IA-2A, αυτό δεν ισχύει πάντα (Hawa M και συν., 1997). Φαίνεται, λοιπόν, ότι υπάρχει τουλάχιστον ένα ακόμη αντιγόνο το οποίο εμπεριέχεται στα ICA (Decochez K και συν., 2000).

Η ινσουλίνη, και το πρόδρομο μόριό της, η προΐνσουλίνη, είναι τα μόνα ειδικά αντιγόνα έναντι των β-κυττάρων (Yu L και συν., 2007). Έχει αναφερθεί ότι η θεραπεία με εξωγενή ινσουλίνη μπορεί να επάγει σχηματισμό αντισωμάτων έναντι του «ξένου» πεπτιδίου, όπως συνέβαινε με τη βόειο ινσουλίνη (Berson SA και συν., 1959). Εντούτοις, πριν περίπου τρεις δεκαετίες ανακαλύφθηκαν αντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAA-autoantibodies to insulin) σε ασθενείς με ΣΔ 1, πριν την έναρξη εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης (Palmer JP και συν., 1983). Στη συνέχεια, βρέθηκε ότι τα αντισώματα αυτά προϋπάρχουν της κλινικής εκδήλωσης του ΣΔ 1 (Ziegler AG και συν., 1989) και σχετίζονται αρνητικά με την ηλικία του ασθενούς κατά την έναρξη της νόσου (Yu L και συν., 2007). Το γενετικό υπόστρωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, με τα γονίδια DR4 (Pugliese A και συν., 1994) και DQ8 (Achenbach P, Koczwara K και συν., 2004) να σχετίζονται με υψηλότερους τίτλους IAA αυτοαντισωμάτων. Τα IAA φαίνεται ότι είναι, χρονολογικά, τα πρώτα αυτοαντισώματα που θετικοποιούνται στα παιδιά που εκδηλώνουν ΣΔ 1 (Yu L και συν., 2000, Hummel M και συν., 2004, Achenbach P, Koczwara K και συν., 2004), πριν την κλινική εκδήλωση του διαβήτη, γι'αυτό το λόγο, ενδεχομένως, ανιχνεύονται

με μικρότερη σχετικά συχνότητα κατά τη διάγνωση της νόσου, σε περίπου 36-49% ασθενών (Al Alwan I και συν., 2012, Decochez K και συν., 2000).

Το ένζυμο αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος (GAD-glutamic acid decarboxylase) καταλύει την αντίδραση σχηματισμού του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), ενός ανασταλτικού νευρομεταβιβαστή. Υπάρχουν δύο ισότυποι του ενζύμου το GAD₆₅ και το GAD₆₇, που κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια (Erlander MG και συν., 1991). Στον πίνακα 4 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των δύο ισοτύπων (Jun HS και συν., 2002). Το ένζυμο GAD εκφράζεται στα νησίδια του παγκρέατος, όχι μόνο στα β αλλά και στα α και δ κύτταρα, στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, στους νεφρούς, το ήπαρ, το στομάχο, τους όρχεις, τις ωοθήκες, και το θύμο αδέν (Erdo SL και συν., 1990, Tillakaratne N και συν., 1992, Faulkner-Jones BE και συν., 1993, Petersen JS και συν., 1993, Taplin CE και συν., 2008, Baekkeskov S και συν., 1990, Clare-Salzler MJ και συν., 1992). Υπάρχει διαφορά στην έκφραση των δύο ισοτύπων του ενζύμου μεταξύ των ειδών. Τα νησίδια του παγκρέατος του ανθρώπου διαφέρουν από εκείνα των αρουραίων, καθώς εκφράζουν μόνο το GAD₆₅, το οποίο συμβαδίζει με τον εξέχοντα ρόλο των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με την καταστροφή των β-κυττάρων στον άνθρωπο (Hagopian W και συν., 1993). Η κύρια αντιγονική περιοχή για τον άνθρωπο εντοπίζεται στο μέσο και καρβοξυτελικό άκρο του GAD₆₅ (Hagopian W και συν., 1993, Velloso LA και συν., 1993, Richter W και συν., 1993). Ο ρόλος του GAD₆₇ είναι λιγότερο γνωστός. Τα αυτοαντισώματα έναντι του GAD₆₇ (GAD₆₇A) σπάνια υπάρχουν απουσία των αυτοαντισωμάτων έναντι του GAD₆₅ (GAD₆₅A) (Kaufman DL και συν., 1992, Seissler J και συν., 1993, Hagopian W και συν., 1993). Έχει αναφερθεί, εντούτοις, η περίπτωση δύο ασθενών με ΣΔ 1 και διαβητική νευροπάθεια, που αναγνώριζαν μόνο το GAD₆₇ (Kaufman DL και συν., 1992). Αντίθετα, άλλοι ερευνητές (Kim J και συν., 1993) δεν έχουν βρει ορό ασθενούς με διαβήτη που να αναγνωρίζει εκλεκτικά το GAD₆₇. Παρόλα αυτά περιέγραψαν περιπτώσεις όπου ο ορός εμφάνιζε διασταυρούμενη αντίδραση με το GAD₆₇, πράγμα αναμενόμενο, λόγω του μεγάλου βαθμού ομολογίας μεταξύ των δύο ισοτύπων. Δεν υπάρχει λοιπόν ένδειξη, μέχρι σήμερα, για ανεξάρτητο ρόλο των GAD₆₇ ως στόχο των αυτοαντισωμάτων στο ΣΔ 1. Θα αναφερόμαστε λοιπόν στο εξής στα GADA, υπονοώντας (κυρίως) τον ισότυπό τους GAD₆₅A.

Πίνακας 4. Βιοχημικά και μοριακά χαρακτηριστικά των ενζύμων GAD₆₅ και GAD₆₇ (Jun 2002).

| Χαρακτηριστικά | GAD ₆₅ | GAD ₆₇ |
|------------------------|---|-----------------------------|
| Μοριακό Βάρος | 654000 D (585 αμινοξέα) | 666.000 D (594 αμινοξέα) |
| Ομολογία αλληλουχίας | | 65% με το GAD65 |
| Χρωμοσωματική Εντόπιση | 10p11.23 | 2q31 |
| Περιοχή Έκφρασης | Κυρίως β κύτταρα παγκρέατος | Κυρίως εγκέφαλος |
| Ενδοκυττάρια Εντόπιση | Αγκυροβολημένο στη μεμβράνη(μεταμεταφραστική τροποποίηση) | Κυτταρόπλασμα |

Τα GADA προσδιορίστηκαν πρώτα σε ασθενείς με μία σπάνια νευρολογική διαταραχή, το σύνδρομο του «δύσκαμπτου ανθρώπου» (SMS-stiff man syndrome) (Yu L και συν., 2007). Πρόκειται για μία αυτοάνοση νόσο με χαρακτηριστική μυϊκή ακαμψία, σπασμούς και υπεραισθησία, η οποία συχνά συνοδεύεται από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο ΣΔ 1 (Raju R και συν., 2005). Ένας πιθανός παθογενετικός ρόλος του υψηλού τίτλου των GADA στο σύνδρομο αυτό, είναι η αναστολή σχηματισμού του GABA, πράγμα που δεν παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΔ 1 (Bjork E και συν., 1994). Το ένζυμο GAD περιγράφηκε ως αντιγόνο των νησιδίων του παγκρέατος στο ΣΔ 1 το 1990 (Baekkeskov S και συν., 1990). Έχει αναγνωριστεί ως στόχος κυτταρικών και χυμικών ανοσολογικών αποκρίσεων (Baekkeskov S και συν., 1987, Atkinson MA και συν., 1992) και παρουσιάζει ομολογία στην αλληλουχία με πρωτεΐνη του ιού Coxsaكية B4 (Kaufman DL και συν., 1992), ο οποίος έχει ενοχοποιηθεί ως διεγερτικός παράγοντας που πυροδοτεί την αυτοάνοση διεργασία στην ανάπτυξη ΣΔ 1 (Yoon JW και συν., 1979, King ML και συν., 1983). Επίσης, έχει αναφερθεί ότι T- λεμφοκύτταρα ειδικά για το ένζυμο GAD, προερχόμενα από ορό ασθενών με ΣΔ 1, παρουσίαζαν διασταυρούμενη αντίδραση με τον ιό της ερυθράς (Ou D και συν., 2000) και τον κυτταρομεγαλοϊό (Hiemstra HS και συν., 2001) με το μηχανισμό του μοριακού μιμητισμού (molecular mimicry). Οι παρατηρήσεις αυτές μπορεί να δηλώνουν την εμπλοκή των παραπάνω ιών στην παθογένεια του ΣΔ 1 (Jun

HS και συν., 2002). Τα GADA ανευρίσκονται σε 60-90% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ 1 (*Grubin CE και συν., 1994, Baekkeskov S και συν., 1987, Christie M και συν., 1988, Vandewalle CL και συν., 1995, Falorni A και συν., 1995, Bonifacio EI και συν., 1995*) και επίσης μειώνονται με την πάροδο του χρόνου, σε μικρότερο, όμως, βαθμό από τα ICA, με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται σε περίπου 54% των ασθενών με ΣΔ 1 και διάρκεια νόσου μεγαλύτερη των δέκα ετών (*Rowley MJ και συν., 1992, Tuomi T και συν., 1993*). Η παρουσία των GADA κατά τη διάγνωση του διαβήτη φαίνεται να εξαρτάται από το φύλο και την ηλικία του ασθενούς (*Falorni A και συν., 1995*), με τα κορίτσια και τα παιδιά που διαγιγνώσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία να έχουν συχνότερα θετικά αυτοαντισώματα. Τα GADA ανευρίσκονται επίσης σε 6-10% των ασθενών με ΣΔ 2 (*Khan MW και συν., 2011*) και 1-2% του υγιούς πληθυσμού, χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔ 1 (*Petersen J και συν., 1994, Aanstoot HJ και συν., 1994, Grubin CE και συν., 1994, Christie MR και συν., 1988, Falorni A και συν., 1995*). Έχει, λοιπόν, υποθεθεί ότι το αντίσωμα που προσδένει το GAD στις παραπάνω κατηγορίες διαφέρει στην ειδικότητα των υποδοχέων του, οπότε και στην ανοσογονικότητά του (*Khan MW και συν., 2011*).

Το αντιγόνο των νησιδίων του παγκρέατος IA-2 (islet antigen-2) ή αλλιώς ICA512 (islet cell antigen 512), είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών της φωσφατάση της τυροσίνης. Το συγκεκριμένο αντιγόνο απαντάται στα εκκριτικά κυστίδια της ινσουλίνης στα β-κύτταρα του παγκρέατος, αλλά και σε άλλα νευροενδοκρινή όργανα (*Harashima S και συν., 2005, Mziaut H και συν., 2008*). Η ακριβής λειτουργία του IA-2 στη φυσιολογία των β-κυττάρων παραμένει ασαφής. Φαίνεται ότι εμπλέκεται σε πολλές διεργασίες που σχετίζονται με την έκκριση ινσουλίνης, όπως η ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των β-κυττάρων, η ρύθμιση της εξωκύττωσης της ινσουλίνης και η αλληλεπίδραση με πλήθος κυτταρικών πρωτεϊνών για τη δέσμευση των κυστιδίων που περιέχουν ινσουλίνη στον κυτταροσκελετό των β-κυττάρων, δηλαδή στο δίκτυο ινιδίων που χρησιμεύει στη στήριξή τους, (*Mziaut H και συν., 2006, Trajkovski M και συν., 2008*). Αυτά τα συμπεράσματα βασίζονται, εν μέρει, σε μελέτες που δείχνουν ότι η υπερέκφραση IA-2 έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση στην έκκριση ινσουλίνης (*Morran MP και συν., 2010*). Μελέτες, επίσης, έδειξαν ότι ποντίκια που δεν εκφράζουν το IA-2 και το IA-2β, της ίδιας οικογένειας, έχουν διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και μειωμένα κυστίδια ινσουλίνης (*Henquin JC και συν., 2008*). Τα αυτοαντισώματα για την πρωτεΐνη IA-2, IA-2A, αντιδρούν με το ενδοκυττάριο τμήμα της πρωτεΐνης (*Zhang L*

και συν., 2011). Έχει αναφερθεί ότι ο ορός ασθενών με ΣΔ 1 αναγνωρίζει τα αμινοξέα 771-979 του καρβοξυτελικού άκρου ή το αμινοτελικό άκρο της ενδοκυττάριας περιοχής της πρωτεΐνης (Leslie RD και συν., 1999, Morran MP και συν., 2010). Πρόσφατα έχει αναφερθεί και ύπαρξη αυτοαντισωμάτων που αναγνωρίζουν το εξωκυττάριο τμήμα της IA-2 και σχετίζονται με ταχύτερη εξέλιξη του ΣΔ 1 (Morran MP και συν., 2010). Τα IA-2A ανιχνεύονται σε 62-79% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ 1 (Hawa M και συν., 1997, Savola K και συν., 1998, Bonifacio EI και συν., 1995, Zanone MM, Catalfamo E και συν., 2003) και ο τίτλος τους μειώνεται με το χρόνο με αντίστοιχο ρυθμό με τα GADA. Η παρουσία τους στον ορό των ασθενών με ΣΔ 1 δε σχετίζεται με το φύλο (Hawa M και συν., 1997, Wilmot-Roussel H και συν., 2013), αλλά με την ηλικία του ασθενή κατά τη διάγνωση της νόσου, με τους μικρότερους ασθενείς να εμφανίζουν συχνότερα IA-2A (Hawa M και συν., 1997, Wilmot-Roussel H και συν., 2013). Η παρουσία τους σε υγιή πληθυσμό δεν ξεπερνά το 3-4% (Hawa M και συν., 1997, Zhang L και συν., 2011).

Ένα σχετικά πρόσφατα ανακαλυφθέν αντιγόνο των νησιδίων του παγκρέατος είναι ο μεταφορέας εκροής ψευδαργύρου (Zn) από τα νησίδια του παγκρέατος (ZnT8) (Wenzlau JM και συν., 2007). Εκφράζεται ειδικά στα β-κύτταρα και σχετίζεται με την έκκριση ινσουλίνης. Ειδικότερα, μεταφέρει το κατιόν του Zn από το κυτταρόπλασμα εντός του εκκριτικού κυστιδίου της ινσουλίνης, όπου ο Zn συνδέεται με το μόριο της ινσουλίνης σχηματίζοντας κρυστάλλους (Zhang L και συν., 2011). Τα αυτοαντισώματα έναντι του ZnT8, ZnT8A ανιχνεύονται σε 60-80% των ασθενών με ΣΔ 1 κατά την έναρξη της νόσου, σε <3% των ασθενών με ΣΔ 2 και <2% του υγιούς πληθυσμού (Wenzlau JM και συν., 2007). Η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου μέτρησής τους έχει αναπτυχθεί καλά και προσεγγίζει εκείνη των GADA (Wenzlau JM και συν., 2007). Εντούτοις, έχει αναφερθεί ότι τα ZnT8A μειώνονται ραγδαία με την πάροδο του χρόνου, με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται σε μόλις 1,8% των ασθενών με μακρά διάρκεια νόσου (Wenzlau JM και συν., 2010).

Έχει βρεθεί ότι τα αυτοαντισώματα GADA, IA-2A, IAA ZnT8 αν αναζητηθούν στον ορό των ασθενών κατά τη διάγνωση της νόσου, περίπου 70% αυτών θα έχουν τουλάχιστον τρία θετικά αυτοαντισώματα, λιγότερο από 10% θα έχουν μόνο ένα θετικό αντίσωμα και μόνο 2-4% των ασθενών θα είναι αρνητικοί και για τα τέσσερα (Bingley PJ, 2010).

Επιπρόσθετα, έχουν προσδιοριστεί και συνεχίζουν να ανακαλύπτονται διαρκώς νέα αυτοαντιγόνα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος που σχετίζονται με το ΣΔ 1

(*Taplin CE και συν., 2008*). Κάποια από αυτά είναι τα αντισώματα έναντι γλυκολιπιδίων (*Yu L και συν., 2007, Dotta F και συν., 1995*) καθώς και μη ειδικών πρωτεϊνών των νησιδίων με μοριακό βάρος περίπου 38kD (Imogen38) (*Arden SD και συν., 1996*). Έχουν περιγραφεί, επίσης, αντισώματα έναντι του μορίου ICA69, το οποίο είναι ειδικό για το πάγκρεας στον αρουραίο αλλά όχι στον άνθρωπο, χωρίς όμως να έχει αναπτυχθεί ακόμα αξιόπιστη τεχνική για τον ποσοτικό προσδιορισμό τους (*Taplin CE και συν., 2008, Li L και συν., 1994*). Τα αυτοαντισώματα έναντι του μορίου ICA12, που αποτελεί το μεταγραφικό παράγοντα της πρωτεΐνης SOX13 ανιχνεύονται σε μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών με ΣΔ 1 κατά τη διάγνωση της νόσου (*Yu L και συν., 2007*). Η καρβοξυπεπτιδάση Η ανακαλύφθηκε στον ορό προδιαβητικών ασθενών, και παρότι δεν είναι ειδική για το πάγκρεας, υπάρχει σε αφθονία στα νησίδια (*Yu L και συν., 2007*). Το αντιγόνο IA-2β ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών της φωσφατάσης της τυροσίνης και εκφράζεται στα νησίδια και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Έχει μικρότερο μοριακό βάρος από το IA-2 και φαίνεται να αποτελεί σημαντικό αντιγόνο στο ΣΔ 1 (*Hawa M και συν., 1997*). Επιπρόσθετα, αρκετά άλλα αντιγόνα έχουν μερικώς περιγραφεί, όπως η νεφρίνη και η φιλτρίνη, οι οποίες εκφράζονται στο νεφρό και τα νησίδια, η οστεοποντίνη, η πρωτεΐνη θερμικού σοκ 65 και το μόριο CD38. Οι έρευνες συνεχίζονται όσον αφορά τη χρησιμότητα της ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων έναντι των παραπάνω αντιγόνων.

3.3 ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΔ 1

Η ανάπτυξη πολλαπλών αυτοαντισωμάτων έναντι των νησιδίων του παγκρέατος, αποτελεί κομβικό σημείο στην παθογένεια του ΣΔ 1 και χρησιμεύει ως πρώιμος δείκτης για την μελλοντική ανάπτυξη της νόσου. Προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες, όπως η Αμερικανική DAISY (*Wenzlau JM και συν., 2007*), η Γερμανική BabyDIAB (*Ziegler AG, Hummel M και συν., 1999*) και η Φιλανδική DIPP (*Nejentsev S και συν., 1999, Kimpimaki T και συν., 2002*), έχουν δείξει ότι τα αυτοαντισώματα αναπτύσσονται μήνες ή και έτη πριν τη διάγνωση του ΣΔ 1, και μάλιστα συνδυασμοί αυτοαντισωμάτων μπορεί να ανιχνευτούν εντός των πρώτων τριών ετών της ζωής, σε άτομα που θα εκδηλώσουν μετέπειτα διαβήτη (*Achenbach P και συν., 2005*). Η παρουσία ενός μόνο θετικού αυτοαντισώματος στον ορό σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ 1 (<5%), ενώ η προσθήκη και άλλων θετικών

αυτοαντισωμάτων αυξάνει την πιθανότητα, ανάλογα με τον αριθμό των προστιθέμενων αντισωμάτων (Bingley PJ, 2010).

Δεν έχει αποσαφηνιστεί, εάν τα άτομα με ένα μόνο θετικό αυτοαντίσωμα εκδηλώνουν πράγματι αυτοανοσία έναντι των νησιδίων ή αν πρόκειται για κάποια διασταυρούμενη αντίδραση κάποιου υπάρχοντος αντισώματος με αντιγόνο των νησιδίων. Στο γενικό πληθυσμό, ποσοστό 4% εμφανίζει ένα μόνο θετικό αυτοαντίσωμα έναντι των νησιδίων, ενώ <0,3% δύο ή περισσότερα αυτοαντισώματα (Zhang L και συν., 2011).

Τα παραδοσιακά ICA τείνουν να αντικατασταθούν λόγω τεχνικών περιορισμών από τα νεότερα GADA, IA-2A και IAA, τα οποία είναι πλέον οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι προγνωστικοί δείκτες για την εμφάνιση ΣΔ 1 (Bingley PJ, 2010). Στη φαρέτρα των ερευνητών έχουν προστεθεί και τα ακόμη νεότερα αυτοαντισώματα έναντι των ZnT8 και IA-2β, των οποίων η σχέση με την ανάπτυξη ΣΔ 1 έχει ομόφωνα επιβεβαιωθεί παγκοσμίως (Bingley PJ και συν., 2003, Törn C και συν., 2008). Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη πρόληψης, την ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial), ελέγχθηκαν πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΣΔ 1. Βρέθηκε ότι η ύπαρξη μεμονωμένων θετικών ICA σχετιζόταν με κίνδυνο 2,2% για ανάπτυξη ΣΔ 1 εντός πέντε ετών, ενώ η πρόσθεση ενός, δύο ή τριών ακόμη αυτοαντισωμάτων (εκ των GADA, IA-2A και IAA), αύξησε τον κίνδυνο σε 17%, 39% και 70% αντίστοιχα (Bingley PJ και συν., 2006). Η ανεύρεση πολλαπλών αυτοαντισωμάτων δεν έχει μόνο μεγάλη ειδικότητα, αλλά και αυξημένη ευαισθησία, καθώς στην εν λόγω μελέτη, 91% των συμμετεχόντων που ανέπτυξαν τελικά ΣΔ 1 είχαν τουλάχιστον δύο ακόμη θετικά αυτοαντισώματα επιπρόσθετα στα ICA. Τα ποσοστά είναι παρόμοια μεταξύ των μελετών, ανεξαρτήτως των αυτοαντισωμάτων που ελέγχονται, παρότι η χρήση των GADA, IA-2A και IAA, αντί των ICA, σχετίζονται με αυξημένη προγνωστική αξία κατά την ανεύρεση ενός μεμονωμένου αυτοαντισώματος (Verge CF και συν., 1996, Christie MR και συν., 1997). Η προσθήκη του πρόσφατα περιγραφέντος ZnT8A, αποτελεί έναν επιπλέον χρήσιμο δείκτη, με αντίστοιχη προγνωστική αξία με τους προαναφερθέντες, όταν ανιχνευθεί σε άτομα που έχουν ήδη ένα θετικό αυτοαντίσωμα (Wenzlau JM και συν., 2007, Achenbach P και συν., 2009). Λόγω της μεγάλης ευαισθησίας που αγγίζει το 97%, αλλά και της ευκολίας και χαμηλού σχετικά κόστους στη μέτρηση, έχει προταθεί ο αρχικός έλεγχος των GADA και IA-2A, ακολουθούμενος από τη μέτρηση των ICA και IAA για την πρόβλεψη εκδήλωσης ΣΔ 1 (Pastore MR και συν., 1998). Εντούτοις,

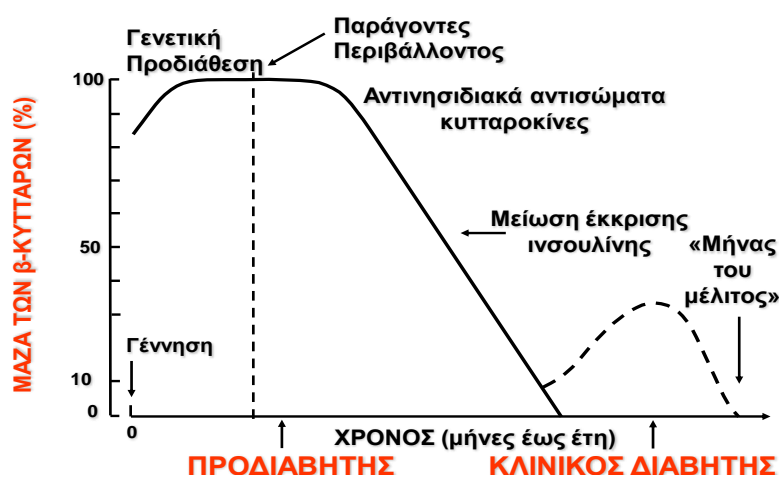
άλλοι συγγραφείς συστήνουν ο έλεγχος να ξεκινά με τα ICA (*Bingley PJ και συν., 2006*).

Πρέπει, επίσης, να επισημανθεί η ανάγκη για μακροχρόνια παρακολούθηση των συμμετεχόντων στις προοπτικές μελέτες, ώστε να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η αξία των αυτοαντισωμάτων, ως προγνωστικών δεικτών ανάπτυξης ΣΔ 1. Έχει αναφερθεί έναρξη ΣΔ 1 ακόμη και 25 έτη μετά την αρχική ανίχνευση ICA (*Bingley PJ., 2010*). Μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης ατόμων με πολλαπλά αυτοαντισώματα έναντι των νησιδίων, έχουν δείξει ότι ενδεχομένως όλοι θα αναπτύξουν τελικά διαβήτη κάποια στιγμή στη ζωή τους (*Gardner SG και συν., 1999*). Τα συμπεράσματα αυτά μένει να επιβεβαιωθούν από μελέτες που θα παρακολουθήσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων που εκδηλώνουν πολλαπλή αυτοανοσία έναντι των νησιδίων.

Στα πλαίσια της έρευνας, ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών των αυτοαντισωμάτων, όπως η ειδικότητα για τους υποδοχείς τους, ο τίτλος και ο ισότυπος, μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στον υπολογισμό της πιθανότητας για ανάπτυξη ΣΔ 1 (*Achenbach P, Warncke K και συν., 2004*). Συγκεκριμένος επίτοπος των IA-2A σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ 1, ενώ η ύπαρξη IgE έναντι του αντιγόνου IA-2, φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο (*Hahl J και συν., 2003*). Ομοίως, η συγγένεια των IAA με των υποδοχέα τους έχει αποδειχθεί σημαντική για την πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη (*Achenbach P, Koczwara K και συν., 2004*). Μια άλλη μεγάλη προοπτική μελέτη έδειξε ότι ο τίτλος των ανιχνευθέντων αυτοαντισωμάτων επηρέαζε τη μετέπειτα επίπτωση του ΣΔ 1, με τα άτομα με αυξημένους τίτλους να εκδηλώνουν συχνότερα διαβήτη (*Siljander HT και συν., 2009*).

Αν και οι περισσότερες έρευνες για την πρόβλεψη ανάπτυξης ΣΔ 1 έχουν γίνει σε συγγενείς ασθενών ή σε άτομα με HLA γονότυπους αυξημένου κινδύνου, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η στρατηγική ανίχνευσης πολλαπλών αντινησιδιακών αυτοαντισωμάτων είναι αποτελεσματική και στο γενικό πληθυσμό (*Siljander HT και συν., 2009, LaGasse JM και συν., 2002, Strebelow M και συν., 1999*). Ο κίνδυνος που αποδίδεται για την εκδήλωση νόσου, φτάνει το 70% εντός μίας δεκαετίας για τα άτομα με τους συνδυασμούς του μέγιστου κινδύνου, υπερβαίνοντας τις εκτιμήσεις που βασίζονται στο γονότυπο, και ανιχνεύοντας ταυτόχρονα πολλές περισσότερες περιπτώσεις μελλοντικών ασθενών.

Συμπερασματικά, η έρευνα έχει φτάσει στο σημείο που ο έλεγχος για την παρουσία αυτοαντισωμάτων μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα εκδήλωσης ΣΔ 1 ή και ενδεχομένως να παρέμβει στο στάδιο αυτό με αναστολή της παραγωγής αντισωμάτων (πρωτογενής παρέμβαση στο στάδιο του προδιαβήτη) (διάγραμμα 4). Προκύπτει, εύλογα το ερώτημα, εάν υπάρχει τέτοια ένδειξη, δεδομένου ότι δεν έχει ακόμα ανακαλυφθεί τρόπος πρόληψης της νόσου, παρότι κάποιες παρεμβάσεις φαίνεται να βοηθούν στην παράταση διατήρησης της υπολειπόμενης παγκρεατικής λειτουργίας μετά τη διάγνωση (Keymeulen B και συν., 2005, Herold KC και συν., 2002, Ludvigsson J και συν., 2008) (δευτερογενής παρέμβαση κατά τη διάρκεια της περιόδου του «μέλιτος» μετά τη διάγνωση του ΣΔ1).



Διάγραμμα 4. Φυσική εξέλιξη του ΣΔ 1

Παρά τα πολλά υποσχόμενα συμπεράσματα πιλοτικών μελετών, μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν ουσίες όπως η νικοτιναμίδη, η ινσουλίνη παρεντερικά ή από του στόματος ή το ρινικό εκκνέφωμα αυτής, που χορηγήθηκαν στο στάδιο του προδιαβήτη και στόχευαν στην πρωτογενή παρέμβαση, απέτυχαν να αποδείξουν ότι κάποια παρέμβαση μπορεί να μειώσει το συνολικό κίνδυνο για κλινική εκδήλωση του ΣΔ 1 (Siljander HT και συν., 2009, Gale EA και συν., 2004, Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group, 2002, Skyler JS και συν., 2005, Lampeter EF και συν., 1998). Επίσης ανοσοκατασταλτικές ουσίες, όπως η ιντερφερόνη-tau (Sobel DO και συν., 2008), που ανήκει στις ιντρφερόνες

τύπου 1, χορηγήθηκαν σε μη παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια (NOD mice), και βρέθηκε ότι περιορίζουν την εξέλιξη της αυτοάνοσης διαδικασίας, αλλά είναι αρκετά τοξικές. Πρόσφατα πειραματικές μελέτες σε NOD ποντίκια χρησιμοποίησαν την καθεψίνη L (*Yamada A και συν., 2010*) για να αναστείλουν την εξέλιξη της αυτοάνοσης διαδικασίας μέσω καταστολής των CD8(+) T λεμφοκυττάρων, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σημειώτεον ότι, σε αντίθεση με το ΣΔ 2, καμία μεταβολή στον τρόπο ζωής δε φαίνεται να επηρεάζει τη φυσική εξέλιξη του ΣΔ 1. Γενικά λοιπόν, ο μαζικός έλεγχος του υγιούς πληθυσμού ως προς την παρουσία των προαναφερθέντων αυτοαντισωμάτων μπορεί να προκαλέσει άγχος (*Bennett Johnson S και συν., 1995*) και αδικαιολόγητη έκθεση σε ουσίες αμφίβολης αποτελεσματικότητας. Οσον αφορά στη δευτερογενή παρέμβαση, οι Ludvigsson J και συν (*Ludvigsson J, 2010*) παρασκεύασαν το «εμβόλιο του διαβήτη», δηλαδή μία ανοσοθεραπεία που χορηγείται μετά τη διάγνωση του ΣΔ1 και στοχεύει στη διατήρηση του 10-15% των β-κυττάρων που είναι παρόντα κατά τη διάγνωση του ΣΔ 1, τα οποία προοδευτικά αποπίπτουν κατά τη διάρκεια των επόμενων 2-3 ετών (διάγραμμα 4). Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές φάσης II και III, όσον αφορά τη διατήρηση της υπολειπόμενης παγκρεατικής λειτουργίας σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1 πρόσφατης έναρξης, μετά από δύο δόσεις του εμβολίου (*Ludvigsson J και συν., 2014*).

Συνοψίζοντας, οι επίσημοι παγκόσμιοι φορείς έχουν εκδώσει σαφείς οδηγίες όσον αφορά τη δυνατότητα «πρόβλεψης» του ΣΔ 1: ενδείκνυται ο γενετικός και ανοσολογικός έλεγχος ατόμων αυξημένου κινδύνου στα πλαίσια της έρευνας, ενώ δεν υπάρχει προς το παρόν σύσταση για έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων χαμηλού κινδύνου (*Bingley PJ και συν., 2001, American Diabetes Association, 2009*).

3.4) Η ΣΥΝΟΔΟΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ 1

Οι ασθενείς με ΣΔ 1 έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη συνοδών αυτοάνοσων νοσημάτων. Μάλιστα φαίνεται ότι στους ασθενείς με επιμέμοντα θετικά αυτοαντισώματα έναντι των β-κυττάρων, ο κίνδυνος για εκδήλωση ορισμένων μορφών συνοδού αυτοανοσίας είναι ακόμη μεγαλύτερος. Η συνύπαρξη ΣΔ 1 κι ενός τουλάχιστον επιπλέον αυτοάνοσου νοσήματος, συγκαταλέγεται, εξ'ορισμού, στο αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο τύπου II (APS II-autoimmune polyendocrine syndrome type II). Στην πλειοψηφία των ασθενών, ο ΣΔ 1 προηγείται χρονικά της εκδήλωσης της δεύτερης αυτοάνοσης νόσου (*van den Driessche A και συν., 2009*).

Εκτιμάται ότι περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με ΣΔ 1 θα εμφανίσουν APS II (*Triolo TM και συν., 2011, Barker JM, 2006, Eisenbarth GS και συν., 2004, De Block CE και συν., 2001, Barker JM και συν., 2005, Landin-Olsson M και συν., 1992, Maclaren NK και συν., 1985, Betterle CI και συν., 1984*). Αναλυτικότερα, 15-30% των ασθενών με ΣΔ 1 θα εκδηλώσουν κάποια στιγμή στη ζωή τους αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια (νόσο του Grave's ή θυρεοειδίτιδα Hashimoto), 5-10% γαστρική αυτοάνοση νόσο (αυτοάνοση γαστρίτιδα ή/και κακοήγη αναιμία), 1-9% κοιλιοκάκη, 2-10% λεύκη και 0,5% αυτοάνοση επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσο του Addison) (*Barker JM, 2006, Eisenbarth GS και συν., 2004, De Block CE και συν., 2001, Barker JM και συν., 2005, Landin-Olsson M και συν., 1992, Maclaren NK και συν., 1985, Betterle CI και συν., 1984*).

Η συχνότερη συνυπάρχουσα αυτοανοσία στους ασθενείς με ΣΔ 1 είναι η θυρεοειδική (*Kakleas K και συν., 2009*), που εκδηλώνεται με τη μορφή αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας (v.Hashimoto) και πολύ σπανιότερα με τη μορφή θυρεοτοξίκωσης (νόσου Graves). Η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (aTPO) ή και της θυρεοσφαιρίνης (aTG). Η πιθανότητα για την ανάπτυξη των ανωτέρω αυτοαντισωμάτων είναι διπλάσια έως τετραπλάσια στους ασθενείς με ΣΔ 1 σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (*Kakleas K και συν., 2009*). Αναλυτικότερα, η συχνότητα ανεύρεσης θετικών αυτοαντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς αδένου στους ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 6,6% και 13,9% για το γενικό πληθυσμό (*Vanderpump MP και συν., 1995, Zamrazil V και συν., 1989, Doufas AG και συν., 1999*) και μεταξύ 20% και 40% για τους ασθενείς με ΣΔ 1 (*Maugendre D και συν., 2000, Rattarasarn C και συν., 2000*). Τα αντίστοιχα ποσοστά για τα παιδιά είναι 2,9-4,6% (*Loviselli A και συν., 2001, Kabelitz M και συν., 2003, Kakleas K και συν., 2009*) στο γενικό πληθυσμό και 10-23,4% σε εκείνα που πάσχουν από ΣΔ 1 (*Kordonouri O και συν., 2002, Prina Cerai LM και συν., 1994, Holl RW και συν., 1999, Sumnik Z, Cinek O και συν., 2006*). Να σημειωθεί ότι περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με θετικά αυτοαντισώματα έχουν υποκλινική θυρεοειδίτιδα, ενώ οι υπόλοιποι πρέπει να παρακολουθούνται για την πιθανότητα της μελλοντικής ανάπτυξης κλινικής θυρεοειδοπάθειας (*Kakleas K και συν., 2009, van den Driessche A και συν., 2009*). Επιπρόσθετα, τα αυτοαντισώματα έναντι του θυρεοειδούς δεν υπάρχουν συνήθως κατά την εκδήλωση του διαβήτη, αλλά αναπτύσσονται αργότερα στη διάρκειά του (*Kordonouri O και συν., 2002, Kordonouri O και συν., 2005*). Για το

λόγο αυτό συνιστάται ορολογικός έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη διάγνωση του διαβήτη και στη συνέχεια ετησίως, εφόσον τα aTPO και aTg είναι αρνητικά, και ανά εξάμηνο αν υπάρχουν θετικά αυτοαντισώματα (*Van den Driessche A και συν., 2009*). Τα αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH, τα οποία σχετίζονται με τη νόσο του Graves, αναζητούνται μόνο επί χαμηλών επιπέδων TSH στον ορό (*Van den Driessche A και συν., 2009*). Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη αυτοανοσίας έναντι του θυρεοειδούς αδένου στο γενικό πληθυσμό είναι η κληρονομικότητα, η ηλικία, το θήλυ φύλο (κορίτσια/αγόρια:3/1), η εφηβεία, η χρήση οιστρογόνων, η εγκυμοσύνη (*Kaloumenou L και συν., 2007, Strieder TG και συν., 2008*) και η πλούσια σε ιώδιο διαίτα (*Rose NR και συν., 1999, Zois C και συν., 2003*). Όσον αφορά τους ασθενείς με ΣΔ 1, επιπλέον παράγοντες κινδύνου για αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια είναι η ηλικία διάγνωσης του ΣΔ 1 (*De Block CE και συν., 2001, Kordonouri O και συν., 2002*) η διάρκεια του διαβήτη (*De Block CE και συν., 2001, Barker JM και συν., 2005, Kordonouri O και συν., 2005, Kakleas K και συν., 2009*), η οποία μπορεί, εν μέρει, να αντανακλά και το ρόλο της ηλικίας του ασθενούς, καθώς και η παρουσία θετικών GADA (*De Block CE και συν., 2001, Barona H και συν., 2004, Kakleas K και συν., 2009*). Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με θετικά GADA έχουν διπλάσια πιθανότητα για ανάπτυξη αυτοανοσίας έναντι του θυρεοειδούς αδένου σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ 1 και αρνητικά GADA (*De Block CE και συν., 2001*).

Η παραμονή των GADA (*Karavanaki K και συν., 2009*) και των ICA (*De Block CE και συν., 2001, Maclaren NK και συν., 1985, Betterle C και συν., 1984*) σε ασθενείς με ΣΔ 1, αλλά και η ανίχνευση θετικών aTPO αντισωμάτων (*Karavanaki K και συν., 2009*), έχουν επίσης συσχετιστεί με την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του παγκρέατος (PCA-parietal cell antibodies). Η παρουσία των PCA σχετίζεται συνήθως με την ανάπτυξη αυτοάνοσης γαστρίτιδας, η οποία προβάλλει κλινικά αρχικά με σιδηροπενική αναιμία και υπερτροφική γαστρίτιδα, αργότερα ως ατροφική γαστρίτιδα ή και κακοήγη αναιμία λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ (*Karavanaki K και συν., 2009*), ενώ στην ενήλικη ζωή πιθανώς να εμφανιστούν κακοήθεις όγκοι του στομάχου (γαστρικό αδενοκαρκίνωμα) (*Van den Driessche A και συν., 2009*). Η παρουσία θετικών PCA στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό είναι σπάνια (0,3%) (*Landin-Olsson M και συν., 1989*), ενώ στα παιδιά με ΣΔ 1 ανιχνεύονται σε ποσοστό 4-12% (*De Block CE και συν., 2001, Karavanaki K και συν., 2009*). Στους ενήλικες με ΣΔ 1 η επίπτωση είναι ακόμα μεγαλύτερη (15-

25%) (Van den Driessche A και συν., 2009, Landin-Olsson M και συν., 1989), καθώς η γαστρική αυτοανοσία εκδηλώνεται συνήθως κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής (Karavanaki K και συν., 2009). Η συσχέτιση των GADA με την ανάπτυξη θυρεοειδικής και γαστρικής αυτοανοσίας (δηλαδή θυρεογαστρικής αυτοανοσίας) φαίνεται να ερμηνεύεται από την έκφραση του αντιγόνου GAD, όχι μόνο στο πάγκρεας, αλλά και σε άλλα όργανα, όπως ο θυρεοειδής αδένας και ο στομάχος (Gebauer H και συν., 1981, Tsai LH και συν., 1987, Van den Driessche A και συν., 2009). Έτσι, η παραμονή των GADA μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης για τη μελλοντική ανάπτυξη αυτοανοσίας έναντι του θυρεοειδούς αδένος και του στομάχου (Kakleas K, Karavanaki K και συν., 2009). Έλεγχος για ύπαρξη PCA συνιστάται από κάποιους συγγραφείς κατά τη διάγνωση του διαβήτη, ετησίως για τα πρώτα τρία έτη, και στη συνέχεια ανά πενταετία (Van den Driessche A και συν., 2009). Γαστροσκόπηση και λήψη βιοψίας στομάχου ενδύκνεται τουλάχιστον μία φορά σε όσους έχουν θετικά PCA, αναιμία ή αυξημένα επίπεδα γαστρίνης στον ορό (De Block CE και συν., 2008). Καθώς η αυτοάνοση γαστρίτιδα και η κακοήθης αναιμία συνδέονται με καρκινώματα του στομάχου, απαιτείται τακτική παρακολούθηση και επανεκτίμηση των ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση γαστρικής αυτοανοσίας.

Η επίπτωση της κοιλιοκάκης στις Δυτικές χώρες εκτιμάται στο 0,5% του γενικού πληθυσμού (Collin P και συν., 2002, Green PH και συν., 2007) και στο 1-9% των ασθενών με ΣΔ 1 (De Block C και συν., 2001, Collin P και συν., 2002, Cronin CC και συν., 1997, Holmes GKT, 2001, Sategna-Guidetti C και συν., 1994, Saukonen T και συν., 1996, Kordonouri O και συν., 2000, Lampasona V και συν., 1999, Kakleas K, Karavanaki K και συν., 2010, Barera G και συν., 2002). Τα συμπτώματα της κοιλιοκάκης μπορεί να είναι αμβληγρά, περιλαμβάνοντας μη ειδικό κοιλιακό άλγος, διάρροιες, αλλά και μη ειδικά, όπως αίσθημα κόπωσης, ανορεξία, αδυναμία ανάπτυξης, αναιμία, ενώ πολλοί ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί (silent celiac disease). Οι συχνές υπογλυκαιμίες και η μείωση των αναγκών του ασθενή με ΣΔ 1 σε ινσουλίνη μπορεί να υποδηλώνουν κοιλιοκάκη (Cronin CC και συν., 1997, Iafusco D και συν., 1998). Η υποψία για τη διάγνωση τίθεται με την ανίχνευση υψηλού τίτλου αυτοαντισωμάτων έναντι της γλοιοανδίνης (AGA) η/και του ενδομυϊού (EMA) και, με μεγαλύτερη αξιοπιστία, έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTGA) (Dieterich W και συν., 1997). Η διάγνωση είναι ιστολογική και τίθεται με βιοψία λεπτού εντέρου. Η αντιμετώπιση γίνεται με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, η οποία, όταν ακολουθείται σωστά, οδηγεί σε αρνητικοποίηση των αυτοαντισωμάτων. Η μη εφαρμογή της

κατάλληλης διαίτας έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη λεμφώματος λεπτού εντέρου στην ενήλικη ζωή (Collin P και συν., 2002, Green PH και συν., 2007, Hoffenberg EJ και συν., 2004, Collin P και συν., 1996, Nuti R και συν., 2001). Όσον αφορά την επίδραση της διαίτας ελεύθερης γλουτένης στην ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου των ΣΔ 1 ασθενών, υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις στη βιβλιογραφία: κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν ότι βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο και μειώνει τα υπογλυκαιμικά επεισόδια (Iafusco D και συν., 1998, Andreelli F και συν., 1998), ενώ άλλοι δε βρίσκουν καμία επίδραση στη ρύθμιση του διαβήτη (Sategna-Guidetti C και συν., 1994, Kaukinen K, Salmi J, και συν., 1999). Οι υπάρχουσες οδηγίες της Αμερικάνικης Ένωσης Διαβήτη συστήνουν ορολογικό έλεγχο για αντισώματα κοιλιοκάκης κατά τη διάγνωση του ΣΔ 1 ή όποτε υπάρχουν σχετικά συμπτώματα (Silverstein J και συν., 2005). Ορισμένοι διαβητολόγοι, εντούτοις, ακολουθούν πρωτόκολλα συστηματικότερου ελέγχου, ιδίως τα πρώτα έτη μετά τη διάγνωση του διαβήτη (Sjoberg K και συν., 1998, Van den Driessche A και συν., 2009), λόγω της συσχέτισης της κοιλιοκάκης με τη μικρή ηλικία του ασθενούς και τη μικρή διάρκεια διαβήτη (Kakleas K, Karavanaki K και συν., 2010). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ISPAD (Kordonouri O και συν., 2014), συνιστάται ορολογικός έλεγχος των παιδιών με ΣΔ 1 κατά τη διάγνωση της νόσου και στη συνέχεια ανά 1-2 έτη. Συχνότερος έλεγχος συνιστάται είτε επί κλινικής υποψίας για ύπαρξη κοιλιοκάκης (συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως διάρροιες, κοιλιακό άλγος ή δυσπεψία, ανεπαρκή αύξηση ή αναιμία) ή όταν υπάρχει στο οικογενειακό περιβάλλον του ασθενούς συγγενής πρώτου βαθμού με διεγνωσμένη κοιλιοκάκη. Η συνύπαρξη ΣΔ 1 και κοιλιοκάκης μπορεί να ερμηνευτεί με τους κοινούς γενετικούς επιτόπους που μοιράζονται οι δύο νόσοι, όπως εκφράζονται από τις HLA περιοχές (Bilbao JR και συν., 2002, Lopez-Vazquez A και συν., 2002), καθώς και τη διαμεσολαβούμενη από τη γλουτένη αποκάλυψη (unmasking) πρωτεϊνών του ίδιου του οργανισμού, συμβάλλοντας έτσι στη μετατροπή πρωτεϊνών του ίδιου του οργανισμού σε αντιγονικά ερεθίσματα (Dahlquist GG και συν., 1990). Μέσω, επίσης, του μοριακού μιμητισμού, η γλοιανδίνη ή η ιστική τρανσγλουταμινάση ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία δίνουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με διάφορα αυτοαντιγόνα. Κατά τη διάρκεια, λοιπόν, της ενεργού καταστροφής των β-κυττάρων, η τρανσγλουταμινάση C, η οποία εκφράζεται στα νησίδια του παγκρέατος, μπορεί να αποτελεί αντιγονικό ερέθισμα (Kakleas K, Karavanaki K και συν., 2010). Επιπλέον, γενετικά καθορισμένες παραλλαγές σε παράγοντες που

Πίνακας 5. Επίπτωση συνύπαρξης αυτοάνοσων νοσημάτων και συχνότητα ανεύρεσης των σχετικών αυτοαντισωμάτων (*De Block CE και συν., 2001, τροποποιημένο*).

| Νόσος ή αντίσωμα | Γενικός πληθυσμός | ΣΔ 1 | Κοιλιοκάκη | Νόσος Addison | Θυρ. Hashimoto |
|--|--|------------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|
| ΣΔ 1 | 2-3% | | | 12-14% | 4% |
| ICA | 1-3% | 43-80% | | | |
| Κοιλιοκάκη | 0,5% | 1-9% | | 5% | 4% |
| tTGA | 0,5-1% | 8-12% | 99% | - | - |
| N.Addison | 1/10000(ενήλικες) 1/100000 (παιδιά) | 2-4% (ενήλικες) 0,5% (παιδιά) | | | |
| Αντιαδρενεργικά (21 υδροξυλάση) | 0-0,6% | 0,7-3% | | 83-90% | |
| Θυρεοειδίτιδα Hashimoto | 5-9% | 30% | 3-12% | 14-21% | |
| aTPO | 2-10% (ενήλικες) 1-4%(παιδιά) | 15-30%(ενήλικες) 5-22%(παιδιά) | 18% | 23-40% | |
| N.Grave's | 0,1-2% | 6-10% | | 10-20% | |
| Αυτοάνοση γαστρίτις | 2% | 5-10% | | | |
| PCA | 2,5-12% (ενήλικες) 0,3%(παιδιά) | 15-25% (ενήλικες) 4-12%(παιδιά) | | | |

εμπλέκονται στη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου, μπορεί να ενεργοποιούν την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων (*Dahlquist GG και συν., 1990, Kostraba JN, 1994, Gerstein HC και συν., 1994*). Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες έχουν συσχετίσει την ύπαρξη αυτοανοσίας έναντι του θυρεοειδούς στους ασθενείς με ΣΔ 1 με την ανάπτυξη κοιλιοκάκης, ενώ άλλοι δεν επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση (*Kakleas K, Karavanaki K και συν., 2010, Sumnik Z, Cinek O και συν., 2006, Li Voon Chong JS και συν., 2002, Kaukinen K, Collin P και συν., 1999*). Η ύπαρξη τριπλής αυτοανοσίας (ΣΔ1, θυρεοειδίτιδας και κοιλιοκάκης) μπορεί να ερμηνευτεί με την παρουσία κοινών γενετικών επιτόπων για τα 3 νοσήματα (*Ide A και συν., 2003, Sumnik Z, Drevinek P και συν., 2006*), αλλά και με τη θεωρία του «εύφορου εδάφους» (fertile field hypothesis). Κατά τη θεωρία αυτή περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητα «αυτό-ανοχής» σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, και να οδηγούν στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων (*Von Herrath MG και συν., 2003*). Έτσι, κάθε ασθενής με κάποιο αυτοάνοσο νόσημα έχει αυξημένη πιθανότητα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, να εκδηλώσει και άλλου τύπου αυτοανοσία (πίνακας 5).

Η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια ή νόσος του Addison, στην αυτοάνοση μορφή της, είναι μια σπάνια ενδοκρινοπάθεια με επίπτωση 88-91/1000000 των ενηλίκων (Betterle CI και συν., 2011) και 1/10000-1/100000 (Van den Driessche A και συν., 2009) των παιδιών στο γενικό πληθυσμό. Στους ασθενείς με ΣΔ 1, απαντάται συχνότερα. Η αναφερόμενη συχνότητα στα παιδιά είναι εξαιρετικά σπάνια 0-0,5% (Karavanaki K και συν., 2009, Van den Driessche A και συν., 2009), στους εφήβους και νέους ενήλικες 1-1,6% (De Block CE και συν., 2001, Barker JM και συν., 2005) και στους ενήλικες με ΣΔ 1 2-4% των ασθενών και συνήθως συσχετίζεται με θετικό οικογενειακό ιστορικό νόσου του Addison (Prazny M και συν., 2005, Yu L και συν., 1999). Η παρουσία αντιαδρενεργικών αντισωμάτων στον ορό, τα οποία σχετίζονται με εκδήλωση της νόσου του Addison, είναι συχνότερη σε ασθενείς με παραμένοντα θετικά ICA αυτοαντισώματα (De Block CE και συν., 2001, Maclaren NK και συν., 1985). Συνήθως η νόσος του Addison εκδηλώνεται πολλά έτη μετά τη διάγνωση του διαβήτη.

Τέλος, μία άλλη σπάνια αυτοάνοση διαταραχή η οποία απαντάται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με ΣΔ 1 είναι η λεύκη. Η επίπτωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό είναι 0,5%, ενώ στους ασθενείς με ΣΔ 1 η συχνότητα είναι δεκαπλάσια έως εικοσαπλάσια (Van den Driessche A και συν., 2009). Στο ήμισυ των περιπτώσεων η λεύκη εκδηλώνεται πριν την ενήλικη ζωή (Taïeb A και συν., 2009). Η επίπτωση της λεύκης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1, άλλωστε, έχει αναφερθεί ότι ανέρχεται σε περίπου 6% του πληθυσμού (Verrotti A, Chiarelli F, Amerio PL και συν., 1995). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν αυτοαντισώματα έναντι των μελανοκυττάρων (Taïeb 2009, Kemp 2001). Η νόσος συνδέεται επίσης και με την αυτοανοσία έναντι του θυρεοειδούς αδένος (van den Driessche 2009). Σε μία μελέτη 461 παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1, η ύπαρξη τριπλής αυτοανοσίας (ΣΔ 1, λεύκη, θυρεοειδίτιδα Hashimoto) ανερχόταν στο 0,2% του πληθυσμού (Ben-Skowronek I και συν., 2013)

3.5) ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Η μελέτη αναφοράς για τις επιπλοκές του ΣΔ 1, DCCT, έδειξε ότι η υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος, αλλά όχι ο μόνος παράγοντας που προκαλεί την ιστική βλάβη στο διαβήτη (Nathan DM, 1996). Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτοάνοσοι μηχανισμοί προάγουν την ανάπτυξη της διαβητικής νευροπάθειας. Έχουν παρατηρηθεί λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στα συμπαθητικά γάγγλια ασθενών με διαβητική νευροπάθεια (Duchen LW και συν., 1980), καθώς και ενδείξεις ενεργοποίησης

μηχανισμών κυτταρικής και χυμικής ανοσίας στην περιφέρεια (Gilbey SG και συν., 1986, Gilbey SG και συν., 1988). Παρόλα αυτά, το πιο ενδεικτικό γεγονός για τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας είναι η ανίχνευση ενός πλήθους αυτοαντισωμάτων έναντι των αυτόνομων και σωματοαισθητικών νευρώνων σε ασθενείς που εκδηλώνουν την εν λόγω επιπλοκή. Παραδείγματα τέτοιων αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια είναι τα αντισώματα έναντι φωσφολιπιδίων (phospholipid antibodies-PLAs) (Vinik A και συν., 1995), γλυκοσφιγγολιπιδίων (anti-ganglioside antibodies) (Lucchetta M και συν., 2010) καθώς και τα αντισώματα έναντι του μυελού των επινεφριδίων (antibodies to adrenal medulla), του πνευμονογαστρικού νεύρου (antibodies to vagus nerve) και των γαγγλίων του συμπαθητικού (antibodies to sympathetic ganglia) νευρικού συστήματος (Rabinowe SL και συν., 1990, Zanone MM και συν., 1993, Zanone MM, Favaro E και συν., 2003). Η δράση των ανωτέρω αυτοαντισωμάτων παραμένει αδιευκρίνιστη, καθώς δεν έχει αποσαφηνιστεί αν έχουν ενεργό ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας ή αντανακλούν δευτερογενώς τη νευρική βλάβη (Vinik A και συν., 1995, Zanone MM και συν., 1993). Υπάρχουν κάποια στοιχεία για την πιθανή νευροτοξική δράση των αυτοαντισωμάτων (Lockshin MD, 1993, Zanone MM, Favaro E και συν., 2003). Παρόλα αυτά φαίνεται ότι η νευρική βλάβη αποτελεί μία πολυπαραγοντική διαδικασία, η οποία ξεκινά αρχικά με διαφορετικούς μηχανισμούς, πιθανότατα αγγειακούς ή μεταβολικούς, και διαιωνίζεται μέσω της αυτοανοσίας, καθώς απελευθερώνονται τα αντιγόνα των καταστρεφόμενων νευρώνων (Zanone MM, Favaro E και συν., 2003).

Είναι γνωστό ότι το ένζυμο GAD εντοπίζεται εκτός από τα νησίδια του παγκρέατος, μεταξύ άλλων, στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Το ενδιαφέρον, συνεπώς, των ερευνητών στράφηκε ενωρίς μετά την ταυτοποίηση των GADA σε ασθενείς με ΣΔ 1, στην αναζήτηση πιθανής συσχέτισης της παρουσίας τους με επιπλοκές του ΣΔ 1, όπως η διαβητική νευροπάθεια. Άλλωστε τα GADA ανιχνεύονται σε πολλές νευρολογικές νόσους.

3.6) ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΑ GADA

Το φάσμα των νευρολογικών συνδρόμων που σχετίζονται με τα GADA είναι ευρύ και διαρκώς αυξανόμενο. Η νευρολογική οντότητα που έχει κατεξοχήν συνδεθεί με την παρουσία των συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων είναι το σύνδρομο του

«δύσκαμπτου ανθρώπου» (stiff-man syndrome-SMS) (Walikonis JE και συν., 1998), που χαρακτηρίζεται από μυϊκή δυσκαμψία και επώδυνους μυϊκούς σπασμούς. Τα GADA ανευρίσκονται σε 60-80% των ασθενών με SMS (Walikonis JE και συν., 1998, Dinkel K και συν., 1998). Το δεύτερο σε συχνότητα σύνδρομο που σχετίζεται με τα εν λόγω αυτοαντισώματα είναι η παρεγκεφαλιδική αταξία, η οποία χαρακτηρίζεται από αστάθεια βάδισης, δυσαρθρία και νυσταγμό. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν μυϊκή δυσκαμψία ή μυασθένεια Gravis. Η παρεγκεφαλιδική αταξία αποτελεί σε ορισμένες περιπτώσεις εκδήλωση παρανεοπλασματικού συνδρόμου (Saiz A και συν., 2008).

Ο πιθανός παθογενετικός ρόλος των GADA στις παραπάνω νευρολογικές διαταραχές έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας, χωρίς μέχρι σήμερα να μπορέσει να αποσαφηνιστεί πλήρως. Οι Dinkel και συν (Dinkel K και συν., 1998) προσέγγισαν τη δραστικότητα των GADA in vitro, χρησιμοποιώντας ορό ή ENY από 25 ασθενείς με SMS. Σε 83% των περιπτώσεων τα βιολογικά υλικά των SMS ασθενών με θετικά GADA ανέστειλαν την παραγωγή GABA σε παρεγκεφαλιδικά εκχυλίσματα προερχόμενα από αρουραίους. Αντιθέτως, ορός προερχόμενος από υγιείς δότες ή SMS ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμα GADA δε μετέβαλε τη δραστικότητα του ενζύμου. Βρέθηκε μάλιστα ότι η αναστολή της σύνθεσης του GABA ήταν δόσοεξαρτώμενη και επαγόταν από το κεκαθαρμένο IgG κλάσμα του ορού. Επιπρόσθετα, μονοκλωνικά GADA και κεκαθαρμένο κλάσμα IgG προερχόμενα από ορό ασθενών με θετικά GADA και ενδοκρινολογικές νόσους (ΣΔ 1 ή αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο) δεν επηρέαζε τη δράση του ενζύμου GAD. Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι η πρόσδεση ενός επιτόπου που αναγνωρίζεται ειδικά από τα αυτοαντισώματα των ασθενών με SMS μεσολαβεί την αναστολή του ενζύμου GAD στο κεντρικό νευρικό σύστημα in vitro. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη, οι Manto και συν (Manto MU και συν., 2007) διερεύνησαν τη επίπτωση της χορήγησης GADA (που περιείχονταν σε κεκαθαρμένο IgG κλάσμα ορού) in vivo σε πειραματόζωα, εντός της παρεγκεφαλίδας και παρασπονδυλικά. Βρέθηκε ότι η χορήγηση αυτοαντισωμάτων προερχόμενων από βιολογικά υλικά ασθενών με SMS ή παρεγκεφαλιδική αταξία επέφερε άμεση δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος (αυξημένη ευερεθιστότητα των νευρώνων με επανειλημμένες εκφορτίσεις και παθολογικά αντανακλαστικά). Αντιθέτως η χορήγηση ορού με ανιχνεύσιμα GADA από ΣΔ 1 ασθενείς χωρίς επιπλοκές από το νευρικό σύστημα ή ορού χωρίς αυτοαντισώματα από υγιείς δότες δε μετέβαλλε τη νευρική λειτουργία. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση κεκαθαρμένου

IgG κλάσματος από ασθενείς με νευρολογικές συνδρομές που σχετίζονται με την παρουσία GADA μεταβάλλουν τη λειτουργία της παρεγκεφαλίδας και της σπονδυλικής στήλης και παρεμβαίνουν στη διαδικασία της μάθησης *in vivo*. Μένει, όμως, να καθοριστεί αν τα ίδια τα GADA ή άλλα αντισώματα που εμπεριέχονται στο κεκαθαρισμένο IgG κλάσμα του ορού ευθύνονται για τα συμπτώματα που απαντώνται στο SMS και την παρεγκεφαλιδική αταξία.

Η βασική αμφιβολία για τον παθογενετικό ρόλο των GADA προκύπτει από την ενδοκυττάρια εντόπιση του ενζύμου-στόχου και από το γεγονός ότι τα GADA προερχόμενα από ορό ΣΔ 1 ασθενών, χωρίς νευρολογικά συμπτώματα, δεν είχαν καμία επίδραση στη λειτουργία του νευρικού συστήματος των πειραματόζωων (Manto MU και συν., 2007). Εντούτοις, η άμεση δράση των GADA στο νευρικό ιστό δε μπορεί να αποκλειστεί. Καταρχήν, έχει δειχθεί ότι οι ανοσοσφαιρίνες IgG μπορούν να εισέλθουν στους νευρώνες (Fishman PS και συν., 1990, Fishman PS και συν., 1991), καθιστώντας τα ενδοκυττάρια αντιγόνα προσβάσιμα. Δεύτερον τα GADA προερχόμενα από ασθενείς με ή χωρίς νευρολογική συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος αναγνωρίζουν διαφορετικούς επιτόπους του ενζύμου GAD (Vianello M και συν., 2005, Honnorat J και συν., 2001). Επιπλέον οι τίτλοι των GADA είναι σημαντικά υψηλότεροι στον ορό ασθενών με συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, κάποιιοι εκ των οποίων έχουν ενδείξεις ενδορραχιαίας σύνθεσης (Honnorat J και συν., 2001), ενισχύοντας την υπόθεση για τον παθογενετικό ρόλο των αυτοαντισωμάτων. Εντούτοις, μελέτες με εκλεκτικά κεκαθαρισμένα GADA θα διευκρινίσουν αν αυτά ή άλλα αυτοαντισώματα εμπλέκονται στην παθογένεια των νόσων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η μελέτη των Manto και συν (Manto MU και συν., 2007) έδειξε επίσης ότι τα GADA μειώνουν την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό του γλουταμικού οξέος στη συναπτική σχισμή, προκαλώντας αύξηση της συγκέντρωσης του νευρομεταβιβαστή εντός των πυρήνων της παρεγκεφαλίδας. Το NO είναι ένα σημαντικό μόριο που εμπλέκεται σε φυσιολογικές διεργασίες όπως η ανάπτυξη του εγκεφάλου, η πλαστικότητα των συνάψεων, η αισθητικότητα και η εκμάθηση των κινήσεων (Wall MJ, 2003). Η οδός NO/γλουταμικού οξέος είναι κεφαλαιώδους σημασίας για την παρεγκεφαλίδα, όπου η παραγωγή NO εμπλέκεται στην πλαστικότητα (“plasticity”) των συνάψεων (Antzoulatos EG και συν., 2004, Casado M και συν., 2002). Επιπλέον, η αναστολή της παραγωγής NO επάγει απόπτωση σε διαφοροποιημένα παρεγκεφαλιδικά κοκκία (Ciani E και συν., 2002).

Στις συνάψεις του εγκεφάλου, η συνθετάση του NO αναστέλλει την προσυναπτική έκκλυση γλουταμικού οξέος. Έτσι οι αναστολές του NO ή της συνθετάσης του, βλάπτουν την κινητική συμπεριφορά (*Halcak L και συν., 2000*). Επίσης η αναστολή έκκλυσης γλουταμικού οξέος προλαμβάνει τον νευρωνικό θάνατο που οφείλεται σε υπερδιεργεσιμότητα (*Sequeira SM και συν., 2001*). Η επαγόμενη λοιπόν από τα GADA μείωση του NO και η αύξηση των συγκεντρώσεων του γλουταμικού οξέος πιθανώς προκαλεί κυτταρικό θάνατο στα νευρικά κύτταρα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις SMS ασθενών με ανιχνεύσιμα GADA, οι οποίοι βελτιώνονται με την ανοσοθεραπεία, ενώ τα συμπτώματα της παρεγκεφαλιδικής αταξίας σπάνια υποχωρούν (*Rakocevic G και συν., 2006, Abele M και συν., 1999, Lauria G και συν., 2003*). Μια πιθανή ερμηνεία για τη διαφορετική ανταπόκριση στην αγωγή είναι ότι η ακριβής αλληλουχία των παθογενετικών οδών δε συμπίπτει στις δύο νόσους, καθώς και η ευπάθεια των διάφορων δομών του κεντρικού νευρικού συστήματος στη δράση των GADA μπορεί επίσης να διαφέρει.

Εκτός των ανωτέρω νευρολογικών οντοτήτων, έχει αναφερθεί παρουσία GADA επίσης στα πλαίσια παρανεοπλασματικού συνδρόμου σε ασθενείς με θύμωμα ή άλλους συμπαγείς όγκους (*McHugh JC και συν., 2007*). Σε δύο επίσης ασθενείς με παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα και παρεγκεφαλιδική αταξία βρέθηκε ενδορραχιαία ύπαρξη GADA, καθώς και νευροενδοκρινή χαρακτηριστικά των όγκων με έκφραση GAD (*Saiz A και συν., 2008*). Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η ανοσολογική απάντηση έναντι της έκφρασης GAD από τον όγκο, μπορεί να επάγει τα νευρολογικά συμπτώματα του παρανεοπλασματικού συνδρόμου.

Ο κάθετος νυσταγμός είναι η συχνότερη διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας που συνδέεται με τα GADA (*Tilikete C και συν., 2005, Zivotofsky AZ και συν., 2006*), είτε ως μεμονωμένο σύνδρομο (*Antonini G και συν., 2003*), αλλά κυρίως στα πλαίσια παρεγκεφαλιδικής αταξίας (*Zivotofsky AZ και συν., 2006*). Όσον αφορά τον ιδιοπαθή κάθετο νυσταγμό (40% των περιπτώσεων), το αίτιο παραμένει αδιάγνωστο. Ο πιθανός μηχανισμός δράσης των GADA έγκειται στην παρεμβολή στη δράση των GABAμινεργικών νευρώνων που βρίσκονται στο αιθουσαίο σύστημα και στην πρόκληση χυμικής απονεύρωσης των κροκυδοειδών νευρώνων της παρεγκεφαλίδας, οι οποίοι φυσιολογικά ελέγχουν την ισορροπία των κάθετων κινήσεων του οφθαλμού.

Η εγκεφαλίτιδα του μεταιχμιακού συστήματος (limbic encephalitis: LE), χαρακτηρίζεται από υποξεία έναρξη (ημέρες έως μήνες) με απώλεια της βραχυπρόθεσμης μνήμης, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, σπασμούς, ψυχιατρικά

συμπτώματα, διαταραχή της συμπεριφοράς και της συνείδησης. Διακρίνεται σε λοιμώδους και αυτοάνοσης αιτιολογίας. Η τελευταία έχει συσχετιστεί με την παρουσία GADA (Zhang H και συν., 2013) και μπορεί να εκδηλώνεται στα πλαίσια παρανεοπλασματικού συνδρόμου (Bonorat A και συν., 2011) ή ιδιοπαθώς (Mishra N και συν., 2014). Η αυτοάνοση LE είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εγκεφάλου, σχετικά ανθεκτική στην ανοσοθεραπεία, με πτωχή πρόγνωση, λόγω των ανθεκτικών επιληπτικών σπασμών και της μνημονικής δυσλειτουργίας. Η επιληψία, άλλωστε, έχει επίσης συνδεθεί με την παρουσία GADA (Peltola J και συν., 2000). Η ύπαρξη των αυτοαντισωμάτων φαίνεται να μειώνει τον ουδό της γένεσης των σπασμών, παρεμβαίνοντας στην ανασταλτική επίδραση του νευρομεταβιβαστή GABA στον εγκέφαλο (Peltola J και συν., 2000). Κάποιοι ερευνητές, επιπρόσθετα, υποστηρίζουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του ελέγχου των σπασμών και του τίτλου των GADA (Kanter IC και συν., 2008). Όσον αφορά τη LE, η θεραπεία της παραμένει πρόκληση, καθώς οι επιληπτικοί σπασμοί είναι συχνά ανθεκτικοί στην αγωγή. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών, ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης ή κυκλοφωσφαμίδης έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία (Mazzi G και συν., 2008, Mata S και συν., 2008, Dalakas MC και συν., 2001, Saidha S και συν., 2010, Chang C και συν., 2007). Η χορήγηση rituximab, ενός ανοσοκατασταλτικού που στοχεύει στα B κύτταρα έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε παιδιατρικούς ασθενείς (Korff CM και συν., 2011, Mishra N και συν., 2014).

Στις ανωτέρω νοσολογικές οντότητες τα GADA ανευρίσκονται κατεξοχήν σε υψηλούς τίτλους. Σε μία ανασκόπηση των Graus και συν (Graus F και συν., 2010) επισημαίνεται ότι η παρουσία αυξημένου τίτλου των GADA (συνήθως >1000U/ml) δείχνει ότι το υποκείμενο νευρολογικό σύνδρομο μπορεί να διαμεσολαβείται από αυτοάνοσους μηχανισμούς. Εντούτοις, υπάρχουν άλλες νευρολογικές οντότητες όπως η μυασθένεια Gravis, η πολλαπλή σκλήρυνση (Saiz A και συν., 2008) και η οξεία απομυελινωτική νευροπάθεια (Saltik S και συν., 2013), όπου τα GADA ανιχνεύονται σε χαμηλούς τίτλους, επίπεδα που απαντώνται συνήθως σε ενδοκρινικές και όχι νευρολογικές διαταραχές. Καθώς οι συγγραφείς στην τελευταία περίπτωση δε βρήκαν κανένα στοιχείο υπέρ ΣΔ 1, θεώρησαν ότι τα GADA μπορεί να μην έχουν παθογενετικό ρόλο, αλλά να αντανακλούν την αυτοάνοση αντίδραση έναντι των περιφερικών νεύρων (Saltik S και συν., 2013). Ομοίως, στις αυτοάνοσες νευρολογικές διαταραχές που περιέγραψαν οι Saiz και συν τα GADA θεωρούνται μη ειδικοί δείκτες της φλεγμονώδους διεργασίας (Saiz A και συν., 2008). Έχει επίσης περιγραφεί

περίπτωση ασθενούς με διπολική διαταραχή με ύπαρξη χαμηλών τίτλων GADA (Bonorat A και συν., 2011). Οι συγγραφείς άφησαν ανοικτό για περαιτέρω διερεύνηση το ερώτημα εάν πρόκειται για ένα τυχαίο εύρημα χωρίς κλινική σημασία ή αν η αυτοανοσία μπορεί να επάγει διαταραχές της ψυχικής διάθεσης.

Μια άλλη ψυχιατρική νόσος που έχει συνδεθεί με την παρουσία GADA είναι η σχιζοφρένεια. Στην συγκεκριμένη νόσο φαίνεται ότι τα αυτοαντισώματα εμπλέκονται στην παθογένεια των διαταραχών μνήμης που απαντώνται στους ασθενείς, μέσω της δράσης τους στο GABAμινεργικό σύστημα (Lewis DA και συν., 2004, Fatemi SH και συν., 2005). Είναι εξάλλου γνωστό ότι οι διασυνδέσεις των GABAμινεργικών νευρώνων του ιπποκάμπου συμμετέχουν στη δημιουργία της μνήμης (Somogyi P και συν., 2005). Γνωστικές διαταραχές άλλωστε εμφανίζονται και σε ασθενείς με SMS και LE, σύνδρομα που όπως προαναφέρθηκε σχετίζονται (πιθανότατα αιτιολογικά) με τα GADA.

Η ετερογένεια των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με νευρολογικές νόσους που έχουν συνδεθεί με την ύπαρξη GADA, σχετίζεται πιθανώς με την ευρεία κατανομή των GABAμινεργικών νευρώνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Και ενώ ο ρόλος των GADA στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι γνωστός, καθώς μειώνουν τη δράση του GABA στους νευρώνες, ο ρόλος τους στο περιφερικό νευρικό σύστημα παραμένει άγνωστος.

3.7) Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ GADA ΚΑΙ IA-2A ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Πρώτοι οι Kaufman και συν (Kaufman DL και συν., 1992) διαπίστωσαν την παραμονή των GADA σε υψηλούς τίτλους σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, αυτόνομη ή περιφερική, αρκετά χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου. Αντίθετα, ασθενείς που δεν είχαν την εν λόγω επιπλοκή δεν είχαν ανιχνεύσιμα GADA στον ορό τους μετά την πάροδο τουλάχιστον έξι ετών από την έναρξη του διαβήτη. Οι πιθανές ερμηνείες που έδωσαν οι συγγραφείς ήταν ότι τα GADA εμπλέκονται αιτιολογικά στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας ή ότι οι αυξημένοι τίτλοι τους ακόμα και τέσσερις δεκαετίες μετά την αρχική διάγνωση προκύπτουν λόγω συντήρησης ή επανενεργοποίησης της αντισωματικής απάντησης από την έκλυση του αντιγόνου GAD από τα κατασβεφόμενα νευρικά κύτταρα. Παρότι η συγκεκριμένη μελέτη περιλάμβανε ένα μικρό αριθμό ασθενών, η υπόθεση που εισήγαγε φάνηκε ελκυστική, και έδωσε το έναυσμα για τη μετέπειτα ενασχόληση και άλλων μελετητών με το συγκεκριμένο ζήτημα. τα GADA έχουν όμως μελετηθεί σε ασθενείς με ΣΔ 2 και

διαβητική νευροπάθεια, στους οποίους, ως γνωστόν, δεν υπάρχει αυτοανοσία. Οι Morano και συν (Morano S και συν., 1999) εξέτασαν με ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους 48 ΣΔ 2 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 50-65 ετών, διάρκειας νόσου μικρότερης από 15 έτη, με άριστο μεταβολικό έλεγχο (HbA1c: 6-8%) για την παρουσία υποκλινικής νευροπάθειας και την πιθανή συσχέτισή της με την παρουσία αυτοαντισωμάτων. Έξι από τους ασθενείς (12,5%) είχαν ανιχνεύσιμα GADA, χωρίς όμως να βρεθεί συσχέτισή τους με ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα διαβητικής νευροπάθειας. Παρομοίως και άλλοι ερευνητές απέτυχαν να βρουν συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αυτοαντισωμάτων και διαβητικής νευροπάθειας σε ΣΔ 2 ασθενείς (Arikan E και συν., 2005, Isomaa B και συν., 1999, Myhill P και συν., 2008). Να σημειωθεί ότι η παρουσία GADA στον ορό ασθενών που θεωρούνται κλινικά ότι έχουν ΣΔ 2 κατά τη διάγνωση, φαίνεται ότι συνδέεται με έκπτωση των β-κυττάρων και εξέλιξη σε ΣΔ 1 μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Έτσι, οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται ότι πάσχουν από όψιμο αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων (latent autoimmune diabetes in adults-LADA), ο οποίος μπορεί να μεταβάλλει την κλινική πορεία του ΣΔ 2.

Μια μεταγενέστερη μελέτη (Hoeldke RD και συν., 2000) επαλήθευσε την ισχύ της σχέσης των GADA με την επηρεασμένη λειτουργικότητα του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου (2-22 μήνες). Οι 37 ασυμπτωματικοί έφηβοι και νεαροί ενήλικες που μελετήθηκαν προοπτικά για τρία έτη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες υψηλού και χαμηλού τίτλου GADA. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων είχαν πτωχότερο μεταβολικό έλεγχο και χειρότερα αποτελέσματα στις δοκιμασίες λειτουργικότητας του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Η συσχέτιση παρέμενε ακόμα και μετά τη διόρθωση για τη HbA1c. Επιπλέον, αναζητήθηκε η αντίστοιχη σχέση ανάμεσα στα IA-2A και τη διαβητική νευροπάθεια, η οποία δεν επιβεβαιώθηκε. Να σημειωθεί ότι κανένας από τους ασθενείς δεν είχε κλινικά συμπτώματα ούτε υποκλινική νευροπάθεια, καθώς οι δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργικότητας του νευρικού συστήματος παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων για όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους.

Στη μελέτη DCCT (Hoeldke RD και συν., 2007) δόθηκε μια διαφορετική διάσταση, καθώς επισημάνθηκε ότι οι ασθενείς με αισθητικά συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας είχαν αυξημένους τίτλους GADA, εντός των πρώτων 4 ετών από τη διάγνωση του ΣΔ 1, ανεξαρτήτως αν έπασχαν ή όχι από επιβεβαιωμένη διαβητική

νευροπάθεια. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι η αυτοάνοση απόκριση που αντανακλάται στην παρουσία των κυκλοφορούντων GADA, μπορεί να έχει κεντρική δράση και να ενισχύει το αισθητικό ερέθισμα από την περιφέρεια. Εντούτοις, δεν αποδείχθηκε άμεση νευροτοξική δράση των αντισωμάτων, καθώς ο ορός των GADA θετικών ασθενών δεν ανέστειλε *in vitro* τη δράση του ενζύμου GAD. Αναζητήθηκε, επιπλέον, η πιθανή έμμεση επίδραση των GADA στο νευρικό σύστημα, μέσω της υπεργλυκαιμίας. Βρέθηκε ότι οι ενήλικες αλλά όχι οι έφηβοι ασθενείς με θετικά GADA είχαν πτωχότερο μεταβολικό έλεγχο στην έναρξη της νόσου, χωρίς να σχετίζονται τα GADA με μειωμένα επίπεδα C-πεπτιδίου. Αντίστοιχες συσχετίσεις αναζητήθηκαν για τα IA-2A, χωρίς όμως να αποδειχθεί καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση των αντισωμάτων αυτών με τη διαβητική νευροπάθεια ή τα επίπεδα της υπεργλυκαιμίας.

Αντίθετα, άλλοι ερευνητές δε βρίσκουν καμιά συσχέτιση των GADA με τη διαβητική νευροπάθεια (Tuomi T και συν., 1993, Ko GT και συν., 2000, Zanone MM και συν., 1994, Roll U και συν., 1995, Lucchetta M και συν., 2010). Οι Tuomi και συν (Tuomi T και συν., 1993) εξέτασαν έναν μικρό αριθμό ασθενών με ΣΔ 1 (18 ασθενείς) με σοβαρή περιφερική νευροπάθεια, όπως διαπιστώθηκε από μελέτες νευρικής αγωγιμότητας, όσον αφορά την παρουσία GADA. Τα αυτοαντισώματα ανιχνεύθηκαν σε 56% των ασθενών αυτών, ποσοστό αντίστοιχο, όπως αναφέρεται, με εκείνο ασθενών με αντίστοιχη διάρκεια νόσου που δεν έπασχαν από νευροπάθεια. Οι Ko και συν (Ko GT και συν., 2000) απέτυχαν να βρουν συσχέτιση των GADA με την εκδήλωση διαβητικών επιπλοκών σε ένα μικτό πληθυσμό 150 ασθενών με ΣΔ 1 ή ΣΔ 2. Να σημειωθεί ότι στην εν λόγω μελέτη ο αριθμός των ασθενών με θετικά GADA ήταν ιδιαίτερα μικρός (μόνο 18 ασθενείς), λόγω του μικρού αριθμού των ΣΔ 1 ασθενών (45 ασθενείς στο σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν). Επιπρόσθετα, σε άλλες μελέτες δε βρέθηκε συσχέτιση των GADA με τη διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια τόσο σε ενήλικες, όσο και σε εφήβους με ΣΔ 1 (Zanone MM και συν., 1994, Zanone MM και συν., 1998). Μια μεγαλύτερη μελέτη (Roll U και συν., 1995) 146 ασθενών με ΣΔ 1 και διάρκεια νόσου 2-52 έτη, δεν κατάφερε επίσης να αναδείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη και των αυτοαντισωμάτων GADA ή ICA. Διαπιστώθηκε, επίσης, ότι τα ICA μειώνονται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου από τη διάγνωση, ενώ τα GADA παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, όπως είχε διατυπωθεί και νωρίτερα από άλλους

μελετητές (*Rowley MJ και συν., 1992, Ziegler AG και συν., 1993, Tuomi T και συν., 1993*).

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών μπορούν να αμφισβητηθούν, καθώς περιλαμβάνουν ασθενείς με ιδιαίτερα μακρά διάρκεια νόσου, οι οποίοι μπορεί αρχικά να είχαν θετικά GADA, τα οποία ενδεχομένως να αρνητικοποιήθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Βέβαια, αν τα GADA έχουν ως όργανο-στόχο τα νευρικά κύτταρα, θα πρέπει να συνεχίζουν να παράγονται και μετά την περίοδο του μέλιτος για πολλά χρόνια. Δεν έχει διευκρινιστεί μέχρι σήμερα η ακριβής δράση των GADA, ούτε έχει αποδειχθεί η άμεση νευροτοξική τους δράση. Επίσης ο ρόλος των IA-2A δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Επιπλέον, στους ενήλικες ασθενείς άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η υπέρταση, μπορεί να επηρεάζουν την εκδήλωση διαβητικής νευροπάθειας και να κρύβουν την ενδεχόμενη συσχέτιση με τα αυτοαντισώματα. Μια προσέγγιση, συνεπώς, για την κατανόηση της επίδρασης των αυτοαντισωμάτων στη διαβητική νευροπάθεια θα ήταν η μελέτη παιδιατρικών και εφήβων κυρίως ασθενών, οι οποίοι έχουν σχετικά μικρή διάρκεια νόσου, κατά την οποία οι τίτλοι των GADA δε φαίνεται να μεταβάλλονται ιδιαίτερα. Να σημειωθεί ότι η συχνότητα ανεύρεσης GADA σε ΣΔ 1 ασθενείς με διάρκεια νόσου 0-5 έτη, 6-10έτη και >10έτη ανέρχεται σε 71%, 59% και 54% αντίστοιχα (*Tuomi T και συν., 1993*). Θα ήταν επίσης ενδιαφέρον, σε μία προέκταση της μελέτης των Hoeldke και συν (*Hoeldke RD και συν., 2000*) να μελετηθούν ασθενείς με διάρκεια νόσου μεγαλύτερη των δύο ετών, οπότε και είναι πιθανόν να ανευρεθούν κάποιοι με αρχόμενη υποκλινική νευροπάθεια, λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας του διαβήτη. Η διαβητική νευροπάθεια, άλλωστε, φαίνεται να έχει ένα μακρύ πρόδρομο στάδιο που εξελίσσεται κατά τη διάρκεια πολλών ετών (*Pirart J, 1978, Young RJ και συν., 1983, Orchard TJ και συν., 1990*).

B) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1) ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί μια συχνή επιπλοκή του ΣΔ 1 με σημαντική νοσηρότητα αλλά και θνητότητα στην ενήλικη ζωή (Tesfaye S και συν., 1996). Πρόκειται για μία μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη με μακρά πορεία μέχρι την κλινική εκδήλωσή της. Η παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας έχει τις ρίζες της στην παιδική και εφηβική ηλικία (Cho YH και συν., 2006), συνηθέστερα σε υποκλινική μορφή (Marcovecchio ML και συν., 2011), ενώ σπάνια αναφέρονται συμπτώματα νευροπάθειας σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (Nery Ferreira BE και συν., 2005).

Η ευαισθητοποίηση για την έγκαιρη διάγνωση της νευροπάθειας μπορεί να μεταβάλει ή να επιβραδύνει τη φυσική της πορεία, βελτιώνοντας μακροπρόθεσμα την ποιότητα ζωής του ασθενούς αλλά και αποφορτίζοντας τις δομές Υγείας από το κόστος μίας σημαντικής νοσηρότητας. Οι νευρική δυσλειτουργία στα αρχικά της στάδια φαίνεται να είναι αναστρέψιμη (Perkins BE και συν., 2010). Επιπρόσθετα ο μακροπρόθεσμα καλός γλυκαιμικός έλεγχος του ασθενούς με ΣΔ 1 σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης διαβητικής νευροπάθειας στην ενήλικη ζωή (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993).

Η ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου του ασθενούς αποτελεί τον σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας. Υπάρχουν όμως και άλλες παράμετροι που πιθανολογείται ότι μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση επιπλοκών από το περιφερικό νευρικό σύστημα σε ασθενείς με ΣΔ 1, για τον ρόλο των οποίων δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία. Τα GADA και IA-2A αποτελούν βασικά αυτοαντισώματα στο ΣΔ 1, που στρέφονται έναντι αντιγόνων των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τα αντισώματα αυτά ανευρίσκονται στην πλειονότητα των ασθενών κατά τη διάγνωση της νόσου (Zanone MM, Catalfamo E και συν., 2003) και μειώνονται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου (Tuomi T και συν., 1993), καθώς εξαντλείται ο αντιγονικός τους στόχος στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η παραμονή των αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A για αρκετό χρονικό διάστημα μετά τη διάγνωση του ΣΔ 1 έχει συσχετιστεί από κάποιους συγγραφείς με την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας (Kaufman DL και συν., 1992, Holdke RD και συν., 2000), χωρίς εντούτοις να υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία (Tuomi T και συν., 1993, Lucchetta M και συν., 2010).

Στα πλαίσια λοιπόν της παρούσας μελέτης προσπαθήσαμε να εκτιμήσουμε δείκτες περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας, που αντικατοπτρίζουν δυσλειτουργία των μεγάλων εμύελων νευρικών ινών, σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ. Αναζητήσαμε επίσης παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με την αρχόμενη νευρική δυσλειτουργία, ανάμεσα στους οποίους συγκαταλέχτηκαν και τα αυτοαντισώματα GADA και IA-2A . Οι παιδιατρικοί άλλωστε ασθενείς παρέχουν μια σημαντική ευκαιρία για την εκτίμηση της νευρικής δυσλειτουργίας ενωρίς στην πορεία της διαβητικής νευροπάθειας, σε συνδυασμό με την εκδήλωση της αυτοάνοσης αντισωματικής απάντησης, η οποία μπορεί να εξαφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό όταν έχει εκδηλωθεί κλινικά η διαβητική νευροπάθεια, λόγω της τετελεσμένης βλάβης των ιστών-στόχων.

II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1) ΣΚΟΠΟΣ

Οι σκοποί της μελέτης μας ήταν οι ακόλουθοι:

1. Η ανίχνευση της συχνότητας εμφάνισης παθολογικών πρώιμων δεικτών περιφερικής νευροπάθειας των μεγάλων εμύελων νευρικών ινών σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, χρησιμοποιώντας ως εργαλεία το ηλεκτρονευρογράφημα και την εκτίμηση της αισθητικότητας των δονήσεων.
2. Ο υπολογισμός της συχνότητας εμφάνισης άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ 1 στον πληθυσμό μας (νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια).
3. Η μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν την εμφάνιση της διαβητικής νευροπάθειας σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, όπως η ηλικία, το φύλο, η διάρκεια ΣΔ 1, η ηλικία διάγνωσης ΣΔ 1, η ποιότητα της διαβητικής ρύθμισης, το ύψος σώματος, ο BMI, το στάδιο ενήβωσης, η παρουσία άλλων επιπλοκών (μικρολευκωματινουρία, αμφιβληστροειδοπάθεια), και η ύπαρξη θετικών GADA και IA2A.
4. Ο υπολογισμός της συχνότητας της ύπαρξης θετικών αντισωμάτων GADA και IA-2A σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1.

5. Οι διαφορές στα δημογραφικά, κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα με θετικά ή αρνητικά GADA. Οι αντίστοιχες διαφορές ανάλογα με την παρουσία ή απουσία IA-2A.

2) ΘΕΜΑΤΑ ΗΘΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη δόθηκε ένα έντυπο ενημερωτικό δελτίο. Υπήρχε χρόνος για την προσεκτική ανάγνωση του δελτίου και στη συνέχεια για τη διατύπωση ερωτήσεων στις οποίες απαντούσε η ερευνήτρια και την αναζήτηση διευκρινίσεων, οι οποίες παρέχονταν αναλυτικά. Πριν τη συμμετοχή κάθε παιδιού ή εφήβου ζητήθηκε η έγγραφη συγκατάθεση από το γονέα ή τον κηδεμόνα που το συνόδευε. Νέοι άνω των 18 ετών δήλωναν οι ίδιοι την επιθυμία ή απροθυμία τους να συμμετάσχουν στη μελέτη. Σε κάποιες περιπτώσεις, για οικονομία χρόνου, η συγκατάθεση δινόταν προφορικά (assent) και θεωρούνταν ισοδύναμη της έγγραφης συγκατάθεσης. Οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο συμμετέχοντας διατηρούσε το δικαίωμα της απόσυρσης της συγκατάθεσής του.

Για τη διεξαγωγή της μελέτης ζητήθηκε και ελήφθη έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν. Παίδων «Π.&Α.Κυριακού» (ΑΡ.ΑΠ.: 4604/08.04.09) και του Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία» (ΑΡ.ΑΠ.: 17673/15-10-08). Η μελέτη διεξήχθη αποκλειστικά στους χώρους των δύο Νοσοκομείων, μετά από προσέλευση των συμμετεχόντων σε αυτούς.

3) ΣΧΕΛΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Επιλέχτηκε να γίνει ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος στους ασθενείς, καθώς η εξέταση αυτή θεωρείται η μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση της λειτουργικότητας του περιφερικού νευρικού συστήματος (*Nasseri K και συν., 1998, San Antonio Conference, 1992*). Εντούτοις, απαιτεί εξειδικευμένο εξεταστή, είναι χρονοβόρα και ελαφρώς επώδυνη. Οπότε δεν αναμενόταν να υπάρχει συναίνεση από το σύνολο του πληθυσμού τον οποίο θέλαμε να ελέγξουμε για εκδήλωση πρώιμων επιπλοκών της νόσου. Για το λόγο αυτό η δεύτερη εξέταση που επιλέχθηκε να γίνει και εκτιμά ένα άλλο σκέλος της λειτουργικότητας των μεγάλων νευρικών ιών συνιστάται σε μία γρήγορη, απλή και μη επεμβατική μέθοδο, η οποία έχει ενταχθεί στην καθημερινή πράξη ενός Διαβητολογικού Ιατρείου. Πρόκειται για την εκτίμηση της παλλαισθησίας με Biothesiometer, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στους ενήλικες ασθενείς με ΣΔ1

ή ΣΔ2 (*Bertelsmann FW και συν., 1986*) και έχει χρησιμοποιηθεί και σε παιδιά με καλά αποτελέσματα (*Davis EA και συν., 1997, Nelson D και συν., 2006*).

4)ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

4.1) ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η πιλοτική φάση της μελέτης αποτέλεσε μελέτη ασθενών-μαρτύρων, με εξομοίωση ως προς το φύλο και την ηλικία. Η κύρια φάση της μελέτης ήταν συγχρονική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1.

4.2) ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 129 ασθενείς με ΣΔ 1, ηλικίας άνω των 8 ετών και διάρκειας νόσου μεγαλύτερης από 2 έτη, καθώς και 129 υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχης ηλικίας και φύλου με τους ασθενείς. Το ηλικιακό όριο των συμμετεχόντων ορίστηκε έτσι ώστε να μπορούν να συνεργαστούν στην δοκιμασία εκτίμησης της παλλαισθησίας. Το χρονικό όριο των 2 ετών από την έναρξη του ΣΔ 1 ορίστηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του ISPAD για την αναζήτηση μικροαγγειακών επιπλοκών (νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια) στα προεφηβικά παιδιά μετά από τουλάχιστον 2 έτη νόσου (*Donaghy KC και συν., 2014*), καθώς δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την προληπτική εξέταση για διαβητική νευροπάθεια στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη συλλέχθηκαν από το Διαβητολογικό Ιατρείο της Β'Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου Παίδων «Π&Α Κυριακού» και από το Διαβητολογικό Κέντρο της Α'Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία» κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 1/10/2008-30/09/2011. Όλοι οι ασθενείς που επισκέφτηκαν τα ιατρεία κατά το παραπάνω χρονικό διάστημα, εφόσον είχαν ηλικία άνω των 8 ετών και διάρκεια διαβήτη τουλάχιστον 2 έτη κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Τη δήλωση της συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη, ακολουθούσε λήψη λεπτομερούς ιστορικού του ασθενούς με ιδιαίτερη έμφαση στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό νευρολογικών νοσημάτων.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη:

Α) ατομικό ιστορικό νευρολογικών ελλειμμάτων ή νόσων

Β) οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών νευρολογικών νόσων σε συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού

Γ) λήψη φαρμακευτικής αγωγής που θα μπορούσε να επηρεάσει τη λειτουργία του νευρικού συστήματος

Δ) ιστορικό πρόσφατου τραυματισμού ή χειρουργικής επέμβασης σε κάποιο άκρο

Ε) οξεία εμπύρετη νόσος

Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς που λάμβαναν θυροξίνη ήταν ευθυρεοειδικοί κατά τη διάρκεια παρακολούθησής τους και κανένας εξ αυτών δεν είχε ατομικό ιστορικό κλινικού υποθυρεοειδισμού.

Από τον πληθυσμό των υγιών παιδιών και εφήβων, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες στην ποσοτική εκτίμηση της παλλαισθησίας με το biothesiometer, 85 εξ αυτών επιστρατεύτηκαν εθελοντικά από το φιλικό περιβάλλον των ασθενών, κατόπιν ενημέρωσης και εξασφάλισης της συγκατάθεσής του κηδεμόνα τους. Επρόκειτο κατεξοχήν για συμμαθητές τους, του ίδιου φύλου με τον ασθενή. Οι υπόλοιποι υγιείς μάρτυρες προήλθαν, εθελοντικά, με συναίνεση του κηδεμόνα τους, από Τακτικά Παιδιατρικά Ιατρεία, όπου είχαν προσέλθει για εμβολιασμό. Η εξέτασή τους έλαβε χώρα πριν τη χορήγηση του εκάστοτε εμβολίου. Για τους μάρτυρες ίσχυαν τα προαναφερθέντα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη, που ίσχυαν και για τους διαβητικούς ασθενείς.

5) ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κατά την προγραμματισμένη επίσκεψη του ασθενούς γινόταν λήψη λεπτομερους ιατρικού ιστορικού κατά το οποίο αναζητούνταν πρώιμα συμπτώματα διαβητικής νευροπάθειας, όπως αιμωδίες, παραισθησίες ή κράμπες στα άνω και κάτω άκρα. Στοιχεία, όπως η ημερομηνία έναρξης του ΣΔ 1, η χορηγούμενη δοσολογία της ινσουλίνης και πιθανώς άλλων φαρμάκων, καθώς και η ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου του ασθενούς κατά το τελευταίο έτος (που αποτελούσε το μέσο όρο των τιμών HbA_{1c} κατά τους προηγούμενους 12 μήνες), αναζητούνταν από τον ιατρικό φάκελό του. Επίσης από το ιστορικό του ασθενούς αναζητούνταν η ύπαρξη συνοδών αυτοάνοσων νοσημάτων (θυρεοειδίτιδα, κοιλιοκάκη, αυτοάνοση γαστρίτιδα, λεύκη). Μετά την ολοκλήρωση της καταγραφής των στοιχείων του ιστορικού του ασθενούς, ακολουθούσε μέτρηση της HbA_{1c} και της γλυκόζης σε τριχοειδικό αίμα, δεδομένου ότι η παρουσία υπογλυκαιμίας θα επηρέαζε την κλινική εξέταση και την εκτίμηση της αισθητικότητας. Ως κατώτερο όριο του φυσιολογικού θεωρούνταν η τιμή 70mg/dl. Η

υπογλυκαιμία αντιμετωπιζόταν άμεσα και μετά την παρέλευση 15-30 λεπτών ο ασθενής επανερχόταν για τη συνέχιση της εξέτασης, εφόσον με νέα μέτρηση της γλυκόζης διαπιστωνόταν η παρέλευση της υπογλυκαιμίας. Σε περίπτωση μετρήσεων που υπερέβαιναν τα 250mg/dl, χορηγούνταν κατά περίπτωση επιπλέον «διορθωτικές» μονάδες υποδόριας ινσουλίνης.

Στη συνέχεια γινόταν από τον ίδιο εξεταστή η λήψη των σωματομετρικών στοιχείων του ασθενούς, ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και του συντελεστή τυπικής απόκλισης (SDS) για το ύψος και τον BMI (*Tanner JM και συν., 1997*). Καταγράφονταν επίσης το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner και η τιμή της αρτηριακής πίεσης, μετρούμενη με ψηφιακό σφυγμανόμετρο Carescape V100 (GE Healthcare) και κατάλληλη για την ηλικία του ασθενούς περιχειρίδα. Ακολουθούσε μία πλήρης φυσική εξέταση του ασθενούς κατά συστήματα, καθώς και νευρολογική εξέταση, που περιλάμβανε αδρή εκτίμηση της αισθητικότητας, εκτίμηση του μυϊκού τόνου και της μυϊκής ισχύος και εξέταση των επιπολής και εν τω βάθει αντανακλαστικών.

Κατόπιν γινόταν μέτρηση του ουδού αισθητικότητας των δονήσεων (ΟΑΔ), όπως περιγράφεται αναλυτικά κατωτέρω.

Μετά την ολοκλήρωση της φυσικής εξέτασης και της μέτρησης ΟΑΔ, λάμβανε χώρα η αιμοληψία για την μέτρηση των αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A. Η ανάλυση των δειγμάτων γινόταν στο Ανοσολογικό Τμήμα του Γ.Ν. «Το Λαϊκό».

Ακολουθούσε προγραμματισμός ηλεκτρονευρογραφήματος (ΗΝΓ), εντός 10 ημερών, στη Νευρολογική Κλινική του Γ.Ν. «Η Αγία Σοφία», το οποίο γινόταν από εξειδικευμένη στην εξέταση παιδονευρολόγο, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Κλινικής.

Την ίδια ημέρα που ο ασθενής επανερχόταν για το ΗΝΓ, είχε ζητηθεί να συλλέξει και να προσκομίσει συλλογή ούρων 24ώρου για τη μέτρηση της μικρολευκωματινής των ούρων στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Γ.Ν. Παιδών «Π.&Α.Κυριακού».

Για τη συλλογή των ούρων 24ώρου, ο ασθενής προμηθευόταν ειδικό δοχείο. Με τη βοήθεια του κηδεμόνα του, ζητούνταν να συλλέξει σε αυτό όλη την ποσότητα των ούρων της προηγούμενης ημέρας από την εξέταση, εξαιρουμένης της πρώτης πρωινής ούρησης. Επιπλέον στο δοχείο τοποθετούνταν τα πρώτα πρωινά ούρα προ της προσέλευσής του στο Νοσοκομείο για το ΗΝΓ. Τα ούρα διατηρούνταν σε θερμοκρασία 2-8 °C μέχρι την ανάλυσή τους. Σε περίπτωση μικρολευκωματινουρίας στην συλλογή ούρων 24ώρου (μικρολευκωματινή ούρων >30mg/dl/24h), ο ασθενής καλούνταν να πραγματοποιήσει εντός μίας εβδομάδας μία νέα συλλογή ούρων

24ώρου, διαιρεμένη σε συλλογές ούρων ημέρας και νύκτας (σε χωριστά δοχεία), προς αποκλεισμό της ορθοστατικής μικρολευκωματινουρίας. Σε περίπτωση θετικής ολονύκτιας συλλογής, η εξέταση επαναλαμβανόταν ανά μήνα για δύο ακόμη φορές. Σε περίπτωση 3 διαδοχικών θετικών συλλογών 24ώρου, ο ασθενής θεωρούταν ότι παρουσιάζει επιμένουσα μικρολευκωματινουρία και προγραμματιζόταν επίσκεψη σε παιδονεφρολόγο. Επίσης μετρούνταν η αρτηριακή πίεση για τη διαπίστωση υπέρτασης. Σε περίπτωση αρνητικών επόμενων συλλογών, ο ασθενής θεωρούταν ότι παρουσιάζει διαλείπουσα μικρολευκωματινουρία, οπότε και επαναλάμβανε συλλογές ούρων 24ώρου ανά εξάμηνο. Να σημειωθεί ότι οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ή του καταγεγραμμένου ιστορικού του κάποιος ασθενής παρουσίαζε, επιβεβαιωμένη με τρεις διαδοχικές 24ωρες συλλογές ούρων, μικρολευκωματινουρία, καταγραφόταν ως θετικός στην εκδήλωση πρώιμης διαβητικής νεφροπάθειας, εφόσον βέβαια είχε αποκλειστεί η ορθοστατική λευκωματουρία.

5.1) ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

5.1.α) Μέτρηση του Ουδού Αισθητικότητας των Δονήσεων (OAI)

Η μέτρηση του ουδού αισθητικότητας των δονήσεων γινόταν από τον ίδιο εξεταστή με τη χρήση ενός Biothesiometer (Bio-Medical Instrument Co., Newbury, OH, USA). Σημειωτέον ότι χρησιμοποιήθηκε το ίδιο όργανο στην εξέταση όλων των συμμετεχόντων στην μελέτη (εικόνα 8). Πριν την έναρξη της εξέτασης ζητούνταν από τον ασθενή να χαλαρώσει για λίγα λεπτά. Αφαιρούνταν τα υποδήματα, οι κάλτσες και τυχόν στενά κοσμήματα. Ο εξεταστής ήλεγχε τη θερμοκρασία των



Εικόνα 8. Biothesiometer: φορητή συσκευή μέτρησης του ουδού αισθητικότητας των δονήσεων.

άκρων, η οποία θα έπρεπε να είναι εντός φυσιολογικών ($32-34^{\circ}\text{C}$). Κρύα άκρα θερμαίνονταν σε λεκάνη με χλιαρό νερό. Οι ασθενείς τοποθετούνταν σε ύπτια ή πρηνή θέση πάνω σε εξεταστικό κρεβάτι, ανάλογα με το επιθυμητό σημείο εξέτασης. Για την αποφυγή της μετάδοσης των δονήσεων μέσω της εξεταστικής κλίνης στο σώμα του ασθενούς, το Biothesiometer είχε τοποθετηθεί σε χωριστό τραπέζι, το οποίο δεν είχε επαφή με το κρεβάτι όπου βρισκόταν ο ασθενής. Το Biothesiometer εφαρμόζοταν στο δέρμα του ασθενούς με σταθερή πίεση, ίση με το βάρος του ακροδέκτη του οργάνου (440gr). Ο εξεταστής εξηγούσε τη διαδικασία της εξέτασης και βοηθούσε τον ασθενή να εξοικειωθεί με το ερέθισμα το οποίο καλούνταν να αντιληφθεί. Τα σημεία εξέτασης που επιλέχτηκαν ώστε να σχετίζονται με την κατανομή της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας βάσει του προτύπου «γάντι- κάλτσα» ήταν η παλαμιαία επιφάνεια της τρίτης φάλαγγας του δείκτη και του αντίχειρα, η πελματιαία επιφάνεια της δεύτερης φάλαγγας του μεγάλου δακτύλου του άκρου πόδα και το έξω σφυρό. Οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν διαδοχικά τρεις φορές σε όλες τις θέσεις εξέτασης και στα τέσσερα άκρα.

Η συχνότητα της εφαρμοζόμενης δόνησης ήταν προκαθορισμένη και ο εξεταστής, αρχίζοντας από χαμηλή ένταση και αυξάνοντας την σταδιακά, κατέγραφε την ελαχίστη ένταση κατά την οποία γινόταν αντιληπτό το ερέθισμα από τον ασθενή. Η ένταση του ερεθίσματος καταγραφόταν σε Volts, σύμφωνα με τη βαθμονόμηση στο αντίστοιχο βολτόμετρο του οργάνου. Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή του οργάνου, η καταγραφόμενη τάση (μετρούμενη σε Volts) μπορεί να μετατραπεί σε

εύρος δόνησης, μετρούμενο σε microns. Το εύρος είναι ανάλογο του τετραγώνου της εφαρμοζόμενης τάσης. Παρόλα αυτά χάριν απλούστευσης οι καταγραφές του ΟΑΔ έγιναν σε Volts και διατηρήθηκαν σε αυτή τη μορφή και στη συνέχεια της ανάλυσης. Η ίδια διαδικασία, με τον ίδιο εξεταστή ακολουθήθηκε και για τους μάρτυρες. Στη συνέχεια προσδιορίστηκαν τα όρια του φυσιολογικού όσον αφορά τον ΟΑΔ στις διάφορες θέσεις εξέτασης, χρησιμοποιώντας το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI-Confidence Interval) των τιμών του ΟΑΔ από την εξέταση των μαρτύρων (πίνακας 6). Πρέπει σε αυτό το σημείο να διευκρινιστεί ότι η τιμή του ΟΑΔ για κάθε θέση εξέτασης προκύπτει από το μέσο όρο έξι μετρήσεων (τρεις μετρήσεις σε κάθε πλευρά), τόσο στους ασθενείς, όσο και στους μάρτυρες.

Πίνακας 6. Φυσιολογικές τιμές ΟΑΔ με βάση το 95% διάστημα εμπιστοσύνης των μετρήσεων των υγιών μαρτύρων.

| | Φυσιολογικές τιμές ΟΑΔ (V) |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Δείκτης | 3.8 |
| Αντίχειρας | 4.1 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 3.8 |
| Έξω σφυρό | 6.9 |

5.1.β) Ηλεκτρονευρογράφημα (HNT)

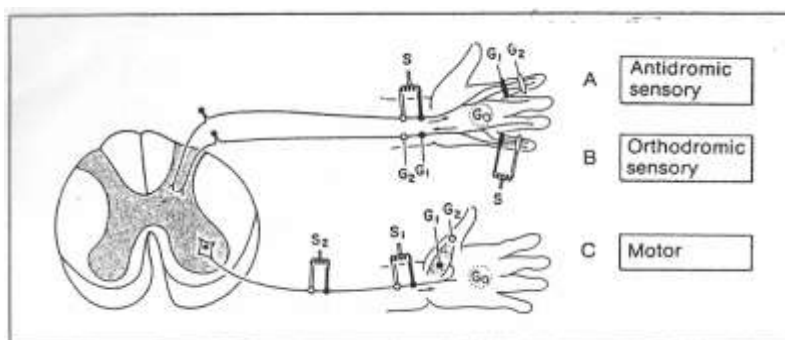
Κατά το ηλεκτρονευρογράφημα χρησιμοποιήθηκε ένας ηλεκτρονευρογράφος (Nihon Kohden, Japan). Εξετάστηκαν τα εξής νεύρα: μέσο (αισθητική και κινητική καταγραφή), περνιαίο (αισθητική και κινητική καταγραφή) και γαστροκνημιαίο (αισθητική καταγραφή). Στη συνέχεια θα επιχειρηθεί να περιγραφεί η αδρή δομή του ηλεκτρονευρογράφου και η μέθοδος λήψης των αισθητικών και κινητικών καταγραφών.

Ο ηλεκτρονευρογράφος αποτελείται από τα ηλεκτρόδια, τον ερεθιστή, τον ενισχυτή, τα φίλτρα, την οθόνη και τον καταγραφικό μηχανισμό. Υπάρχουν διάφορα επιφανειακά ηλεκτρόδια τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μια μελέτη νευρικής αγωγιμότητας. Στην εν λόγω μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρόδια τύπου δίσκου τα οποία στερεώνονταν στην εκάστοτε θέση εξέτασης με ταινία προσκόλλησης (stain strip). Πριν την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο δέρμα,

εφαρμοζόταν ειδικό gel στην επιφάνειά τους ώστε να μειωθεί η αντίσταση του δέρματος.

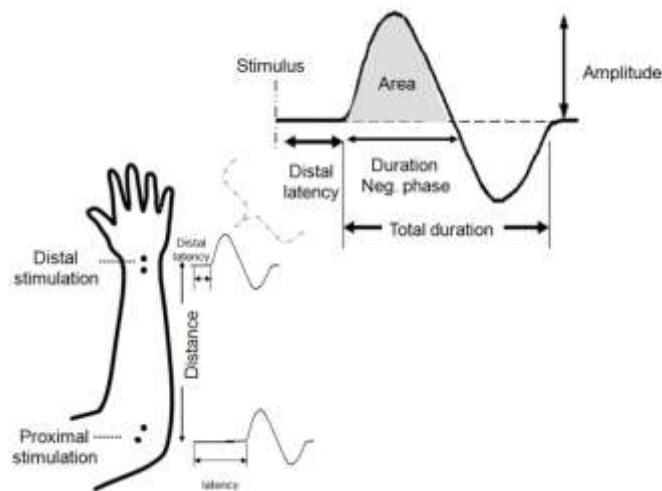
Σύμφωνα με τις γενικές αρχές που ακολουθούνται στις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας, χρησιμοποιείται ένας φορητός ακροδέκτης, ο ερεθιστής, που παράγει ένα ηλεκτρικό ερέθισμα. Το ερέθισμα αυτό εκπολώνει το νεύρο στην κάθοδο (αρνητικός πόλος), παράγοντας ένα δυναμικό το οποίο μεταδίδεται εντός του νεύρου. Η *άνοδος* βρίσκεται πάντα εγγύτερα στο ενεργό ηλεκτρόδιο καταγραφής, ενώ η *κάθοδος* πιο απομακρυσμένα από αυτό. Εξάιρεση αποτελούν οι μελέτες F-wave H-reflex οι οποίες δεν αποτελούν αντικείμενο της παρούσας μελέτης. Το παραγόμενο δυναμικό καταγράφεται από τα ηλεκτρόδια καταγραφής. Το *ενεργό ηλεκτρόδιο καταγραφής (G₁)* τοποθετείται πάνω στο μέσον του σώματος του μυός (εκεί που καταλήγουν τα άκρα του νεύρου εντός του μυός) κατά την καταγραφή των κινητικών ταχυτήτων νευρικής αγωγιμότητας (ΚΤΑ), και πάνω στο εξεταζόμενο νεύρο κατά την καταγραφή των αισθητικών ταχυτήτων νευρικής αγωγιμότητας (ΑΤΑ). Το *ηλεκτρόδιο αναφοράς (G₂)* τοποθετείται μακριά από το G₁ πάνω στον τένοντα του μυός κατά τη μέτρηση των ΚΤΑ και πάνω στο νεύρο κατά τις ΑΤΑ. Η *γείωση (G₀)* τοποθετείται μεταξύ των ηλεκτροδίων του ερεθιστή (άνοδος και κάθοδος) και των ηλεκτροδίων καταγραφής (G₁ και G₂), πλησιέστερα στο G₁. Η διάρκεια και η συχνότητα του χορηγούμενου ερεθίσματος είναι προρυθμισμένη σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας, ενώ η ένταση του ερεθίσματος καθορίζεται από το χειριστή. Η ένταση του ερεθίσματος αυξάνεται έως ότου αποκτηθεί η μέγιστη απάντηση και στη συνέχεια κατά 20-30%, καθώς ο μέγιστος ερεθισμός εξασφαλίζει την ενεργοποίηση όλων των νευρικών ινών. Ο ενισχυτής χρησιμεύει στην ενίσχυση των πολύ μικρών δυναμικών στα ηλεκτρόδια καταγραφής, προτού απεικονιστούν στην οθόνη. Τέλος τα φίλτρα του ηλεκτρονευρογράφου είναι προρυθμισμένα από την κατασκευάστρια εταιρεία, ώστε να εμποδίσουν τα ανεπιθύμητα παράσιτα που βρίσκονται εκτός των συχνοτήτων που ενδιαφέρουν το χειριστή. Μετά την ενίσχυση, τα δυναμικά καταγράφονται σε συνδεδεμένο με τον ηλεκτρονευρογράφο υπολογιστή και απεικονίζονται με τη μορφή καμπύλης στην οθόνη του. Κάθε καμπύλη παριστάνει τα δυναμικά που καταγράφονται από ένα ζεύγος ηλεκτροδίων καταγραφής. Ξεχωριστά καταγράφεται ο χρόνος.

Το **κινητικό ηλεκτρονευρογράφημα** περιλαμβάνει ερεθισμό ενός κινητικού ή μικτού νεύρου με μεγάλη ένταση ερεθίσματος, τουλάχιστον 20-30% πάνω από την ένταση που απαιτείται για τη μέγιστη ανταπόκριση του νεύρου. Το εξεταζόμενο νεύρο πρέπει να είναι προσβάσιμο σε τουλάχιστον δύο σημεία κατά μήκος της πορείας του, στα οποία τοποθετείται ο ερεθιστής (εγγύς ερεθισμός-proximal stimulation και άπω ερεθισμός-distal stimulation) (εικόνα 9).



Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση του τρόπου τοποθέτησης των ηλεκτροδίων στις διάφορες καταγραφές του ΗΝΓ: Α. αντίδρομη αισθητική, Β. ορθόδρομη αισθητική C. Κινητική καταγραφή (S₁: εγγύς ερεθισμός, S₂: άπω ερεθισμός).

Με τον παραπάνω τρόπο η καταγραφόμενη απάντηση συνιστάται σε ένα διφασικό δυναμικό, με μια αρχικά μεγαλύτερη προς τα πάνω εκτροπή από τη βασική γραμμή (αρνητική), ακολουθούμενη από μία μικρότερη προς τα κάτω εκτροπή (θετική) (εικόνα 10). Η προκαλούμενη κινητική απάντηση ονομάζεται σύνθετο προκλητό δυναμικό (compound muscle action potential-CMAP) καθώς αποτελεί το άθροισμα των δυναμικών που προέρχονται από τις μεμονωμένες μυϊκές ίνες. Εναλλακτικά ονομάζεται κινητικό κύμα (motor wave-M wave). Ο λανθάνων χρόνος, το ύψος και η διάρκεια του δυναμικού καταγράφονται όπως στην εικόνα 9. Η απόσταση μεταξύ της καθόδου του ερεθιστή και του ενεργού ηλεκτροδίου καταγραφής (G₁) μετράται με βαθμονομημένη μεζούρα σε χιλιοστά (mm) και εισάγεται στον υπολογιστή (εικόνα 10).

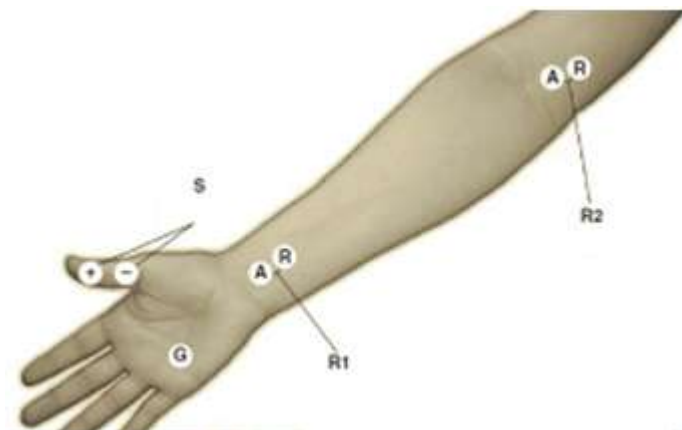


Εικόνα 10. Καταγραφόμενες παράμετροι στο σύνθετο προκλητό δυναμικό του μέσου νεύρου

Ο **λανθάνων χρόνος** (latency time) είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της έναρξης του ερεθίσματος και την έναρξη της κινητικής απάντησης του μυός (msec). Περιλαμβάνει όχι μόνο την ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος εντός των μυϊκών ινών, αλλά και το χρόνο μετάδοσής του στη νευρομυϊκή σύναψη, ο οποίος συμπεριλαμβάνει τον υπολογισμό της ταχύτητας αγωγής στο περιφερικό τμήμα. Ο τελικός λανθάνων χρόνος προκύπτει από τον ερεθισμό του πιο περιφερικού σημείου του νεύρου και αντανακλά την αγωγιμότητα εντός αυτού. Η **ταχύτητα αγωγής** του ερεθίσματος υπολογίζεται αυτόματα από τον ηλεκτρονευρογράφο αφού εισαχθεί ως πληροφορία η απόσταση (σε mm) μεταξύ των δύο σημείων ερεθισμού του νεύρου. Αντιπροσωπεύει την αγωγιμότητα στις μεγάλου μεγέθους, ταχείας αγωγιμότητας νευρικές ίνες. Συνεπώς εάν λίγες νευρικές ίνες ταχείας αγωγιμότητας παραμένουν άθικτες στο περιφερικό νεύρο, η ταχύτητα αγωγής δεν επηρεάζεται. Οι μετρήσεις του **ύψους** έγιναν από τη βασική γραμμή έως την αρνητική (προς τα άνωθεν) κορυφή, και εκφράζονται σε μV . Ο προσδιορισμός του ύψους της καμπύλης (amplitude) (εικόνα 10) είναι μια εκτίμηση της λειτουργικότητας των νευρικών ινών που ενεργοποιούνται κατά τον ερεθισμό του εξεταζόμενου νεύρου. Σε βλάβες του περιφερικού νεύρου με απώλεια νευραξόνων το ύψος μπορεί να παραμένει φυσιολογικό, εάν έχει συμβεί ικανοποιητική αναγέννηση. Ο προσδιορισμός του κινητικού ύψους δεν είναι ευαίσθητος δείκτης για ήπιες νευρογενείς βλάβες, λόγω του μεγάλου εύρους των φυσιολογικών παραλλαγών.

Αναλυτικότερα για την κινητική καταγραφή του μέσου νεύρου, το ηλεκτρόδιο G_1 τοποθετούνταν πάνω στο βραχύ απαγωγό του αντίχειρα, το G_2 πάνω στην πρώτη

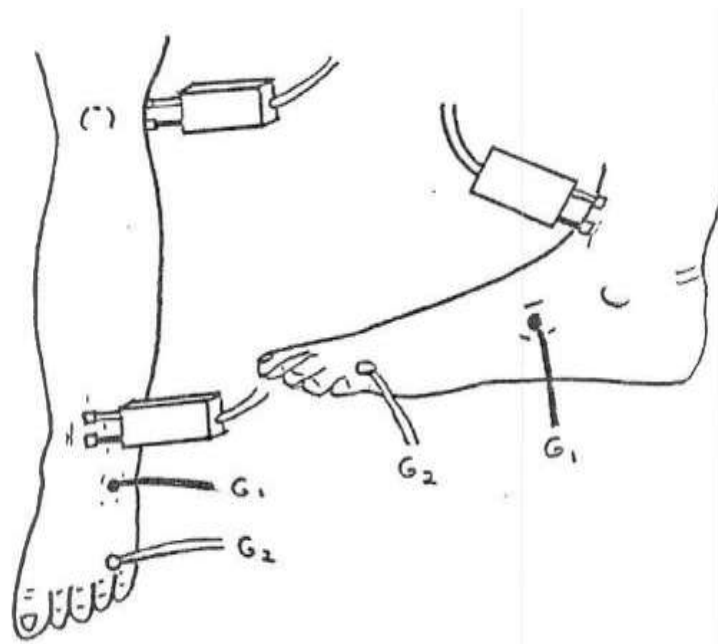
φάλαγγα του αντίχειρα και η γείωση στη ραχιαία επιφάνεια της άκρας χείρας. Ο ερεθισμός του μέσου νεύρου έγινε σε δύο σημεία: α) στην έσω επιφάνεια του πήχη, στο μέσο του καρπού, μεταξύ των τενόντων του κερκιδικού καμπτήρα του καρπού και του μακρού παλαμικού μυός (εικόνα 11) και β) στο βοθρίο του αγκώνα, στην άνω και έσω επιφάνεια του πήχη, επί της ωλένης.



Εικόνα 11. Κινητικός ερεθισμός του μέσου νεύρου, εγγύς (R₁) και άπω (R₂). S: ηλεκτρόδια καταγραφής, G: γείωση

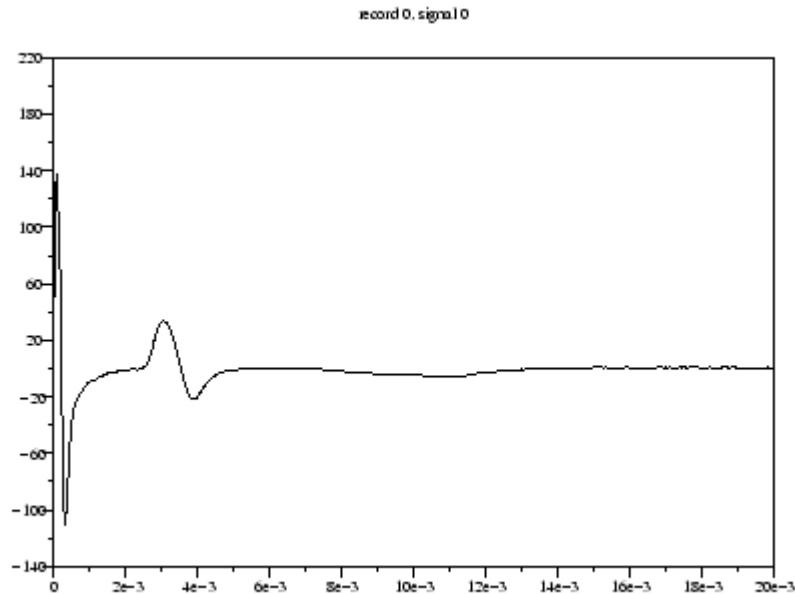
Για το κινητικό ΗΝΓ του περονιαίου νεύρου το ηλεκτρόδιο G₁ τοποθετούνταν πάνω στο βραχύ εκτείνοντα μυ των δακτύλων, το G₂ πάνω στο μικρό δάκτυλο του άκρου πόδα και η γείωση κοντά στα ηλεκτρόδια καταγραφής. Ο εγγύς ερεθισμός του νεύρου γινόταν στην κατώτερη πρόσθια επιφάνεια της κνήμης, μεταξύ των τενόντων του πρόσθιου κνημιαίου και του εκτείνοντα μυός του μεγάλου δακτύλου. Ο άπω ερεθισμός γινόταν με τοποθέτηση του ερεθιστή πλευρικά (προς τα έξω) στον ιγνυακό βόθρο, επί του τένοντα του δικέφαλου μηριαίου μυός (εικόνα 12).

Το **αισθητικό ηλεκτρονευρογράφημα** έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε σύγκριση με το κινητικό για τον εντοπισμό ήπιας νευρικής δυσλειτουργίας. Τα αισθητικά δυναμικά είναι δυσκολότερο να καταγραφούν εξαιτίας του μικρού τους μεγέθους, οπότε απαιτείται μεγαλύτερη προσοχή στις τεχνικές λεπτομέρειες, και συχνά ενίσχυση του σήματος. Η μεγάλη ενίσχυση αυξάνει το “artifact”. Ανάλογα με την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων (εικόνα 9) η καταγραφή των αισθητικών απαντήσεων μπορεί να είναι ορθόδρομη, δηλαδή προς τη σπονδυλική στήλη, ή αντίδρομη, δηλαδή αντίθετη από τη φυσιολογική αγωγή του ερεθίσματος. Στην παρούσα μελέτη έγινε αντίδρομη καταγραφή. Το ύψος στις αντίδρομες καταγραφές είναι μεγαλύτερο όταν χρησιμοποιούνται επιφανειακά ηλεκτρόδια, καθώς τα εξεταζόμενα νεύρα βρίσκονται πιο κοντά στα ηλεκτρόδια καταγραφής.



Εικόνα 12. ΗΝΓ περονιαίου νεύρου: Κινητική καταγραφή (αριστερά). Αισθητική καταγραφή (δεξιά).

Οι αντίδρομα καταγραφόμενες αισθητικές απαντήσεις είναι συνήθως διφασικές, με μια αρχικά μεγάλη προς τα πάνω απόκλιση (αρνητική), ακολουθούμενη από μία προς τα κάτω απόκλιση (θετική). Η αισθητική απάντηση ονομάζεται σύνθετο νευρικό δυναμικό (compound nerve action potential-CNAP), καθώς αντιπροσωπεύει το άθροισμα των αισθητικών δυναμικών των μεμονωμένων νευρικών ινών (εικόνα 13). Η απόσταση μετράται με μεζούρα από το κέντρο της καθόδου έως το κέντρο του ενεργού ηλεκτροδίου καταγραφής. Ο αισθητικός **λανθάνων χρόνος** μετράται από την έναρξη του ερεθίσματος έως την «αρνητική» κορυφή. Η **ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας** (m/s) υπολογίζεται από το πηλίκο της απόστασης (mm) προς τον αισθητικό λανθάνοντα χρόνο (msec). Όταν τα ηλεκτρόδια καταγραφής τοποθετούνται σε απόσταση 2-3 cm ανάμεσά τους, το καταγραφόμενο δυναμικό είναι συνήθως διφασικό. Το **ύψος** μετράται κορυφή προς κορυφή (μV). Αποτελεί μία εκτίμηση του αριθμού των νευρικών ινών που ενεργοποιούνται, αλλά εξαρτάται από την απόσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων.



Εικόνα 13. Σύνθετο νευρικό δυναμικό (αντίδρομη αισθητική καταγραφή).

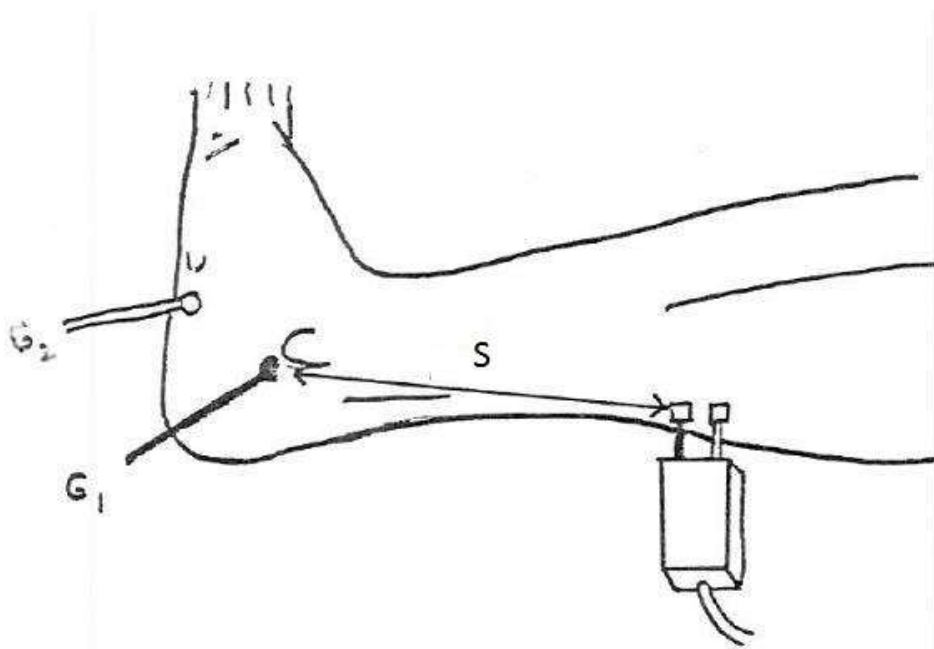
Στην αντίδρομη αισθητική εξέταση του μέσου νεύρου τα καταγραφικά ηλεκτρόδια τοποθετούνταν στο δείκτη, το G_1 κοντά στην πρώτη, το ηλεκτρόδιο G_2 επί της δεύτερης μεσοφαλαγγικής άρθρωσης και η γείωση εγγύς αυτών. Ο ερεθιστής τοποθετούνταν επί της πορείας του μέσου νεύρου, στην έσω επιφάνεια του πήχη, στο ύψος του καρπού (*εικόνα 14*).

Για το ΗΝΓ του επιπολής περονιαίου νεύρου ο άκρος πόδας του ασθενούς τοποθετούνταν σε πελματιαία κάμψη και στροφή, ώστε να ψηλαφηθεί ο έσω ραχιαίος δερματικός κλάδος στη ράχη του άκρου πόδα, εσωτερικά του σφυρού. Το ηλεκτρόδιο G_1 τοποθετούνταν μεταξύ του μέσου και έσω ραχιαίου δερματικού νεύρου, το G_2 σε απόσταση 3-4 cm από το G_1 και η γείωση κοντά στο ηλεκτρόδιο καταγραφής. Ο ερεθιστής τοποθετούνταν σε απόσταση 12-15 cm από το ηλεκτρόδιο καταγραφής (G_1) στην προσθιοπλάγια επιφάνεια της κνήμης (*εικόνα 12*).



Εικόνα 14. Αντίδρομη αισθητική καταγραφή μέσου νεύρου

Τέλος, για την εξέταση του γαστροκνημιαίου νεύρου το ηλεκτρόδιο G_1 τοποθετούνταν πίσω από το έξω σφυρό, το G_2 σε απόσταση 3 cm από το προηγούμενο και η γείωση κοντά στο ηλεκτρόδιο καταγραφής. Η κάθοδος του ερεθιστή τοποθετούνταν στο μέσον της γαστροκνημίας, επί της πορείας του νεύρου (εικόνα 15).



Εικόνα 14. Αντίδρομη αισθητική καταγραφή γαστροκνημιαίου νεύρου.

Το ΗΝΓ και η ερμηνεία του έγιναν από τον ίδιο εξεταστή σε όλους τους ασθενείς (ειδικευμένη στην εξέταση παιδονευρολόγος) και με το ίδιο μηχάνημα, ώστε να περιοριστεί η πιθανότητα τεχνικών διαφορών στην εκτέλεση και ερμηνεία της εξέτασης. Επίσης χρησιμοποιήθηκε η ίδια βαθμονομημένη μεζούρα ακριβείας για τη

μέτρηση της απόστασης μεταξύ των ηλεκτροδίων σε όλους τους ασθενείς. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις παρουσιάζουν διακύμανση ανάλογα με την ηλικία και το ύψος του ασθενούς. Σε ηλικίες άνω των 4 ετών, έχει ωστόσο ολοκληρωθεί η μυελίνωση των νευρικών ινών, οπότε η ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας συμπίπτει με εκείνη των ενηλίκων. Για την αξιολόγηση των ηλεκτροφυσιολογικών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκαν δημοσιευμένες τιμές αναφοράς, οι οποίες έχουν σταθμιστεί στο εργαστήριο διενέργειας της εξέτασης (πίνακας 7).

Πίνακας 7. Φυσιολογικές τιμές για τις διάφορες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους (Preston DC και συν., 2005)

| | | Φυσιολογικές τιμές |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | | Περωνιαίο νεύρο |
| Αισθητι κός κλάδος | Λανθάνων χρόνος (ΛΧ) (msec) | ≤4.4 |
| | Σύνθετο νευρικό δυναμικό (CNAP) (μV) | ≥6 |
| | Ταχύτητα (ΑΤΑ) (m/sec) | ≥40 |
| Κινητι κός κλάδος | Τελικός λανθάνων χρόνος (ΤΛΧ) (msec) | ≤6.5 |
| | Σύνθετο προκλητό δυναμικό (CMAP) (mV) | ≥2 |
| | Ταχύτητα (ΚΤΑ) (m/sec) | ≥44 |
| | | Γαστροκνημιαίο νεύρο |
| | Λανθάνων χρόνος (ΛΧ) (msec) | ≤4.4 |
| | Σύνθετο νευρικό δυναμικό (CNAP) (μV) | ≥6 |
| | Ταχύτητα (ΑΤΑ) (m/sec) | ≥40 |
| | Μέσο νεύρο | |
| Αισθητι κός κλάδος | Λανθάνων χρόνος (ΛΧ) (msec) | ≤3.5 |
| | Σύνθετο νευρικό δυναμικό (CNAP) (μV) | ≥20 |
| | Ταχύτητα (ΑΤΑ) (m/sec) | ≥50 |
| Κινητι κός κλάδος | Τελικός λανθάνων χρόνος (ΤΛΧ) (msec) | ≤4.4 |
| | Σύνθετο προκλητό δυναμικό (CMAP) (mV) | ≥4 |
| | Ταχύτητα (ΚΤΑ) (m/sec) | ≥49 |

5.2) ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

5.2.α) Μέτρηση αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A

Για τη μέτρηση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A χρησιμοποιήθηκαν 3ml αίματος περιφερικής φλέβας του άνω άκρου των εξεταζομένων, τα οποία λαμβάνονταν με φλεβοκέντηση και τοποθετούνταν σε σωληνάριο ταχείας πήξης με gel. Αιμολυμένα ή λιπαιμικά δείγματα απορρίπτονταν. Μετά την πήξη του δείγματος ακολουθούσε φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές/λεπτό για δέκα λεπτά και διαχωρισμός του υπερκείμενου ορού με αναρρόφηση. Ο ορός αποθηκευόταν σε επιμέρους δευτερογενή σωληνάρια σε θερμοκρασία -20° C μέχρι να γίνει η ανάλυση.

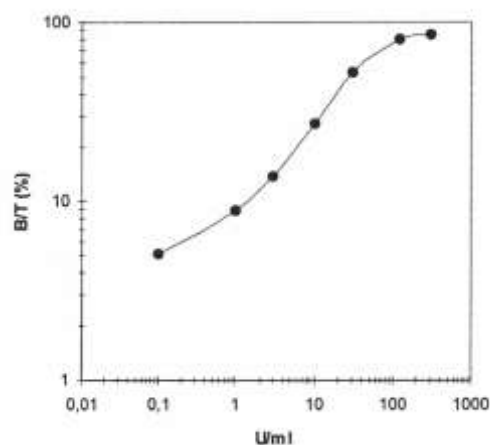
Για τη μέτρηση των GADA χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό kit CentAK anti-GAD65 (Medipan) των 50 προσδιορισμών, το οποίο αποτελείται από τα εξής επιμέρους συστατικά :

1. Φιαλίδιο D: ιχνηθέτης (^{125}I -GAD65 ανθρώπινη ανασυνδυασμένη). Το φιαλίδιο περιέχει λυοφιλοποιημένο υλικό, στο οποίο γίνεται ανασύσταση με 2,6 ml διαλύματος J.
2. Φιαλίδιο J: ρυθμιστικό διάλυμα για την ανασύσταση των φιαλιδίων D και L και για ξέπλυμα. Το φιαλίδιο περιέχει 120 ml διαλύματος έτοιμου για χρήση.
3. Φιαλίδιο L: εναιώρημα πρωτεΐνης A. Το φιαλίδιο περιέχει λυοφιλοποιημένο υλικό, στο οποίο γίνεται ανασύσταση με 2,6 ml διαλύματος J.
4. Φιαλίδια 1 έως 7 με βαθμονομητές (standards) έναντι GADA από ανθρώπινο ορό. Η συσκευασία περιέχει 7 φιαλίδια με βαθμονομητές όγκου 0,15 ml το καθένα που είναι έτοιμα προς χρήση.
5. Φιαλίδια C I και C II: οροί ελέγχου (controls) έναντι GADA από ανθρώπινο ορό. Η συσκευασία περιέχει 2 φιαλίδια με ορούς ελέγχου χαμηλού και μέσου τίτλου όγκου 0,15 ml το καθένα, που είναι έτοιμα προς χρήση.

Πριν τη χρήση όλα τα συστατικά του kit διατηρούνταν στους 2 έως 8° C. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τις μετρήσεις των GAD65A περιγράφεται στη συνέχεια. Αρχικά, καταρτιζόταν πίνακας με την σειρά των ονομάτων των βαθμονομητών, των ορών ελέγχου και των εξεταζομένων, που επρόκειτο να εξετασθούν κάθε φορά. Κάθε δείγμα, βαθμονομητής και ορός ελέγχου εξετάζονταν εις διπλούν. Όλα τα υλικά και τα δείγματα φέρονταν σε θερμοκρασία δωματίου πριν την χρήση και γίνονταν οι ανασυστάσεις όπου ήταν απαραίτητο, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Χρησιμοποιήθηκαν σωληνάρια πολυστυρενίου με κωνικό πυθμένα, τα οποία σημάνθηκαν κατάλληλα με ετικέτες. Σε κάθε σωληνάριο τοποθετήθηκαν με πιπέτα 20μl βαθμονομητή ή 20μl ορού ελέγχου ή 20μl ορού του ασθενούς σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Εν συνεχεία προστέθηκαν 50μl ιχνηθέτη (προετοιμασμένου από τα συστατικά D και J του kit) σε κάθε σωληνάριο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της ολικής ραδιενέργειας [σωληνάρια Total (T)]. Σε αυτό το στάδιο τα σωληνάρια T διαχωρίζονταν από τα υπόλοιπα και φυλάσσονταν μέχρι την ώρα της μέτρησης της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας. Ακολουθούσε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για δύο ώρες και προσθήκη σε κάθε σωληνάριο 50μl εναιωρήματος πρωτεΐνης A, η οποία είχε ανασυσταθεί όπως περιγράφηκε παραπάνω και νέα επώαση για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστίθετο σε κάθε σωληνάριο 1ml ρυθμιστικού διαλύματος και τα σωληνάρια φυγοκεντρώνταν για 20 λεπτά σε 1500 x g. Ακολουθούσε πλήρης αναρρόφηση του υπερκείμενου. Για την απομάκρυνση όποιων περισσειας υγρού, τα σωληνάρια αναποδογυρίζονταν για 5 έως 10 λεπτά και οι σταγόνες που μπορεί να είχαν απομείνει στεγνώνονταν με απορροφητικό χαρτί. Ακολούθως γινόταν μέτρηση της ακτινοβολίας που εκπεμπόταν

| Test tubes | cpm (a) | cpm (b) | cpm (mean) | B/T % | U/ml |
|-------------------------|---------|---------|------------|-------|------|
| Total radioactivity T | 29951 | 29878 | 29914 | 100 % | — |
| Calibrator 1 | 1580 | 1483 | 1532 | 5.1 | 0.1 |
| Calibrator 2 | 2633 | 2692 | 2663 | 8.9 | 1 |
| Calibrator 3 | 4125 | 4144 | 4134 | 13.8 | 3 |
| Calibrator 4 | 8095 | 8989 | 8163 | 27.2 | 10 |
| Calibrator 5 | 15624 | 16122 | 15872 | 53.1 | 30 |
| Calibrator 6 | 24156 | 24054 | 24105 | 80.6 | 120 |
| Calibrator 7 (optional) | 25613 | 25217 | 25414 | 85.0 | 300 |
| Control I | --- | --- | --- | --- | --- |
| Control II | --- | --- | --- | --- | --- |
| Patient 1 | 20117 | 20080 | 20099 | 67.2 | 53 |

Calculation of patient sample 1: $\frac{B}{T} (\%) = \frac{20099}{29914} \times 100 = 67 \%$



Σχήμα 3. Παράδειγμα μέτρησης του τίτλου των GAD65A με ραδιοανοσολογική μέθοδο.

από κάθε σωληνάριο σε κρούσεις ανά λεπτό (counts per minute: cpm), συμπεριλαμβανομένων και των σωληναρίων T, για διάστημα ενός λεπτού το καθένα, με τη βοήθεια μετρητών γ ακτινοβολίας. Εν συνεχεία, με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού που συνοδεύει τον μετρητή, σχεδιάζόταν η καμπύλη, με αλγόριθμο lin log sline smoothed, από την οποία θα προέκυπτε ο τίτλος των GADA. Για τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων λαμβανόταν υπόψιν ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων κάθε δείγματος, βαθμονομητή ή ορού ελέγχου, αντίστοιχα. Η καμπύλη σχεδιάζόταν με τη βοήθεια των βαθμονομητών ως εξής: στον κάθετο άξονα τοποθετούνταν οι λόγοι B/T (%) που προέκυπταν από την εκπεμπόμενη από κάθε βαθμονομητή (1 έως 7) ακτινοβολία [Bound (B)], προς τη μετρηθείσα ολική ακτινοβολία των σωληναρίων T (T), και στον οριζόντιο άξονα οι αντίστοιχοι ονομαστικοί τίτλοι των βαθμονομητών GAD65A, που χρησιμοποιήθηκαν, σε U/ml (Σχήμα 3). Ακολούθως, η ορθότητα της καμπύλης ελεγχόταν με τη βοήθεια των ορών ελέγχου, που είχαν γνωστή συγκέντρωση. Τέλος, μετριόταν η εκπεμπόμενη από τα δείγματα ακτινοβολία και βάσει της καμπύλης, υπολογιζόταν ο αντίστοιχος τίτλος των αυτοαντισωμάτων σε U/ml.

Οι τιμές αναφοράς έχουν προσδιοριστεί από την κατασκευάστρια εταιρία και συμφωνούν με αντίστοιχους προσδιορισμούς που έχει κάνει το εργαστήριο στον ελληνικό πληθυσμό. Αρνητική θεωρείται η τιμή των GADA <0,9U/ml. Η δοκιμασία είναι ειδική για τη μέτρηση των έναντι GADA αυτοαντισωμάτων χάρη στην ειδικότητα του ιχνηθέτη (¹²⁵I-GAD 65), ο οποίος δεν αντιδρά με άλλα αντισώματα ή ορμόνες.

Παρόμοια είναι και η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη μέτρηση των IA-2A. Χρησιμοποιήθηκε το εμπορικό kit CentAK anti-IA2 (Medipan) των 50 προσδιορισμών, το οποίο αποτελείται από τα εξής επιμέρους συστατικά:

1. Φιαλίδιο D: ιχνηθέτης (¹²⁵I-IA2 ανθρώπινη ανασυνδυασμένη). Το φιαλίδιο περιέχει λυοφιλοποιημένο υλικό, στο οποίο γίνεται ανασύσταση με 2,6 ml διαλύματος J.
2. Φιαλίδιο J: ρυθμιστικό διάλυμα για την ανασύσταση των φιαλιδίων D και L και για ξέπλυμα. Το φιαλίδιο περιέχει 120 ml διαλύματος έτοιμου για χρήση.
3. Φιαλίδιο L: εναιώρημα πρωτεΐνης A. Το φιαλίδιο περιέχει λυοφιλοποιημένο υλικό, στο οποίο γίνεται ανασύσταση με 2,6 ml διαλύματος J.

4. Φιαλίδια 1 έως 5 με βαθμονομητές (standards) IA-2A από ανθρώπινο ορό. Η συσκευασία περιέχει 5 φιαλίδια με βαθμονομητές όγκου 0,15 ml το καθένα που είναι έτοιμα προς χρήση.
5. Φιαλίδια C I και C II: οροί ελέγχου (controls) IA-2A από ανθρώπινο ορό. Η συσκευασία περιέχει 2 φιαλίδια με ορούς ελέγχου χαμηλού και μέσου τίτλου όγκου 0,15 ml το καθένα, που είναι έτοιμα προς χρήση.

Πριν τη χρήση όλα τα συστατικά του kit διατηρούνταν στους 2 έως 8° C. Καταρτιζόταν πίνακας με την σειρά των ονομάτων των βαθμονομητών, των ορών ελέγχου και των εξεταζομένων δειγμάτων, που επρόκειτο να εξετασθούν κάθε φορά. Κάθε δείγμα, βαθμονομητής και ορός ελέγχου εξετάζονταν εις διπλούν. Όλα τα υλικά και τα δείγματα φέρονταν σε θερμοκρασία δωματίου πριν την χρήση και γίνονταν οι ανασυστάσεις όπου ήταν απαραίτητο σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Χρησιμοποιήθηκαν σωληνάρια πολυστυρενίου με κωνικό πυθμένα, τα οποία σημάνθηκαν κατάλληλα με ετικέτες. Σε κάθε σωληνάριο τοποθετήθηκαν με πιπέτα 20μl βαθμονομητή ή 20μl ορού ελέγχου ή 20μl ορού του ασθενούς σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Προστέθηκαν 50μl ιχνηθέτη (προετοιμασμένου από τα συστατικά D και J του kit), σε κάθε σωληνάριο, συμπεριλαμβανομένων εκείνων της ολικής ραδιενέργειας (σωληνάρια T). Σε αυτό το στάδιο τα σωληνάρια T διαχωρίζονταν από τα υπόλοιπα και φυλάσσονταν μέχρι την ώρα της μέτρησης της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας. Ακολουθούσε επώαση σε θερμοκρασία 4-8 °C για 18 ώρες και εν συνεχεία προσθήκη σε κάθε σωληνάριο 50μl εναιωρήματος πρωτεΐνης A, η οποία είχε ανασυσταθεί όπως περιγράφηκε παραπάνω και στη συνέχεια νέα επώαση για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστίθετο σε κάθε σωληνάριο 1ml ρυθμιστικού διαλύματος και τα σωληνάρια φυγοκεντρούνταν για 20 λεπτά σε 1500 x g. Ακολουθούσε πλήρης αναρρόφηση του υπερκείμενου. Για την απομάκρυνση όποιας περίσσειας υγρού, τα σωληνάρια αναποδογυρίζονταν για 5 έως 10 λεπτά και οι σταγόνες που μπορεί να είχαν απομείνει στεγνώνονταν με απορροφητικό χαρτί. Ακολούθως γινόταν μέτρηση της ακτινοβολίας που εκπεμπόταν από κάθε σωληνάριο σε κρούσεις ανά λεπτό (counts per minute: cpm), συμπεριλαμβανομένων και των σωληναρίων T, για διάστημα ενός λεπτού το καθένα, με τη βοήθεια μετρητών γ ακτινοβολίας. Εν συνεχεία, με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού που συνοδεύει τον μετρητή, σχεδιάζόταν η καμπύλη, με αλγόριθμο lin log sline smoothed, από την οποία θα προέκυπτε ο τίτλος των IA-2A. Για τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων λαμβανόταν υπόψιν ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων κάθε δείγματος, βαθμονομητή

ή ορού ελέγχου, αντίστοιχα. Η καμπύλη σχεδιαζόταν με τη βοήθεια των βαθμονομητών ως εξής: στον κάθετο άξονα τοποθετούνταν οι λόγοι B/T (%) που προέκυπταν από την εκπεμπόμενη από κάθε βαθμονομητή (1 έως 5) ακτινοβολία [Bound (B)], προς τη μετρηθείσα ολική ακτινοβολία των σωληναρίων T (T), και στον οριζόντιο άξονα οι αντίστοιχοι ονομαστικοί τίτλοι των βαθμονομητών IA-2A, που χρησιμοποιήθηκαν, σε U/ml (Σχήμα 1). Ακολούθως, η ορθότητα της καμπύλης ελεγχόταν με τη βοήθεια των ορών ελέγχου, που είχαν γνωστή συγκέντρωση. Τέλος, μετριόταν η εκπεμπόμενη από τα δείγματα ακτινοβολία και βάσει της καμπύλης, υπολογιζόταν ο αντίστοιχος τίτλος των αυτοαντισωμάτων σε U/ml.

Οι τιμές αναφοράς έχουν προσδιοριστεί από την κατασκευάστρια εταιρία και συμφωνούν με αντίστοιχους προσδιορισμούς που έχει κάνει το εργαστήριο στον ελληνικό πληθυσμό. Αρνητική θεωρείται η τιμή των IA-2A < 0,75 U/ml. Η δοκιμασία είναι ειδική για τη μέτρηση των IA-2A χάρη στην ειδικότητα του ανιχνευτή (¹²⁵I-IA2), ο οποίος δεν αντιδρά με άλλα αντισώματα ή ορμόνες.

5.2.β) Μέτρηση HbA_{1c} και γλυκόζης (Τριχοειδικό αίμα)

Για τον προσδιορισμό της HbA_{1c} χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής DCA 2000, και η τιμή της χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του μεταβολικού ελέγχου του ασθενούς κατά το τελευταίο τρίμηνο. Οι φυσιολογικές τιμές παρέχονταν από την κατασκευάστρια εταιρεία (4,4%-6,4%). Η μέτρηση της γλυκόζης τριχοειδικού αίματος κατά την ώρα της εξέτασης έγινε με φορητό μετρητή Breeze 2 (Bayer). Να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη παρακολουθούνταν ανά τρίμηνο στα Διαβητολογικά Ιατρεία, οπότε σε κάθε επίσκεψη μετριόταν ως ρουτίνα η HbA_{1c} με το συγκεκριμένο αναλυτή και το αποτέλεσμα καταγραφόταν στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς. Ως περισσότερο αντιπροσωπευτικός δείκτης του μακροχρόνιου μεταβολικού ελέγχου των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η μέση HbA_{1c} (mHbA_{1c}), δηλαδή ο μέσος όρος των τεσσάρων πιο πρόσφατων μετρήσεων της HbA_{1c}. Ασθενείς με ελλιπή στοιχεία αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

5.2.γ) Μέτρηση μικρολευκωματίνης ούρων

Τα συλλεχθέντα ούρα 24ωρου παραλαμβάνονταν από το Βιοχημικό Εργαστήριο όπου ογκομετρούνταν σε ογκομετρικό κύλινδρο και καταγραφόταν ο συνολικός όγκος τους σε mL. Από το συνολικό δείγμα των ούρων χρησιμοποιούνταν μικρό μόνο μέρος, το οποίο φυγοκεντρούνταν στις 3000 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά. Η μέτρηση

της μικρολευκωματίνης έγινε με ανοσοθολωσιμετρία σε βιοχημικό αναλυτή COBAS INTEGRA 800 (ROCHE DIAGNOSTICS). Χρησιμοποιήθηκε ειδικός αντιορός κουνελιού έναντι της ανθρώπινης μικρολευκωματίνης. Σύμφωνα με την αρχή της μεθόδου, λευκό φως διαπερνά ένα φίλτρο και δημιουργεί δέσμη φωτός μήκους κύματος 340 nm, η οποία διαπερνά διαμέσου μίας κυβέττας που περιέχει το δείγμα. Τα μόρια της μικρολευκωματίνης συνδέονται με τα αντισώματα του αντιορού και δημιουργείται ίζημα από τα ανοσοσύμπλοκα μέσα στην κυβέττα. Η απορρόφηση του φωτός από το ίζημα μετριέται με φωτόμετρο και είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της μικρολευκωματίνης στο δείγμα. Το αποτέλεσμα εκφράζεται σε mg/dL, με ανώτατη φυσιολογική τιμή τα 30 mg/dl/24h, όπως έχει προσδιοριστεί από την κατασκευάστρια εταιρεία του αντιδραστηρίου. Η μέθοδος έχει κατώτερο όριο ανίχνευσης 0,653 mg/dL και γραμμικότητα έως 200 mg/dL. Το δείγμα μετριέται αυτούσιο εάν η συγκέντρωση της μικρολευκωματίνης είναι έως 200 mg/dL. Στην περίπτωση που η συγκέντρωση της ουσίας είναι μεγαλύτερη από 200 mg/dL, τότε ο βιοχημικός αναλυτής είναι προγραμματισμένος να πραγματοποιεί αραιώση του δείγματος, να προσδιορίζει τη συγκέντρωση του ουσίας στο αραιωμένο δείγμα, να την πολλαπλασιάζει με τον συντελεστή αραιώσης και να καταλήγει στο τελικό αποτέλεσμα.

6) ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των πρωτογενών δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SAS v.9. και το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας ήταν $p < 0.05$. Η απεικόνιση των καμπύλων ROC έγινε με το πρόγραμμα SPSS v.21.0. Εφαρμόστηκαν οι ακόλουθες στατιστικές μέθοδοι: Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχόμενων μεταβλητών έγινε με την δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχόμενες μεταβλητές οι οποίες δεν είχαν κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με την δοκιμασία Wilcoxon rank sum ή Mann-Whitney U-test. Εκείνες με κανονική κατανομή συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων των ασθενών με την δοκιμασία t-test. Οι διχοτομημένες μεταβλητές συγκρίθηκαν με την δοκιμασία X^2 . Σε περιπτώσεις όπου ο αριθμός των ασθενών ήταν < 5 , χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fischer's exact test. Η αναζήτηση συσχετίσεων ανάμεσα σε ποσοτικές μεταβλητές έγινε με τη μέθοδο Spearman correlation test. Η

δοκιμασία ROC χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του βέλτιστου ορίου του ΟΑΔ. Η πιθανότητα της εκδήλωσης παθολογικών μετρήσεων ΗΝΓ αξιολογήθηκε με την μέθοδο Mantel-Haenszel. Η πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση των πιθανών παραγόντων κινδύνου ως προς την εκδήλωση παθολογικού ΗΝΓ. Η εκτίμηση των πολυπαραγοντικών μοντέλων έγινε με την δοκιμασία Hosmer-Lemeshow Goodness of Fit.

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1) ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔ 1 που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη φαίνονται στον πίνακα 8. Όπως φαίνεται η αναλογία αγοριών/κοριτσιών είναι σχεδόν 1:1. Οι ασθενείς ήταν κυρίως έφηβοι (77.5%), με μέση ηλικία κατά τη διάγνωση του ΣΔ 1 \pm SD τα 7.9 ± 3.3 έτη και μέση διάρκεια νόσου \pm SD 5.4 ± 3.3 έτη. Η μέση τιμή HbA1c, που προέκυπτε από τις ανά τρίμηνο μετρήσεις της HbA1c κατά το τελευταίο έτος, ήταν $8.1 \pm 1.4\%$. Η HbA1c χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του μεταβολικού ελέγχου των ασθενών. Αναφορικά με τις άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ 1, μικρολευκωματινουρία παρατηρήθηκε σε 15.5% του πληθυσμού, ενώ αμφιβληστροειδοπάθεια σε μία μόνο ασθενή (0.78%). Επρόκειτο για μία έφηβη με ιδιαίτερα πτωχή διαβητική ρύθμιση (HbA1c=14%) και διάρκεια νόσου 11 έτη. Η αμφιβληστροειδοπάθεια λοιπόν δε συμπεριλήφθηκε στις περαιτέρω αναλύσεις, λόγω του ιδιαίτερα μικρού επιπολασμού της.

Πίνακας 8. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης (n=129).

| | N (%) | Μέση τιμή(\pm SD) | Εύρος |
|---|--------------|---------------------------------------|---------------|
| Ηλικία (έτη) | | 13.2 ± 3.3 | 8 – 22.9 |
| Φύλο (Αρρεν) | 63 (48.8%) | | |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | | 7.9 ± 3.3 | 0.9 – 16.0 |
| Διάρκεια νόσου (έτη) | | 5.4 ± 3.3 | 2 – 16.9 |
| Ύψος (cm) | | 156.1 ± 15.7 | 119.0 – 193.0 |
| Ύψος SDS | | 0.3 ± 1.0 | -2.6 – 3.0 |
| BMI (kg/m²) | | 20.2 ± 3.2 | 14.1 – 28.6 |
| BMI SDS | | 0.5 ± 0.9 | -2.0 – 2.2 |
| Έφηβοι | 100 (77.5%) | | |
| Μέση HbA1c (%) | | 8.1 ± 1.4 | 5.8 – 13.2 |
| Ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης(IU/kg/ημέρα) | | 0.9 ± 0.3 | 0.2 – 2.3 |
| Μικρολευκωματινουρία | 20 (15.5%) | | |
| Αμφιβληστροειδοπάθεια | 1 (0.78%) | | |

SD (Standard Deviation): τυπική απόκλιση, BMI(Body Mass Index): Δείκτης μάζας σώματος SDS (Standard Deviation Score): συντελεστής τυπικής απόκλισης

Για τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων επιστρατεύτηκαν ισάριθμοι μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου με χαρακτηριστικά που φαίνονται στον πίνακα 9. Από τους 129 υγιείς μάρτυρες που μελέτηθηκαν, οι 57 ήταν αγόρια. Η ομάδα των μαρτύρων αποτελούνταν κυρίως από εφήβους (76.7%), μέσης ηλικίας 12.9 ± 2.5 ετών και μέσης τιμής \pm SDS ύψους 0.3 ± 1.2 .

Πίνακας 9. Δημογραφικά χαρακτηριστικά μαρτύρων (n=129).

| | n (%) | Μέση τιμή \pm SD | Εύρος τιμών |
|-------------------------------|------------|--------------------|---------------|
| Ηλικία (έτη) | | 12.9 \pm 2.5 | 8.1 – 17.9 |
| Φύλο (άρρεν) | 57 (44.2%) | | |
| Ύψος (cm) | | 152.4 \pm 19.1 | 115.0 – 179.0 |
| SDS ύψους | | 0.3 \pm 1.2 | -2.5 – 2.7 |
| BMI (kg/m²) | | 20.2 \pm 3.6 | 12.7 – 30.4 |
| BMI SDS | | 0.7 \pm 1.2 | -2.7 – 3.1 |
| Έφηβοι | 99 (76.7%) | | |

Συγκρίνοντας εν συνεχεία, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων (πίνακας 10) παρατηρούμε ότι οι δύο ομάδες δε διαφέρουν μεταξύ τους.

Πίνακας 10. Σύγκριση δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών (n=129) και μαρτύρων (n=129).

| | Ασθενείς (n=129) | Μάρτυρες (n=129) | T-test p-value |
|-------------------------------|------------------|------------------|----------------|
| Ηλικία (έτη) | 13.3 \pm 3.5 | 12.9 \pm 2.5 | 0.125 |
| Φύλο (άρρεν) | 63 (48.8%) | 57 (44.2%) | 0.533* |
| Ύψος (cm) | 156.1 \pm 15.7 | 152.4 \pm 19.1 | 0.233 |
| SDS ύψους | 0.3 \pm 1.0 | 0.3 \pm 1.2 | 0.893 |
| BMI (kg/m²) | 20.2 \pm 3.2 | 20.2 \pm 3.6 | 0.926 |
| BMI SDS | 0.5 \pm 0.9 | 0.7 \pm 1.2 | 0.075 |
| Έφηβοι | 100 (77.5%) | 79 (61.2%) | 0.533* |

*Chi-squared p-value

2) ΜΕΛΕΤΗ ΟΥΔΟΥ ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΔΟΝΗΣΕΩΝ (ΟΑΔ): ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ

2.1) ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΟΑΔ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Σε αυτή την ενότητα της μελέτης, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την εκτίμηση της παλλαισθησίας, όπως προέκυψε από τη μέτρηση του ΟΑΔ με το Biothesiometer στους ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες.

Στον πίνακα 11 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των μετρήσεων του ΟΑΔ στους ασθενείς με ΣΔ 1, στις τέσσερις θέσεις που εξετάστηκαν. Η μεγαλύτερη τιμή ΟΑΔ, διαπιστώθηκε στο έξω σφυρό, θέση η οποία εμφανίζει και το μεγαλύτερο εύρος μετρήσεων. Ο δείκτης και το μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές ΟΑΔ. Το εύρος των μετρήσεων σε δείκτη, αντίχειρα και μεγάλο δάκτυλο άκρου πόδα είναι επίσης παρόμοιο. Μεγαλύτερο εύρος μετρήσεων παρατηρείται στο έξω σφυρό, ενδεικτικό μεγαλύτερης διασποράς των παρατηρήσεων, όπως επιβεβαιώνεται και από το μεγαλύτερο διατεταρτημοριακό εύρος (IQR-interquartile range). Τέλος παρατίθεται το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95^η ανώτερη εκατοστιαία θέση) των μετρήσεων σε κάθε θέση εξέτασης, όσον αφορά τον πληθυσμό των ασθενών που μελετήθηκε.

Πίνακας 11. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του ΟΑΔ (V) των ασθενών, για τις διάφορες θέσεις εξέτασης (n=129).

| ΟΑΔ(V) | Δείκτης | Αντίχειρας | Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | Έξω σφυρό |
|--------------|---------|------------|-----------------------|-----------|
| Μέση τιμή±SD | 3,4±1.1 | 3.6±1.2 | 3.1±1.1 | 6.0±2.0 |
| Διάμεσος±SE | 3.3±0.1 | 3.5±0.1 | 3.1±0.1 | 5.9±0.2 |
| Εύρος | 1.4-7.4 | 1.0-7.5 | 1.0-7.0 | 1.5-12.9 |
| IQR (25-75%) | 1.1 | 1.6 | 1.5 | 2.5 |
| 95% CI | 5.2 | 5.6 | 5.1 | 9.1 |

SD (Standard Deviation): τυπική απόκλιση, SE (Standard Error): τυπικό σφάλμα, IQR (interquartile range): διατεταρτημοριακό εύρος, CI (confidence interval): διάστημα εμπιστοσύνης

Τα ευρήματα από την εκτίμηση της παλλαισθησίας στους μάρτυρες φαίνονται στον πίνακα 12. Κατ'αντιστοιχία με τους ασθενείς, παρατηρούμε ότι ο υψηλότερος ΟΑΔ και το μεγαλύτερο εύρος τιμών παρατηρούνται στο έξω σφυρό των μαρτύρων. Οι

υπόλοιπες θέσεις εξέτασης έχουν παρόμοιο εύρος τιμών και απόλυτη τιμή OAD. Η μεγάλη διασπορά των μετρήσεων στο έξω σφυρό, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες θέσεις εξέτασης, φαίνεται και στο μεγαλύτερο διατεταρτημοριακό εύρος. Τέλος παρατίθεται το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95^η ανώτερη εκατοστιαία θέση) για τους μάρτυρες, με τιμή η οποία είναι υψηλότερη σε κάθε θέση εξέτασης σε σύγκριση με τους ασθενείς.

Πίνακας 12. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του OAD (V) των υγιών μαρτύρων, για τις διάφορες θέσεις εξέτασης (n=129).

| OAD(V) | Δείκτης | Αντίχειρας | Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | Έξω σφυρό |
|---------------------|---------|------------|-----------------------|-----------|
| Μέση τιμή±SD | 2.5±0.7 | 2.7±0.7 | 2.6±0.7 | 4.4±1.4 |
| Διάμεσος±SE | 2.5±0.1 | 2.5±0.1 | 2.5±0.1 | 4.0±0.2 |
| Εύρος | 1.0-5.3 | 1.3-5.0 | 1.0-5.5 | 1.3-9.3 |
| IQR (25-75%) | 1.1 | 1.3 | 1.2 | 2.4 |
| 95% CI | 3.8 | 4.1 | 3.8 | 6.9 |

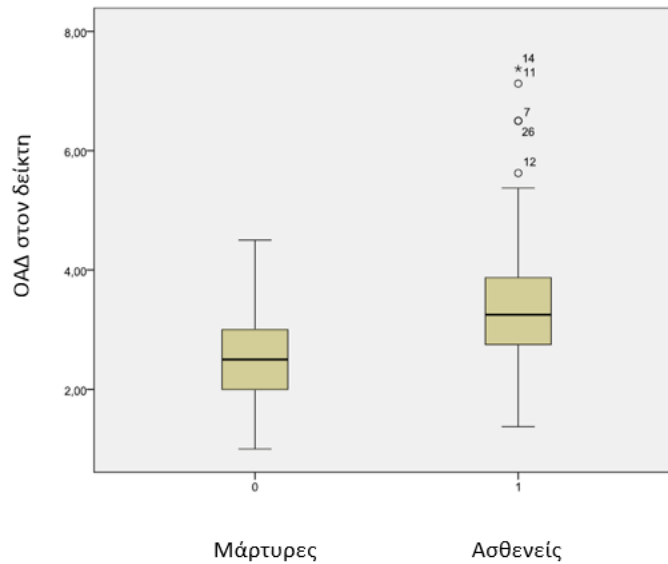
SD (Standard Deviation): τυπική απόκλιση, SE (Standard Error): τυπικό σφάλμα, IQR (interquartile range): διατεταρτημοριακό εύρος, CI (confidence interval): διάστημα εμπιστοσύνης

Στον επόμενο πίνακα, άλλωστε (πίνακας 13), απεικονίζεται η σύγκριση των μετρήσεων του OAD μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Όπως προκύπτει, οι ασθενείς με ΣΔ 1 είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο OAD σε όλες τις θέσεις εξέτασης σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τουτέστιν, η αίσθηση των δονήσεων διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, με τους πρώτους να χρειάζονται μεγαλύτερης έντασης ερέθισμα ώστε να γίνει αντιληπτό.

Πίνακας 13. Σύγκριση μετρήσεων OAD (V) μεταξύ ασθενών (n=129) και μαρτύρων (n=129).

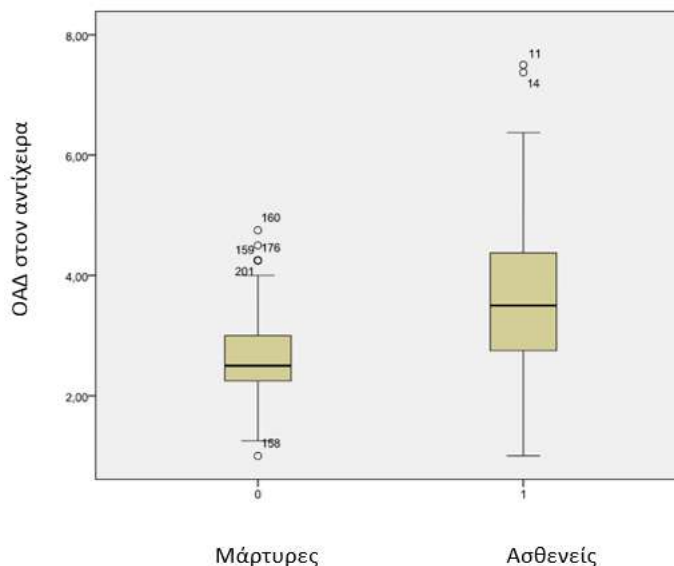
| OAD (V) | Ασθενείς (n=129) | Μάρτυρες(n=129) | T-test p-value |
|------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Δείκτης | 3.4±1.1 | 2.5±0.7 | <0.0001 |
| Αντίχειρας | 3.6±1.2 | 2.7±0.7 | <0.0001 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 3.2±1.1 | 2.6±0.7 | <0.0001 |
| Έξω σφυρό | 6.0±2.1 | 4.4±1.4 | <0.0001 |

Αναλυτικότερα, η κατανομή των τιμών του ΟΑΔ για τον πληθυσμό της μελέτης για το δείκτη, τον αντίχειρα, το μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα και το έξω σφυρό φαίνεται στις εικόνες 16, 17, 18 και 19 αντίστοιχα. Και στη συγκεκριμένη απεικόνιση φαίνεται ότι οι ασθενείς έχουν υψηλότερο ΟΑΔ σε σύγκριση με τους μάρτυρες, σε όλες τις θέσεις εξέτασης.



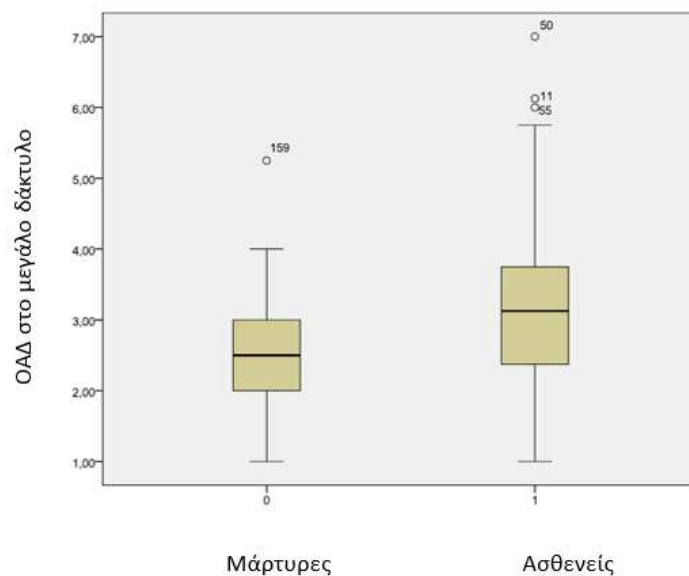
T-τεστ, $p < 0.0001$

Εικόνα 15. Συγκριτική κατανομή της μέσης τιμής του ΟΑΔ στον δείκτη σε ασθενείς και μάρτυρες.



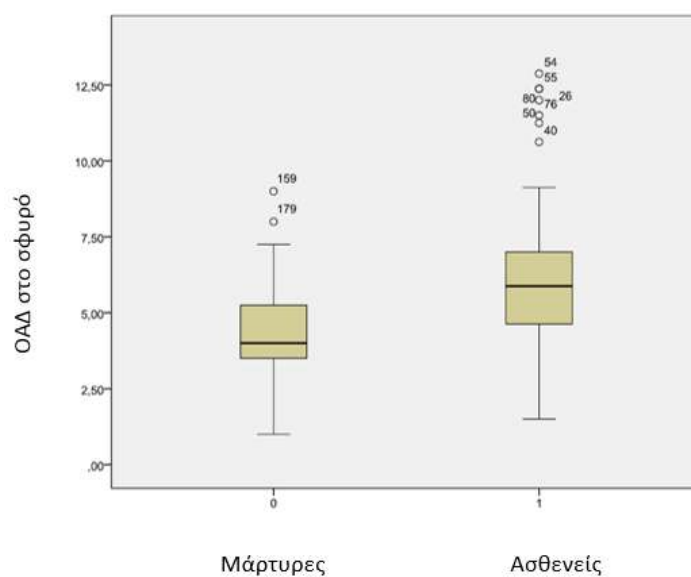
T-τεστ, $p < 0.0001$

Εικόνα 16. Συγκριτική κατανομή της μέσης τιμής του ΟΑΔ στον αντίχειρα σε ασθενείς και μάρτυρες.



T-τεστ, $p < 0.0001$

Εικόνα 17. Συγκριτική κατανομή της μέσης τιμής του ΟΑΔ στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα σε ασθενείς και μάρτυρες.



T-τεστ, $p < 0.0001$

Εικόνα 18. Συγκριτική κατανομή της μέσης τιμής του ΟΑΔ στο έξω σφυρό σε ασθενείς και μάρτυρες.

Με βάση τα προαναφερθέντα όρια που προέκυψαν από το 95% διάστημα εμπιστοσύνης των τιμών ΟΑΔ των μαρτύρων (πίνακας 12), το ποσοστό των παθολογικών ευρημάτων σε δείκτη, αντίχειρα, μεγάλο δάκτυλο και έξω σφυρό, απεικονίζεται στον πίνακα 14. Φαίνεται λοιπόν, ότι συχνότερα παθολογικός ΟΑΔ απαντάται στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα, σε ποσοστό που ανέρχεται σχεδόν στο

ένα τρίτο των ασθενών (33.1%). Αντίθετα, λιγότερο συχνά παθολογικά ευρήματα εμφανίζει ο ΟΑΔ στο έξω σφυρό (16.2%). Τα ποσοστά παθολογικού ΟΑΔ σε δείκτη και αντίχειρα είναι παρόμοια (23.8% και 26.9% αντίστοιχα).

Πίνακας 14. Συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού ΟΑΔ ανάμεσα στους ασθενείς (n=129)

| Θέση εξέτασης | Αριθμός ασθενών | % επί του συνόλου των ασθενών |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------|
| Δείκτης | 31 | 23.8 |
| Αντίχειρας | 35 | 26.9 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 43 | 33.1 |
| Έξω σφυρό | 21 | 16.2 |

Στη συνέχεια οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τις μετρήσεις του ΟΑΔ (πίνακας 15). Στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογικό ΟΑΔ καταταχωρήθηκαν όσοι είχαν φυσιολογικές μετρήσεις σε όλες τις θέσεις εξέτασης, δηλαδή το 55.8% του πληθυσμού. Αντίθετα, παθολογικός ΟΑΔ σε μία τουλάχιστον θέση εξέτασης, είχε ως αποτέλεσμα την κατάταξη στην ομάδα των ασθενών με παθολογικό ΟΑΔ. Παρατηρούμε ότι οι ασθενείς που ανήκουν στην υποομάδα παθολογικού ΟΑΔ είναι μεγαλύτερης ηλικίας και ύψους σε σύγκριση με εκείνους που έχουν φυσιολογική δοκιμασία ΟΑΔ και οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές ($p=0.034$ και $p=0.007$ αντίστοιχα), χωρίς όμως το SDS ύψους να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων. Αντίθετα οι δύο υποομάδες δε διαφέρουν όσον αφορά τη διάρκεια νόσου, την ηλικία διάγνωσης, την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου (mHbA1c), την παρουσία εφηβείας, το BMI και την παρουσία ή τον τίτλο των αυτοαντισωμάτων έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (GADA ή IA-2A).

Πίνακας 15. Σύγκριση περιγραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης (n=129) ανάλογα με την παρουσία φυσιολογικού ή παθολογικού ΟΑΔ.

| | Ασθενείς με φυσιολογικό ΟΑΔ (n=71) | Ασθενείς με παθολογικό ΟΑΔ (n=58) | p-value |
|---------------------------|--|---|--------------|
| Ηλικία (έτη) | 12.6±3.2 | 13.9±3.3 | 0.034 |
| Φύλο (άρρεν) | 31 (44.9) | 30(51.7) | 0.106* |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | 7.7±3.1 | 8.2±3.6 | 0.416 |
| Διάρκεια ΣΔ 1 (έτη) | 5.0±3.4 | 5.8±3.2 | 0.181 |
| Ύψος (cm) | 152.5±14.9 | 160.0±15.8 | 0.007 |
| SDS ύψους | 0.2±1.1 | 0.4±0.9 | 0.245 |
| BMI (kg/m ²) | 19.7±2.8 | 20.5±3.6 | 0.162 |
| BMI SDS | 0.5±0.8 | 0.5±1.0 | 0.792 |
| Έφηβοι | 49(72.1) | 49(84.5) | 0.094* |
| Μέση HbA1c (%) | 7.9±1.4 | 8.2±1.3 | 0.230 |
| GADA (U/ml) | 12.0±24.6 | 10.1±18.5 | 0.644 |
| GADA θετικά | 41(67.2) | 28(56.0) | 0.226* |
| IA2A (U/ml) | 4.3±5.9 | 2.8±4.5 | 0.132 |
| IA2A θετικά | 38(62.3) | 27(55.1) | 0.446* |
| Μικρολευκωματινουρία | 9 (12.6) | 11(19.0) | 0.113 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως n(%). *Chi-squared t-test

Εν συνεχεία αναζητήθηκε η παράμετρος που επιδρά περισσότερο στην παλλαισθησία (πίνακας 16). Από τις εξετασθείσες παραμέτρους, δεν προέκυψε κανένας στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανεύρεση παθολογικού ΟΑΔ. Εντούτοις, καθώς προέκυψαν οριακές σχέσεις για το ύψος [1.04 (0.96-1.13)] και τη διάρκεια νόσου [1.06 (0.93-1.22)], είναι πιθανό η μελέτη να μην είχε ικανή ισχύ για την εφαρμογή πολυπαραγοντικής ανάλυσης.

Πίνακας 16. Πολυπαραγοντική ανάλυση επιλεγμένων προγνωστικών παραγόντων παθολογικού ΟΑΔ (έναντι φυσιολογικού ΟΑΔ).

| | β | SE | OR (95% CI) |
|--------------------------|---------|------|------------------|
| Ηλικία (έτη) | -0.04 | 0.18 | 0.95 (0.67-1.37) |
| Διάρκεια ΣΔ 1 (έτη) | 0.05 | 0.07 | 1.06 (0.93-1.22) |
| Ύψος (cm) | 0.04 | 0.04 | 1.04 (0.96-1.13) |
| SDS ύψους | 0.06 | 0.34 | 1.06 (0.54-2.07) |
| BMI (kg/m ²) | 0.00 | 0.07 | 1.06 (0.93-1.22) |
| Έφηβοι | -0.10 | 0.72 | 0.90 (0.22-3.68) |

β : συντελεστής παλινδρόμησης, SE (Standard Error): τυπικό σφάλμα, OR (Odds Ratio): σχετικός κίνδυνος

Καθώς ο μεταβολικός έλεγχος και η διάρκεια νόσου αποτελούν τους καλύτερα αναγνωρισμένους παράγοντες που επιδρούν στην εκδήλωση νευρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ 1, αναζητήθηκε ενδεχόμενη γραμμική συσχέτισή τους με την αύξηση του ΟΑΔ (πίνακας 17). Η αύξηση της HbA_{1c} φαίνεται ότι συσχετίζεται με υψηλότερο ΟΑΔ σε όλες τις θέσεις εξέτασης της παλλαισθησίας, εξαιρουμένου του έξω σφυρού. Προϊούσης της διάρκειας νόσου, επίσης, αυξάνεται σημαντικά ο ΟΑΔ στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού.

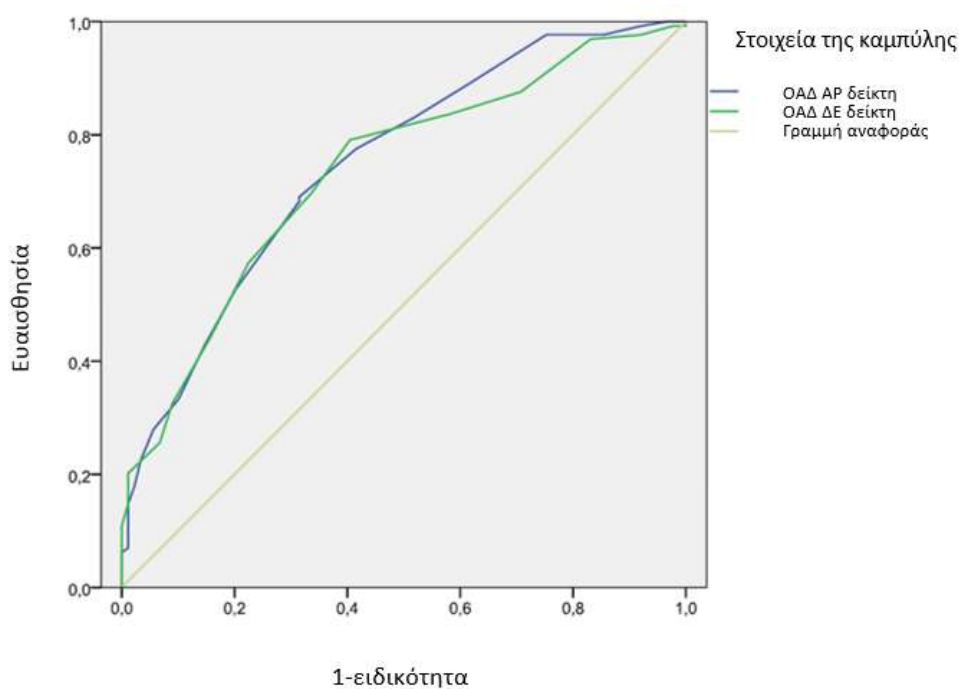
Πίνακας 17. Συσχέτιση του ΟΑΔ με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου (HbA_{1c}) και τη διάρκεια του ΣΔ 1.

| | HbA _{1c} | Διάρκεια ΣΔ 1 |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| Δείκτης | r=0.026 p=0.004 | r=0.161 p=0.063 |
| Αντίχειρας | r=0.23 p=0.008 | r=0.123 p=0.156 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | r=0.635 p=0.001 | r=0.834 p=0.001 |
| Έξω σφυρό | r=0.005 p=0.958 | r=0.146 p=0.091 |

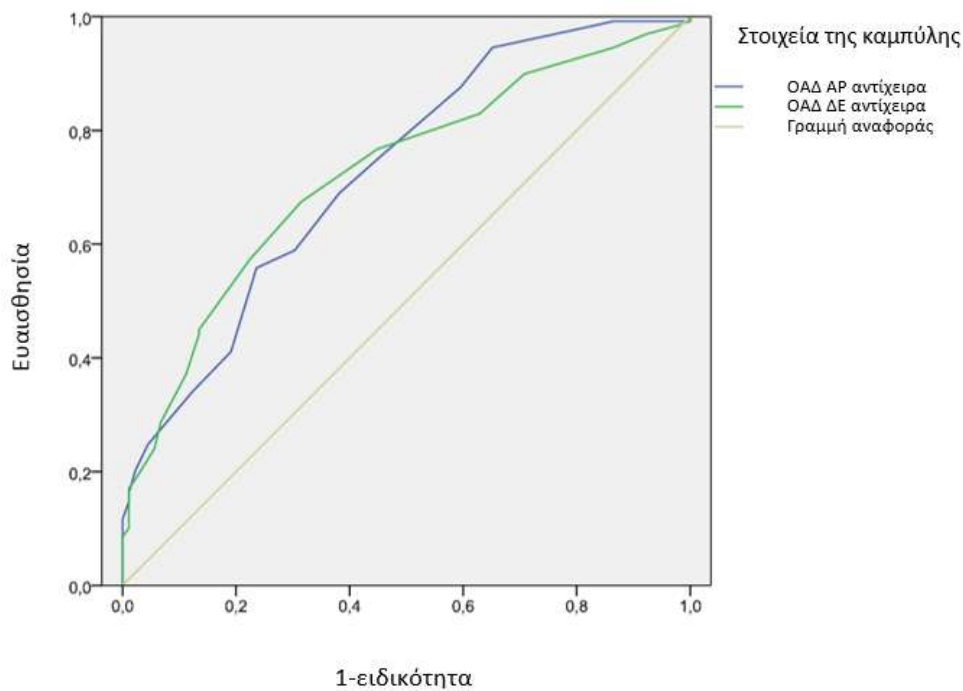
Spearman correlation test

2.2) ΔΙΑΚΡΙΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΛΛΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕ ΤΟ BIOTHESIOMETER

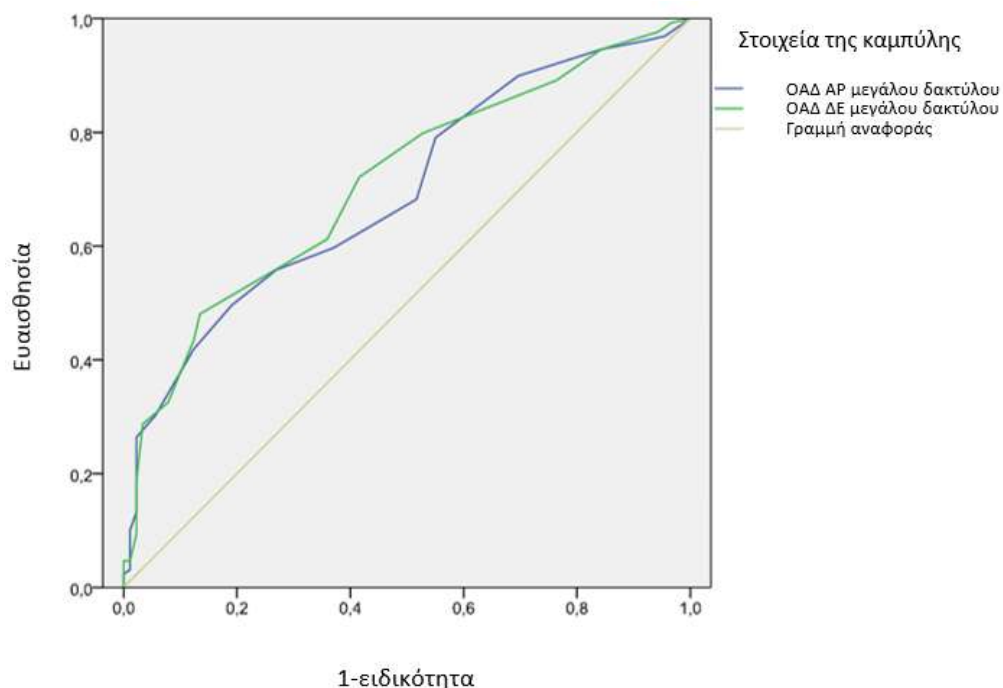
Σε μια διαφορετική προσέγγιση, επιχειρήθηκε να αξιολογηθεί η αξιοπιστία της μεθόδου εκτίμησης της παλλαισθησίας με το Biothesiometer. Κατασκευάστηκαν, λοιπόν, οι αντίστοιχες καμπύλες ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) για κάθε θέση εξέτασης (εικόνες 20-23). Όπως φαίνεται, η εξετασθείσα μέθοδος μπορεί να θεωρηθεί υψηλής διαγνωστικής αξίας όσον αφορά την εξέταση του δείκτη και του αντίχειρα ($AUC > 0.70$). Όσον αφορά τα κάτω άκρα, η εξέταση του μεγάλου δακτύλου του άκρου πόδα έχει οριακά αποδεκτή διαγνωστική αξία (AUC περίπου 0.70), ενώ όταν επιλεγεί το έξω σφυρό ως θέση εξέτασης, η διαγνωστική αξία της μεθόδου υστερεί σημαντικά.



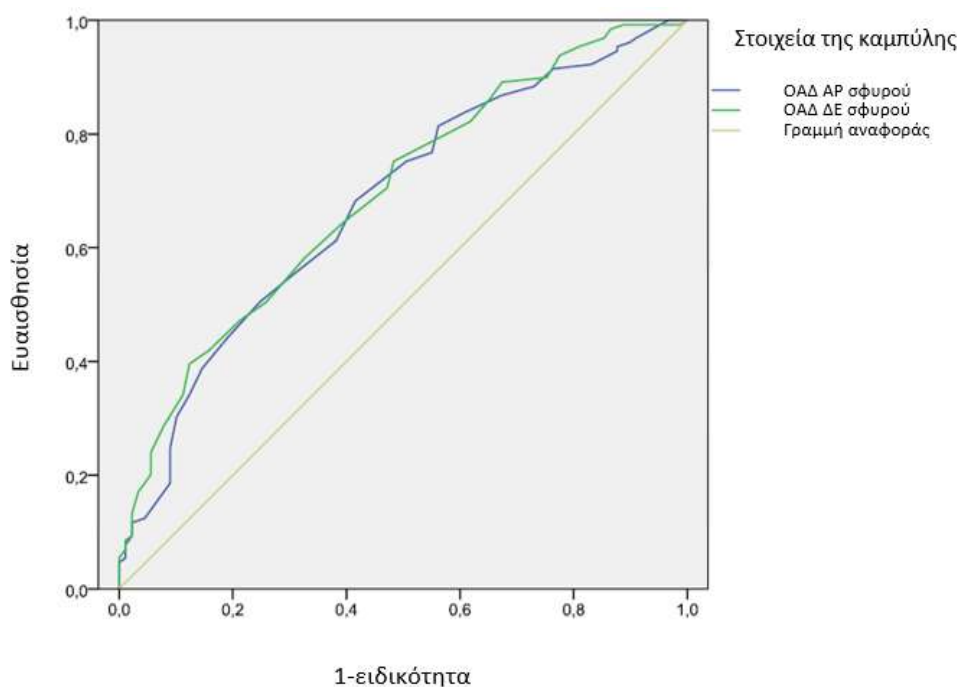
Εικόνα 19. Ανάλυση ROC για τη διακριτική ικανότητα της μεθόδου εκτίμησης του ΟΑΔ μεταξύ ασθενών και μαρτύρων όσον αφορά την εξέταση του δείκτη. Περιοχή κάτω από την καμπύλη-AUC (Area Under the Curve); ΑΡ δείκτης: 0.748, ΔΕ δείκτης: 0.734.



Εικόνα 20. Ανάλυση ROC για τη διακριτική ικανότητα της μεθόδου εκτίμησης του ΟΑΔ μεταξύ ασθενών και μαρτύρων όσον αφορά την εξέταση του αντίχειρα. Περιοχή κάτω από την καμπύλη-AUC (Area Under the Curve); ΑΡ δείκτης:0.727, ΔΕ δείκτης:0.724.



Εικόνα 21. Ανάλυση ROC για τη διακριτική ικανότητα της μεθόδου εκτίμησης του ΟΑΔ μεταξύ ασθενών και μαρτύρων όσον αφορά την εξέταση του μεγάλου δακτύλου του άκρου πόδα. Περιοχή κάτω από την καμπύλη-AUC(Area Under the Curve); ΑΡ δείκτης:0.694, ΔΕ δείκτης:0.710.



Εικόνα 22. Ανάλυση ROC για τη διακριτική ικανότητα της μεθόδου εκτίμησης του ΟΑΔ μεταξύ ασθενών και μαρτύρων όσον αφορά την εξέταση του έξω σφυρού. Περιοχή κάτω από την καμπύλη-AUC(Area Under the Curve);AP δείκτης:0.679, ΔΕ δείκτης:0.693.

3) ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΔ 1

3.1) ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

ΗΛΕΚΤΡΟΝΕΥΡΟΓΡΑΦΗΜΑ (ΗΝΓ)

Από το σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 85 συνήνεσαν στη διενέργεια ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου (ΗΝΓ), δηλαδή το 65.9% του αρχικού πληθυσμού. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά αυτής της υποομάδας ασθενών φαίνονται στον *πίνακα 18*. Η αναλογία αγοριών/κοριτσιών είναι περίπου 1:1, πρόκειται κυρίως για εφήβους (79.8%), μέσης ηλικίας 13.5 ± 3.4 ετών, SDS ύψους 0.3 ± 1.0 , BMI SDS 0.5 ± 0.9 και μέσης διάρκειας νόσου 5.5 ± 3.4 έτη, χαρακτηριστικά δηλαδή που δε διαφέρουν ιδιαίτερα από το σύνολο του αρχικού πληθυσμού των ασθενών (*πίνακας 8*).

Πίνακας 18. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΗΝΓ (n=85).

| | N (%) | Μέση τιμή ± SD (εύρος) |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------|
| Φύλο (άρρεν) | 44 (51.8%) | |
| Ηλικία (έτη) | | 13.5 ± 3.4 (8 – 22.9) |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | | 8.0 ± 3.3 (1.0 – 14.2) |
| Διάρκεια νόσου (έτη) | | 5.5 ± 3.4 (1.9 – 16.9) |
| Ύψος (cm) | | 157.5 ± 15.9 (119.0 – 193.0) |
| SDS ύψους | | 0.3 ± 1.0 (-2.6 – 2.3) |
| BMI (kg/m²) | | 20.2 ± 3.1 (14.1 ± 28.6) |
| BMI SDS | | 0.5 ± 0.9 (-2.0 – 2.2) |
| Έφηβοι | 67 (79.8%) | |
| Μέση HbA_{1c} (%) | | 8.2 ± 1.5 (6.2 – 13.2) |

Στον επόμενο πίνακα φαίνεται ότι τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο δε διέφεραν από εκείνα των ασθενών που δε συμμετείχαν (πίνακας 19).

Πίνακας 19. Σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, ανάλογα αν δέχτηκαν να συμμετάσχουν στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο.

| | Ασθενείς με ΗΝΓ (n=85) | Ασθενείς χωρίς ΗΝΓ (n=44) | p-value |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| Ηλικία (έτη) | 13.5 ± 3.4 | 12.8 ± 3.2 | 0.232 |
| Ηλικία κατά τη διάγνωση (έτη) | 8.0 ± 3.3 | 8.1 ± 3.5 | 0.869 |
| Διάρκεια ΣΔ 1 (έτη) | 5.5 ± 3.4 | 4.8 ± 3.0 | 0.201 |
| Ύψος (cm) | 157.5 ± 15.9 | 153.5 ± 14.7 | 0.150 |
| Ύψος SDS | 0.3 ± 1.0 | 0.3 ± 0.9 | 0.967 |
| BMI (kg/m²) | 20.18 ± 3.1 | 20.0 ± 3.3 | 0.732 |
| BMI SDS | 0.5 ± 0.9 | 0.5 ± 0.9 | 0.857 |
| Μέση HbA_{1c} (%) | 8.2 ± 1.5 | 7.8 ± 1.2 | 0.084 |

Επιπλέον, όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα (πίνακας 20), δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις του ΟΑΔ μεταξύ των ασθενών που συμμετείχαν στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και εκείνων που αρνήθηκαν να συμμετάσχουν. Θεωρούμε λοιπόν ότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την περαιτέρω ανάλυση θα ήταν συγκρίσιμα με εκείνα που θα προέκυπταν αν το σύνολο του αρχικού πληθυσμού δεχόταν να εξεταστεί με ΗΝΓ.

Πίνακας 20. Σύγκριση τιμών ΟΑΔ μεταξύ των ασθενών που δέχτηκαν ή αρνήθηκαν να συμμετάσχουν σε ΗΝΓ.

| | Ασθενείς με ΗΝΓ | Ασθενείς χωρίς ΗΝΓ | p-value |
|------------------------------|-----------------|--------------------|---------|
| Δείκτης | 3.5±1.1 | 3.3±0.9 | 0.363 |
| Αντίχειρας | 3.5±1.1 | 3.5±1.0 | 0.084 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 3.2±1.2 | 3.0±1.0 | 0.316 |
| Έξω σφυρό | 6.1±2.4 | 5.8±1.8 | 0.365 |

Σε αυτό το σκέλος της μελέτης, αντιπαραβλήθηκαν επίσης τα αποτελέσματα του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου των ασθενών, σε σύγκριση με δημοσιευμένες τιμές αναφοράς (*Preston DC και συν., 2005*), προκειμένου να αποτυπωθεί η συχνότητα ανεύρεσης παθολογικών τιμών στους ΣΔ 1 ασθενείς (πίνακας 21). Από τους 85 ασθενείς της μελέτης 29 είχαν παθολογικό ΗΝΓ (34,1%), δηλαδή τουλάχιστον μία παθολογική παράμετρο σε ένα από τα εξετασθέντα νεύρα των άνω και κάτω άκρων. Από τους ασθενείς με παθολογικό ΗΝΓ οι περισσότεροι είχαν επηρεασμένες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους σε ένα μόνο νεύρο (18/29), ενώ μόνο ένας ασθενής είχε παθολογικές τιμές και στα τρία εξετασθέντα νεύρα. Επρόκειτο για μία έφηβη 13.5 ετών, με διάρκεια νόσου 4 έτη, με ιδιαίτερα πρωγή διαβητική ρύθμιση λόγω κακής συμμόρφωσης στις διαιτητικές οδηγίες. Η ασθενής αυτή μάλιστα είχε αρκετές νοσηλείες λόγω διαβητικής κετοξέωσης και μετά την αρχική διάγνωση του διαβήτη. Παρουσίαζε επίσης παθολογική αντίληψη της παλλαισθησίας σε άνω και κάτω άκρα. Δεν εμφάνιζε εντούτοις άλλες μικροαγγιακές διαβητικές επιλοκές (μικρολευκωματινουρία, αμφιβληστροειδοπάθεια).

Πίνακας 21. Συχνότητα παθολογικού ΗΝΓ στους ΣΔ 1 ασθενείς.

| Παθολογικό ηλεκτονευρογράφημα | Αριθμός ασθενών (% του συνόλου των εξετασθέντων) |
|--------------------------------------|---|
| Παράμετροι ενός νεύρου | 18 (21.2) |
| Παράμετροι δύο νεύρων | 10 (11.8) |
| Παράμετροι τριών νεύρων | 1 (1.2) |
| Σύνολο | 29 (34.1) |

Η νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική σε όλους τους ασθενείς, ενώ μόλις 5 εξ αυτών, δηλαδή 5.9% του πληθυσμού που υποβλήθηκε σε ΗΝΓ, παραπονούνταν για *συμπτώματα* σχετικά με τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι όλοι οι ασθενείς που ανέφεραν συμπτώματα συμμετείχαν στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, οπότε θεωρώντας τον αρχικό πληθυσμό των 129 ασθενών, μόνο 5 εξ αυτών, δηλαδή το 3.9% του αρχικού πληθυσμού παρουσίαζε συμπτώματα νευροπάθειας. Το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν οι αιμωδίες σε άνω ή/και κάτω άκρα (πίνακας 22). Από τους ασθενείς που ανέφεραν συμπτώματα, όλοι είχαν παθολογικό ΗΝΓ, με εξαίρεση μία έφηβη που ανέφερε αιμωδίες στα δάκτυλα των άνω και των κάτω άκρων, χωρίς να διαπιστωθούν παθολογικά ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα ή παθολογικός ΟΑΔ.

Πίνακας 22. Συχνότητα ανεύρεσης διαφόρων συμπτωμάτων νευροπάθειας (n=5)

| Συμπτώματα | Αριθμός ασθενών (% του συνόλου των εξετασθέντων) |
|-----------------------|---|
| Αιμωδίες άκρων | 4 (4.7) |
| Κράμπες άκρων | 2 (2.4) |
| Καύσος άκρων | 1 (1.2) |

Από την ανάλυση των ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων των ασθενών της μελέτης, προέκυψε ότι συχνότερα παροσβάλλονταν *τα κάτω άκρα*, σε ποσοστό 79.3% των ασθενών με παθολογικό ΗΝΓ. Επίσης, από τους ασθενείς που παρουσίαζαν παθολογικές ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις στα άνω άκρα, στους μισούς *συνυπήρχαν ταυτόχρονα* επηρεασμένες τιμές και στα κάτω άκρα (πίνακας 23).

Πίνακας 23. Συχνότητα προσβολής άνω και κάτω άκρων επί του συνόλου των ασθενών με παθολογικό ΗΝΓ (n=29)

| Θέση προσβολής | Αριθμός ασθενών (% του συνόλου των ασθενών με παθολογικό ΗΝΓ) |
|------------------------|---|
| Άνω άκρα (μεμονωμένα) | 3 (10.3) |
| Κάτω άκρα (μεμονωμένα) | 23 (79.3) |
| Άνω και κάτω άκρα | 3 (10.3) |

Η προσβολή των *αισθητικών* νευρικών ιών ήταν επίσης πολύ συχνότερη σε σύγκριση με την προσβολή των *κινητικών* νευρικών ιών, αφού παθολογικές τιμές ανευρέθηκαν σε 27 και 7 ασθενείς, αντίστοιχα (πίνακας 24). Ταυτόχρονη προσβολή και των δύο τύπων νευρικών ιών παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς.

Πίνακας 24. Συχνότητα προσβολής διαφόρων τύπων νευρικών ιών επί του συνόλου των ασθενών με παθολογικό ΗΝΓ (n=29)

| Τύπος νευρικών ιών | Αριθμός ασθενών (% του συνόλου των ασθενών με παθολογικό ΗΝΓ) |
|--------------------------|---|
| Αισθητικές (μεμονωμένα) | 20 (69) |
| Κινητικές (μεμονωμένα) | 2 (6.9) |
| Αισθητικές και κινητικές | 5 (17.2) |

Το πιο συχνά προσβαλλόμενο νεύρο (πίνακας 25), ήταν ο *αισθητικός κλάδος του περνιαίου* νεύρου (82,8%), ακολουθούμενο από το *γαστροκνημιαίο* νεύρο (44,9%). Να σημειωθεί ότι οι διαταραχές στο γαστροκνημιαίο νεύρο συνυπήρχαν συνήθως με παθολογία του περνιαίου νεύρου, καθώς από τους 13 ασθενείς που είχαν παθολογικά ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα στο γαστροκνημιαίο νεύρο, οι 11 είχαν ταυτόχρονη προσβολή και του αισθητικού κλάδου του περνιαίου νεύρου.

Πίνακας 25. Συχνότητα προσβολής διαφόρων νεύρων επί του συνόλου των ασθενών με παθολογικό ΗΝΓ (n=29).

| Νεύρο | Αριθμός ασθενών (% του συνόλου των ασθενών με παθολογικό ΗΝΓ) |
|------------------------------|--|
| Κάτω άκρα | |
| Περονιαίο: αισθητικός κλάδος | 24 (82.8) |
| Γαστροκνημιαίο | 13 (44.8) |
| Περονιαίο: κινητικός κλάδος | 6 (20.7) |
| Άνω άκρα | |
| Μέσο: αισθητικός κλάδος | 5 (17.2) |
| Μέσο: κινητικός κλάδος | 1 (3.6) |

Ειδικότερα, η παράμετρος στην οποία ανευρέθηκε συχνότερα παθολογία ήταν το σύνθετο νευρικό δυναμικό του περονιαίου νεύρου (55.17%), ενδεικτικό απομυελινωτικής βλάβης στη συγκεκριμένη ανατομική δομή. Ακολουθούσαν η ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας στο ίδιο νεύρο (41.38%) και η ταχύτητα αγωγιμότητας στο γαστροκνημιαίο νεύρο (37.93%), που δηλώνουν αξονικού τύπου βλάβη στην αγωγή του νευρικού ερεθίσματος (πίνακας 26).

Εν συνεχεία, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τα αποτελέσματα του ΗΝΓ (πίνακας 27). Οι ασθενείς με παθολογικό ΗΝΓ δε φαίνεται να διαφέρουν από τους υπόλοιπους όσον αφορά τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, την ηλικία, την ηλικία κατά τη διάγνωση του ΣΔ 1, τη διάρκεια νόσου, το φύλο, την παρουσία εφηβείας, την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου και την παρουσία ή τον τίτλο των αυτοαντισωμάτων έναντι των νησιδίων του παγκρέατος.

Πίνακας 26. Συχνότητα παθολογικών παραμέτρων στα διάφορα νεύρα

| | | Αριθμός ασθενών (% επι των ασθενών με παθολογικό ΗΝΓ) |
|-------------------|-----------------------------|---|
| | Περωνιαίο νεύρο | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛΧ (msec) | 0 |
| | CNAP (μV) | 16 (55.17%) |
| | ΑΤΑ (m/sec) | 12 (41.38) |
| Κινητικός κλάδος | ΤΛΧ (msec) | 1 (3.49%) |
| | CMAP (mV) | 2 (6.9%) |
| | ΚΤΑ (m/sec) | 4 (13.8%) |
| | Γαστροκνημιαίο νεύρο | |
| | ΛΧ (msec) | 0 |
| | CNAP (μV) | 3 (10.34%) |
| | ΑΤΑ (m/sec) | 11(37.93%) |
| | Μέσο νεύρο | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛΧ (msec) | 0 |
| | CNAP (μV) | 0 |
| | ΑΤΑ (m/sec) | 5 (17.24%) |
| Κινητικός κλάδος | ΤΛΧ (msec) | 1 (3.49%) |
| | CMAP (mV) | 0 |
| | ΚΤΑ (m/sec) | 0 |

ΛΧ: λανθάνων χρόνος, CNAP: σύνθετο νευρικό δυναμικό, ΑΤΑ: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας, ΤΛΧ: τελικός λανθάνων χρόνος, CMAP: σύνθετο προκλητό δυναμικό, ΚΤΑ: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας,

Πίνακας 27. Σύγκριση των περιγραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης (n=85) ανάλογα με τα αποτελέσματα του ΗΝΓ.

| | Φυσιολογικό ΗΝΓ (n=56) | Παθολογικό ΗΝΓ (n=29) | p-value† |
|---|---------------------------|--------------------------|----------|
| Ηλικία (έτη) | 13.4 ± 3.4 | 13.5 ± 3.3 | 0.905‡ |
| Φύλο (άρρεν) | 26 (46.4) | 18 (62.1) | 0.171 |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | 7.5 ± 3.4 | 8.9 ± 2.9 | 0.074‡ |
| Διάρκεια νόσου (έτη) | 5.9 ± 3.4 | 4.7 ± 3.4 | 0.122‡ |
| Ύψος (cm) | 156.7 ± 16.6 | 159.2 ± 14.4 | 0.499‡ |
| SDS ύψους | 0.2 ± 0.1 | 0.4 ± 0.9 | 0.344‡ |
| BMI (kg/m ²) | 20.0 ± 3.1 | 20.6 ± 3.3 | 0.379‡ |
| BMI SDS | 0.4 ± 0.9 | 0.6 ± 1.0 | 0.367‡ |
| Έφηβοι | 43 (78.2) | 24 (82.8) | 0.620 |
| Ημερήσια δόσολογία ινσουλίνης (U/kg) | 1.0 ± 0.3 | 0.9 ± 0.2 | 0.412‡ |
| Μέση HbA1c(%) | 8.2±1.5 | 8.5±1.5 | 0.368‡ |
| GADA (U/ml) | 10.2 ± 19.7 | 11.5 ± 25.7 | 0.799‡ |
| GADA θετικά | 35 (62.5) | 19 (65.5) | 0.784 |
| IA2A (U/ml) | 3.9 ± 6.2 | 3.2 ± 3.7 | 0.580‡ |
| IA2A θετικά | 30 (53.6) | 19 (65.5) | 0.291 |
| Μικρολευκωματινουρία | 9 (16.1) | 5 (17.2) | 0.675 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%). † Chi-squared test ; ‡ T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές.

Επίσης από τον πίνακα 28 προκύπτει ότι οι ασθενείς με παθολογικό ΗΝΓ δε διαφέρουν από τους υπολοίπους όσον αφορά τις τιμές του ΟΑΔ στις διάφορες θέσεις εξέτασης ή τη συχνότητα ανεύρεσης παθολογικής δοκιμασίας εξέτασης της παλλαισθησίας. Εναλλακτικά, οι επηρεασμένες ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις δε σχετίζονται με την εκτίμηση της παλλαισθησίας στους ασθενείς της μελέτης.

Πίνακας 28. Σύγκριση των μετρήσεων ΟΑΔ των ασθενών της μελέτης ανάλογα με τα αποτελέσματα του ΗΝΓ (n=85).

| | Φυσιολογικό ΗΝΓ (n=56) | Παθολογικό ΗΝΓ (n=29) | p-value† |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|----------|
| Δείκτης | 3.5 ± 1.2 | 3.4 ± 1.2 | 0.686 |
| Αντίχειρας | 3.6 ± 1.3 | 3.6 ± 1.1 | 0.989 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 3.2 ± 1.2 | 3.2 ± 1.1 | 0.905 |
| Έξω σφυρό | 6.2 ± 2.4 | 5.9 ± 1.8 | 0.548 |
| Παθολογικός ΟΑΔ | 29 (51.8) | 12 (41.4) | 0.363 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD. † T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές.

3.2) ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Στην κύρια φάση της μελέτης, οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε υποομάδες, κατ'αρχήν, χρησιμοποιώντας ως κριτήριο την ποιότητα του μεταβολικού τους ελέγχου. Για το διαχωρισμό αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες του ISPAD (*Rewers MJ και συν., 2014*). Διακρίθηκαν έτσι 3 υποομάδες με βάση τη μέση τιμή της HbA_{1c}: άριστου (HbA_{1c}<7.6%), μέτριου (HbA_{1c}:7.6-9.0%) και πτωχού (HbA_{1c}>9.0%) μεταβολικού ελέγχου. Όπως φαίνεται στον πίνακα 29, η υποομάδα των ασθενών με πτωχό μεταβολικό έλεγχο έχει υψηλότερο τίτλο GADA ($p=0.035$) και μικρότερο BMI SDS ($p=0.032$) σε σύγκριση με τους ασθενείς με άριστο γλυκαιμικό έλεγχο. Αντίθετα, οι 3 ομάδες δε διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά την ηλικία, το ύψος, τη διάρκεια νόσου, την ηλικία κατά τη διάγνωση του διαβήτη, την ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης (μονάδες ινσουλίνης ανά kg βάρους σώματος ημερησίως), την παρουσία των GADA και την παρουσία ή τον τίτλο των IA-2A.

Πίνακας 29. Σύγκριση περιγραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης (n=129) ανάλογα με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου: Α) άριστος (HbA_{1c}<7.6%), Β) μέτριος (HbA_{1c}:7.6-9.0%) και Γ) πτωχός (HbA_{1c}>9.0%).

| | A)Άριστος έλεγχος (n=48) | B)Μέτριος έλεγχος (n=59) | p-value* (A vs B) | Γ)Πτωχός έλεγχος (n=22) | p-value* (A vs Γ) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| Ηλικία (έτη) | 13.5±4.0 | 12.8±2.9 | 0.359 | 13.5±2.6 | 0.942 |
| Φύλο (άρρεν) | 23(47.9) | 28(47.5) | 0.421 | 12(57.1) | 0.889 |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | 7.8±3.6 | 8.0±3.1 | 0.822 | 7.8±3.5 | 0.933 |
| Διάρκεια νόσου (έτη) | 5.7±3.8 | 4.9±2.8 | 0.221 | 5.8±3.4 | 0.956 |
| Ύψος (cm) | 155.5±15.6 | 155.5±16.6 | 0.992 | 158.1±13.8 | 0.526 |
| SDS ύψους | 0.3±1.1 | 0.3±1.0 | 0.865 | 0.2±0.8 | 0.759 |
| BMI (kg/m ²) | 20.6±3.6 | 20.0±3.1 | 0.357 | 19.5±2.7 | 0.216 |
| BMI SDS | 0.7±0.8 | 0.5±0.9 | 0.463 | 0.2±1.0 | 0.032 |
| Έφηβοι | 37(77.1) | 45(76.3) | 0.969 | 18(81.8) | 0.439 |
| Ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης (U/kg) | 0.9±0.2 | 1.0±0.3 | 0.214 | 1.0±0.3 | 0.145 |
| GADA (U/ml) | 5.4±8.7 | 12.6±22.4 | 0.064 | 17.9±33.7 | 0.035 |
| GADA θετικά | 23(47.9) | 35(59.3) | 0.938 | 13(59.1) | 0.873 |
| IA-2A (U/ml) | 4.0±5.0 | 3.7±6.1 | 0.791 | 2.9±4.0 | 0.410 |
| IA-2A θετικά | 26(54.1) | 36(61.0) | 0.126 | 14(63.6) | 0.935 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως n(%). *Chi-squared t-test

Στη συνέχεια αναζητήθηκαν πιθανές διαφορές μεταξύ των 3 υποομάδων ανάλογα με την ποιότητα του γλυκαιμικού ελέγχου όσον αφορά τον ΟΑΔ (πίνακας 30). Παρατηρούμε ότι οι ασθενείς με μέτριο μεταβολικό έλεγχο είχαν οριακά μεγαλύτερο ΟΑΔ στο δείκτη (p=0.025) και μεγαλύτερο ΟΑΔ στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα σε σύγκριση με την ομάδα άριστης διαβητικής ρύθμισης, η οποία όμως δεν κατόρθωσε να φτάσει το προκαθορισμένο όριο στατιστικής σημαντικότητας (p=0.057). Αντίστοιχες συσχετίσεις της ποιότητας του γλυκαιμικού ελέγχου με τον ΟΑΔ δεν παρατηρήθηκαν για άλλες θέσεις εξέτασης.

Πίνακας 30. Σύγκριση των μετρήσεων ΟΑΔ των ασθενών της μελέτης (n=129) ανάλογα με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου: Α) άριστος (HbA_{1c}<7.6%), Β) μέτριος (HbA_{1c}:7.6-9.0%) και Γ) πτωχός (HbA_{1c}>9.0%).

| | Α)Άριστος έλεγχος (n=48) | Β)Μέτριος έλεγχος (n=59) | p-value* (A vs B) | Γ)Πτωχός έλεγχος (n=22) | p-value* (A vs Γ) |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| Δείκτης | 3.1±1.0 | 3.6±1.1 | 0.025 | 3.5±1.2 | 0.235 |
| Αντίχειρας | 3.4±1.2 | 3.8±1.0 | 0.082 | 3.5±1.0 | 0.822 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 2.9±1.9 | 3.3±1.2 | 0.057 | 3.1±1.1 | 0.600 |
| Έξω σφυρό | 5.8±1.8 | 6.2±2.1 | 0.032 | 6.0±2.0 | 0.644 |
| Παθολογικός ΟΑΔ | 17(35.4) | 30(50.8) | 0.077 | 11(50.0) | 0.148 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%). * t-test για ανεξάρτητες μεταβλητές

Η αντίστοιχη ομαδοποίηση των ασθενών βάσει της ποιότητας του μεταβολικού ελέγχου διατηρήθηκε για την αναζήτηση συσχετίσεων με το αποτέλεσμα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, αλλά και με τις επιμέρους παραμέτρους της εξέτασης (πίνακας 31). Η συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού ΗΝΓ δε διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των 3 υποομάδων, παρότι υπήρχε τάση προοδευτικής αύξησης του ποσοστού των ασθενών που είχαν παθολογικό ΗΝΓ με την επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου (23.3%, 37,8% και 44.4% στις ομάδες άριστου, μέτριου και πτωχού μεταβολικού ελέγχου, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με πτωχό μεταβολικό έλεγχο μειονεκτούσαν σημαντικά σε συγκεκριμένες παραμέτρους των εξετασθέντων νεύρων των άνω και κάτω άκρων.

Όσον αφορά την κινητική καταγραφή της αγωγιμότητας του μέσου νεύρου, παρατηρήθηκαν προοδευτική μείωση στο σύνθετο προκλητό δυναμικό (CMAP-compound muscle action potential) (14.5±3.0mV, 14.0±8.4mV και 11.4±3.8 mV) και στην ταχύτητα αγωγής ερεθίσματος (ΚΤΑ-κινητική ταχύτητα αγωγιμότητας) (58.1±5.9m/sec, 57.5±5.7m/sec και 54.8±4.3m/sec) στις ομάδες άριστου, μέτριου και πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου αντίστοιχα. Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των δύο ακραίων ομάδων γλυκαιμικού ελέγχου, όσον αφορά την ΚΤΑ (p=0.004) και το CMAP (p=0.045), ενδεικτικά απομυελινωτικού και αξονικού τύπου διαταραχής στον κινητικό κλάδο του μέσου νεύρου αντίστοιχα. Επίσης, οι ασθενείς με

μέτριο μεταβολικό έλεγχο είχαν μικρότερο σύνθετο νευρικό δυναμικό (CNAP-coumpound nerve action potential) κατά την εξέταση του αισθητικού κλάδου του μέσου νεύρου σε σύγκριση με τους άριστα ρυθμισμένους ασθενείς ($p=0.031$). Αντίθετα, οι ασθενείς με πτωχή ρύθμιση, ενώ φαίνεται να μειονεκτούν σε σύγκριση με τους άριστα ρυθμισμένους, όσον αφορά την εν λόγω παράμετρο (CNAP: 35.2 ± 12.5 m/sec έναντι 40.4 ± 13.3 m/sec), η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, οι εν λόγω, πτωχά ρυθμισμένοι ασθενείς, είχαν μικρότερο σύνθετο προκλητό δυναμικό (CMAP) και μεγαλύτερο λανθάνοντα χρόνο αντίδρασης (latency time) στην κινητική καταγραφή του περονιαίου νεύρου ($p=0.025$ και $p=0.008$ αντίστοιχα).

Πίνακας 31. Σύγκριση των μετρήσεων του ΗΝΓ των ασθενών της μελέτης (n=85) ανάλογα με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου: Α) άριστος (HbA_{1c}<7.6%), Β) μέτριος (HbA_{1c}:7.6-9.0%) και Γ) πτωχός (HbA_{1c}>9.0%).

| | | Α)Άριστος έλεγχος (n=30) | Β)Μέτριος έλεγχος (n=37) | ρ- value* (A vs B) | Γ)Πτωχός έλεγχος (n=18) | ρ- value*(A vs Γ) |
|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | Περονιαίο νεύρο | | | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΔX (msec) | 3.3±0.5 | 3.2±0.5 | 0.706 | 2.9±0.5 | 0.075 |
| | CNAP (μV) | 9.3±5.3 | 8.7±3.4 | 0.567 | 9.2±3.7 | 0.904 |
| | ATA (m/sec) | 42.2±3.6 | 42.2±3.8 | 0.988 | 43.3±4.2 | 0.354 |
| Κινητικός κλάδος | ΤΔX (msec) | 4.1±0.6 | 4.4±0.7 | 0.146 | 4.8±1.0 | 0.008 |
| | CMAP (mV) | 7.1±2.7 | 6.9±3.0 | 0.730 | 5.4±2.0 | 0.025 |
| | ΚΤΑ (m/sec) | 51.0±6.5 | 50.1±5.1 | 0.550 | 48.6±4.9 | 0.202 |
| | Γαστροκνημιαίο νεύρο | | | | | |
| | ΔX (msec) | 3.2±0.5 | 3.1±0.5 | 0.738 | 3.0±0.5 | 0.409 |
| | CNAP (μV) | 12.3±4.6 | 11.8±3.4 | 0.553 | 14.4±6.0 | 0.199 |
| | ATA (m/s) | 41.9±5.8 | 42.0±2.9 | 0.945 | 42.9±3.2 | 0.500 |
| | Μέσο νεύρο | | | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΔX (msec) | 2.5±0.3 | 2.7±0.3 | 0.096 | 2.6±0.3 | 0.227 |
| | CNAP (μV) | 40.4±13. 3 | 33.7±11.4 | 0.031 | 35.2±12. 5 | 0.191 |
| | ATA (m/sec) | 52.6±4.4 | 51.6±3.0 | 0.301 | 51.0±3.0 | 0.202 |
| Κινητικός κλάδος | ΤΔX (msec) | 3.3±0.4 | 3.4±0.4 | 0.080 | 3.3±0.5 | 0.798 |
| | CMAP (mV) | 14.5±3.0 | 14.0±8.4 | 0.763 | 11.4±3.8 | 0.004 |
| | ΚΤΑ (m/sec) | 58.1±5.9 | 57.5±5.7 | 0.675 | 54.8±4.3 | 0.045 |
| | ΗΝΓ | 7(23.3) | 14(37.8) | 0.247 | 8(44.4) | 0.318 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%). * t-test για ανεξάρτητες μεταβλητές: Mann-Whitney U test. ΔX: λανθάνων χρόνος, CNAP: σύνθετο νευρικό δυναμικό, ATA: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας, ΤΔX: τελικός λανθάνων χρόνος, CMAP: σύνθετο προκλητό δυναμικό, ΚΤΑ: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας

Στη συνέχεια, συγχωνεύσαμε τις υποομάδες ενδιάμεσου και πτωχού μεταβολικού ελέγχου, προκειμένου να αυξηθεί το μέγεθος του δείγματος που αντιστοιχεί στις

υποομάδες των ασθενών, όταν ως κριτήριο διάκρισης χρησιμοποιηθεί η μέση τιμή της HbA_{1c} (πίνακας 32). Δεν παρατηρήσαμε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των δύο, πλέον, υποομάδων ασθενών, με εξαίρεση και πάλι τον τίτλο των αυτοαντισωμάτων GADA, που ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα των άριστα ρυθμισμένων ασθενών.

Πίνακας 32. Σύγκριση περιγραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης (n=129) ανάλογα με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου: Α) άριστος (HbA_{1c}<7.6%), Β) μέτριος ή πτωχός (HbA_{1c}≥7.6%).

| | Άριστος έλεγχος (n=48) | Μέτριος ή πτωχός έλεγχος (n=81) | p-value* |
|---|---------------------------|------------------------------------|--------------|
| Ηλικία (έτη) | 13.5±4.0 | 13.0±2.8 | 0.380 |
| Φύλο (άρρεν) | 23(47.9) | 40(49.4) | 0.724 |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | 7.8±3.6 | 8.0±3.2 | 0.767 |
| Διάρκεια νόσου (έτη) | 5.7±3.8 | 5.0±2.9 | 0.207 |
| Ύψος (cm) | 155.5±15.6 | 155.6±15.6 | 0.793 |
| Ύψος SDS | 0.3±1.1 | 0.2±1.0 | 0.392 |
| BMI (kg/m ²) | 20.6±3.6 | 29.8±2.9 | 0.179 |
| BMI SDS | 0.7±0.8 | 0.4±1.0 | 0.189 |
| Έφηβοι | 37(77.1) | 63(77.8) | 0.847 |
| Ημερήσια δΟΣολογία ινσουλίνης(IU/kg) | 0.9±0.2 | 1.0±0.3 | 0.771 |
| GADA (U/ml) | 5.4±8.7 | 14.5±26.4 | 0.040 |
| GADA θετικά | 23(47.9) | 48(59.3) | 0.655 |
| IA-2A (U/ml) | 4.0±5.0 | 3.6±5.7 | 0.942 |
| IA-2A θετικά | 26(54.1) | 50(61.7) | 0.345 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως n(%). *Chi-squared t-test

Ακολούθως διατηρήθηκε ανωτέρω κατάταξη των ασθενών σε δύο υποομάδες προκειμένου να συγκριθούν τα ευρήματα από την εξέταση της παλλαισθησίας (πίνακας 33). Όπως προκύπτει, σχετικά με τους άριστα ρυθμισμένους ασθενείς, αν και παρουσίαζαν χαμηλότερες τιμές OAD σε όλες τις θέσεις εξέτασης σε σύγκριση με τους υπόλοιπους (3.1±1.0 mV έναντι 3.6±1.1mV, 3.5±1.2mV έναντι 3.7±1.2mV, 3.0±1.0mV έναντι 3.2±1.2mV και 5.8±1.8mV έναντι 6.2±2.1mV), οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά

σημαντικές. Τέλος, παρόλο που οι άριστα ρυθμισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν σε χαμηλότερο ποσοστό παθολογική δοκιμασία εκτίμησης της παλλαισθησίας (35.4% έναντι 49.4%), και σε αυτή την περίπτωση οι διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Αντίστοιχα στον πίνακα 34 φαίνεται ότι οι ασθενείς με άριστο γλυκαιμικό έλεγχο εμφάνιζαν παθολογικό ΗΝΓ σε μικρότερο ποσοστό από τους υπολοίπους (23.3% έναντι 40%), όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Εξετάζοντας κάθε μία ηλεκτροφυσιολογική παράμετρο χωριστά, οι ασθενείς με άριστη ρύθμιση πλεονεκτούν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μόνο στο σύνθετο νευρικό δυναμικό (CNAP) του μέσου νεύρου ($p=0.026$), ενδεικτικό της λειτουργικότητας του νευράζονα. Όσον αφορά τις υπόλοιπες παραμέτρους, δεν αναδεικνύονται στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Πίνακας 33. Σύγκριση των μετρήσεων ΟΑΔ των ασθενών της μελέτης ($n=129$) ανάλογα με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου: Α) άριστος ($HbA_{1c}<7.6\%$), Β) μέτριος ή πτωχός ($HbA_{1c}\geq 7.6\%$).

| | Άριστος έλεγχος ($n=48$) | Μέτριος ή πτωχός έλεγχος ($n=81$) | p-value* |
|-----------------------|-------------------------------|--|----------|
| Δείκτης | 3.1±1.0 | 3.6±1.1 | 0.110 |
| Αντίχειρας | 3.4±1.2 | 3.7±1.2 | 0.082 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 2.9±1.9 | 3.2±1.2 | 0.270 |
| Έξω σφυρό | 5.8±1.8 | 6.2±2.1 | 0.258 |
| Παθολογικός ΟΑΔ | 17(35.4) | 41(50.6) | 0.426 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως $n(\%)$. * t-test για ανεξάρτητες μεταβλητές

Πίνακας 34. Σύγκριση των μετρήσεων του ΗΝΓ των ασθενών της μελέτης (n=85) ανάλογα με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου: Α) άριστος (HbA_{1c}<7.6%), Β) μέτριος ή πτωχός (HbA_{1c}≥7.6%).

| | | Άριστος έλεγχος (n=30) | Μέτριος ή πτωχός έλεγχος (n=55) | p-value* |
|----------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------|
| | Περωνιαίο νεύρο | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (msec) | 3.3±0.5 | 3.1±0.5 | 0.070 |
| | CNAP (μV) | 9.2±5.2 | 8.9±3.5 | 0.787 |
| | ATA (m/sec) | 42.0±3.6 | 42.7±3.8 | 0.456 |
| Κινητικός κλάδος | ΤΛX (msec) | 4.2±0.7 | 4.5±0.0 | 0.072 |
| | CMAP (mV) | 7.1±2.6 | 6.4±2.8 | 0.241 |
| | KTA (m/sec) | 51.0±6.3 | 49.6±5.1 | 0.284 |
| | Γαστροκημιαίο νεύρο | | | |
| | ΛX (msec) | 3.2±0.5 | 3.1±0.5 | 0.249 |
| | CNAP (μV) | 12.2±4.5 | 12.7±4.5 | 0.630 |
| | ATA (m/sec) | 42.0±5.6 | 42.2±3.0 | 0.791 |
| | Μέσο νεύρο | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (msec) | 2.5±0.3 | 2.7±0.3 | 0.084 |
| | CNAP (μV) | 40.3±12.9 | 34.0±11.8 | 0.026 |
| | ATA (m/sec) | 52.8±4.4 | 51.3±2.9 | 0.052 |
| Κινητικός κλάδος | ΤΛX (msec) | 3.3±0.4 | 3.4±0.4 | 0.281 |
| | CMAP (mV) | 14.2±3.1 | 13.2±7.4 | 0.475 |
| | KTA (m/sec) | 58.0±5.7 | 56.7±5.5 | 0.310 |
| | ΗΝΓ (παθολογικό) | 7(23.3) | 22(40.0) | 0.285 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%). * t-test για ανεξάρτητες μεταβλητές: Mann-Whitney U test. ΛX: λανθάνων χρόνος, CNAP: σύνθετο νευρικό δυναμικό, ATA: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας, ΤΛX: τελικός λανθάνων χρόνος, CMAP: σύνθετο προκλητό δυναμικό, KTA: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας

3.3) ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΟΟΜΑΔΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Καθώς δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την προληπτική εξέταση των παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1 για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας, χρησιμοποιήθηκαν οι οδηγίες του ISPAD για την προληπτική εξέταση αναφορικά με την εμφάνιση των άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ 1 (Donaghue KC και

συν., 2014). Σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες, η προληπτική εξέταση των παιδιών με ΣΔ 1 για έγκαιρη ανίχνευση διαβητικής νεφροπάθειας ή αμφιβληστροειδοπάθειας πρέπει να ξεκινά στην εφηβεία ή μετά από 2-5 έτη από την έναρξη της νόσου. Με βάση λοιπόν τις οδηγίες αυτές, στο σκέλος αυτο της ανάλυσης, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο υποομάδες ανάλογα με τη διάρκεια ΣΔ 1: μικρής διάρκειας νόσου (2-5 έτη) και εκείνους με μακρύτερη διάρκεια νόσου (≥ 5 έτη). Όπως φαίνεται στον πίνακα 35 οι ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου ήταν μικρότερης ηλικίας ($p < 0.0001$), ύψους ($p = 0.022$) και BMI ($p = 0.015$), διαγνώστηκαν με διαβήτη σε μεγαλύτερη ηλικία ($p < 0.0001$) και είχαν χαμηλότερο τίτλο IA-2A ($p = 0.006$) σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου. Αντίθετα οι δύο υποομάδες ασθενών δε διαφέρουν ως προς το BMI, την παρουσία εφηβείας, την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου, την ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης και τη συχνότητα ανεύρεσης αυτοαντισωμάτων GADA ή IA-2A.

Πίνακας 35. Σύγκριση περιγραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης ($n=129$) ανάλογα με τη διάρκεια νόσου.

| | Διάρκεια νόσου <5 έτη (n=70) | Διάρκεια νόσου ≥ 5 έτη (n=59) | p-value |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Ηλικία (έτη) | 12.2 \pm 2.7 | 14.5 \pm 3.5 | <0.0001 ‡ |
| Φύλο (άρρεν) | 34 (48.6) | 29 (49.2) | 0.885† |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | 9.3 \pm 2.8 | 6.3 \pm 3.2 | <0.0001 ‡ |
| Ύψος (cm) | 153.2 \pm 16.0 | 159.6 \pm 14.6 | 0.022 ‡ |
| SDS ύψους | 0.4 \pm 1.0 | 0.1 \pm 0.9 | 0.060‡ |
| BMI (kg/m ²) | 19.5 \pm 2.9 | 20.9 \pm 3.4 | 0.015 ‡ |
| BMI SDS | 0.5 \pm 0.9 | 0.5 \pm 0.9 | 0.922‡ |
| Έφηβοι | 50 (71.4) | 50 (84.7) | 0.060† |
| Ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης (U/kg) | 0.9 \pm 0.3 | 1.0 \pm 0.3 | 0.151 |
| Μέση HbA _{1c} (%) | 8.0 \pm 1.3 | 8.2 \pm 1.6 | 0.436‡ |
| GADA (U/ml) | 13.1 \pm 25.4 | 8.9 \pm 17.5 | 0.313§ |
| GADA θετικά | 38 (64.4) | 30 (58.8) | 0.548† |
| IA2A (U/ml) | 5.0 \pm 6.3 | 2.2 \pm 3.7 | 0.006 § |
| IA2A θετικά | 39 (66.1) | 26 (52.0) | 0.135† |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%). † Chi-squared test ; ‡ T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές; § Mann-Whitney U test

Ακολούθως, οι εξετάστηκαν οι διαφορές μεταξύ των ανωτέρω υποομάδων ασθενών όσον αφορά τα αποτελέσματα τις δοκιμασίας εκτίμησης της παλλαισθησίας (πίνακας 36). Όπως φαίνεται, παρότι η υποομάδα των ασθενών με μικρή διάρκεια νόσου τείνει να έχει χαμηλότερο ΟΑΔ σε όλες τις θέσεις εξέτασης (3.3 ± 1.1 mV έναντι 3.5 ± 1.1 mV, 3.5 ± 1.1 mV έναντι 3.7 ± 1.2 mV, 3.1 ± 1.1 mV έναντι 3.2 ± 1.1 mV και 5.8 ± 1.6 mV έναντι 6.3 ± 2.4 mV), οι διαφορές που παρατηρούνται δεν είναι στατιστικά σημαντικές. Αντίστοιχα οι ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου έχουν λιγότερο συχνά παθολογική δοκιμασία μέτρησης ΟΑΔ σε σύγκριση με εκείνους που έχουν περισσότερα χρόνια ΣΔ 1, σε ποσοστά που ανέρχονται στο 42.8% και 47.5% αντίστοιχα, χωρίς, εντούτοις, οι διαφορά που παρατηρείται να είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 36. Σύγκριση των μετρήσεων ΟΑΔ των ασθενών της μελέτης (n=129) ανάλογα με τη διάρκεια νόσου.

| | Διάρκεια νόσου <5 έτη (n=70) | Διάρκεια νόσου ≥ 5 έτη (n=59) | p-value† |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------|
| Δείκτης (V) | 3.3 ± 1.1 | 3.5 ± 1.1 | 0.305 |
| Αντίχειρας (V) | 3.5 ± 1.1 | 3.7 ± 1.2 | 0.323 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού (V) | 3.1 ± 1.1 | 3.2 ± 1.1 | 0.435 |
| Έξω σφυρό (V) | 5.8 ± 1.6 | 6.3 ± 2.4 | 0.157 |
| Παθολογικός ΟΑΔ | 30 (42.8) | 28 (47.5) | 0.161 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%). † T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές

Στη συνέχεια εξετάστηκαν οι διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών όσον αφορά τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης νευρικής αγωγιμότητας (πίνακας 37). Επίσης, οι ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου εμφανίζουν χαμηλότερο σύνθετο νευρικό δυναμικό σε περνιαίο και γαστροκνημιαίο νεύρο, υποδηλώνοντας μια αρχόμενη δυσλειτουργία στα αισθητικά νεύρα των κάτω άκρων.

Πίνακας 37. Σύγκριση των μετρήσεων του ΗΝΓ των ασθενών της μελέτης (n=85) ανάλογα με τη διάρκεια νόσου.

| | | Διάρκεια νόσου <5 έτη (n=48) | Διάρκεια νόσου ≥5 έτη (n=37) | p-value† |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------|
| | Περωνιαίο νεύρο | | | |
| Αισθητικός κλάδος | LX (msec) | 3.2±0.5 | 3.2±0.6 | 0.979 |
| | CNAP (μV) | 10.2±4.1 | 8.1±4.0 | 0.020 |
| | ATA (m/sec) | 42.3±3.9 | 42.6±3.5 | 0.772 |
| Κινητικός κλάδος | TLX (msec) | 4.4±0.8 | 4.4±0.8 | 0.966 |
| | CMAP (mV) | 6.3±2.9 | 7.3±2.3 | 0.087 |
| | KTA (m/sec) | 50.5±6.1 | 49.4±4.8 | 0.371 |
| | Γαστροκνημιαίο νεύρο | | | |
| | LX (msec) | 3.1±0.5 | 3.1±0.5 | 0.851 |
| | CNAP (μV) | 13.6±4.7 | 11.6±4.2 | 0.041 |
| | ATA (m/sec) | 42.0±4.9 | 42.4±2.8 | 0.665‡ |
| | Μέσο νεύρο | | | |
| Αισθητικός κλάδος | LX (msec) | 2.6±0.3 | 2.6±0.3 | 0.495 |
| | CNAP (μV) | 35.7±11.0 | 36.6±14.4 | 0.740 |
| | ATA (m/sec) | 51.2±2.8 | 52.6±4.3 | 0.062‡ |
| Κινητικός κλάδος | TLX (msec) | 3.4±0.4 | 3.3±0.4 | 0.691 |
| | CMAP (mV) | 13.6±7.4 | 13.8±4.3 | 0.925‡ |
| | KTA (m/sec) | 57.5±5.5 | 56.4±5.5 | 0.341 |
| | ΗΝΓ παθολογικό | 21 (44.7) | 8 (21.6) | 0.247§ |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%). † T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές; ‡ Wilcoxon rank sum test p-value; § Chi-squared test. LX: λανθάνων χρόνος, CNAP: σύνθετο νευρικό δυναμικό, ATA: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας, TLX: τελικός λανθάνων χρόνος, CMAP: σύνθετο προκλητό δυναμικό, KTA: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας.

3.3) ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ/ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΝΗΣΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ (GADA ΚΑΙ IA-2A)

Από τον πληθυσμό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη θετικά GADA και IA-2A είχαν 62.7% και 58.7% του πληθυσμού αντίστοιχα, ενώ 42.4% των ασθενών είχαν θετικά και τα δύο αντισώματα.. Αρχικά, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε δύο

υποομάδες, ανάλογα με την παρουσία/απουσία GADA (πίνακας 38). Όπως προκύπτει από τον πίνακα οι δύο ομάδες ασθενών δε διαφέρουν ως προς την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια νόσου, την ημερήσια δΟΣολογία ινσουλίνης και την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου. Εξαιρέση αποτελεί ο τίτλος των IA-2A που είναι υψηλότερος κατ' απόλυτη τιμή στους ασθενείς με θετικά GADA. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που παρουσιάζουν θετικά GADA δεν εμφανίζουν συχνότερα θετικά και τα IA-2A, με βάση τα χρησιμοποιούμενα όρια του φυσιολογικού.

Πίνακας 38. Σύγκριση των περιγραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης (n=129) ανάλογα με την παρουσία ή όχι αυτοαντισωμάτων GADA.

| | GADA αρνητικά (n=48) | GADA θετικά (n=81) | p-value[†] |
|--|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Ηλικία (έτη) | 13.7±3.6 | 13.1±3.2 | 0.426 [‡] |
| Φύλο (άρρεν) | 26 (54.2) | 37 (45.7) | 0.504 |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | 7.8±3.9 | 7.9±3.1 | 0.816 [‡] |
| Διάρκεια νόσου (έτη) | 5.9±3.6 | 5.3±3.2 | 0.352 [‡] |
| Ύψος (cm) | 157.3±17.2 | 155.9±15.6 | 0.663 [‡] |
| SDS ύψους | 0.2±0.9 | 0.3±1.1 | 0.499 [‡] |
| BMI (kg/m²) | 20.0±3.2 | 20.2±3.4 | 0.765 [‡] |
| BMI SDS | 0.4±0.9 | 0.5±1.0 | 0.622 [‡] |
| Έφηβοι | 37 (77.1) | 63 (77.8) | 0.831 |
| Ημερήσια δΟΣολογία ινσουλίνης (IU/kg) | 1.0±0.3 | 0.9±0.3 | 0.056 [‡] |
| Μέση HbA1c(%) | 8.2±1.5 | 8.1±1.3 | 0.838 [‡] |
| IA-2A (U/ml) | 2.3±3.2 | 4.5±6.2 | 0.043[‡] |
| IA-2A θετικά | 23 (47.9) | 53 (65.4) | 0.102 |
| Μικρολευκωματινουρία | 10 (20.8) | 10 (12.3) | 0.216 |
| Συνοδός αυτοανοσία (παρουσία έναντι απουσίας) | 18 (37.5) | 30 (37.0) | 0.965 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%).[†] Chi-squared test ;[‡] T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές.

Στον πίνακα 39 φαίνεται η σύγκριση των δύο υποομάδων ασθενών, βάσει της παρουσίας των GADA, όσον αφορά την εκτίμηση της παλλαισθησίας. Οι ασθενείς με θετικά GADA δε φαίνεται να διαφέρουν από τους υπόλοιπους όσον αφορά τη συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού ΟΑΔ κατά την εκτίμηση με το biothesiometer ή την απόλυτη τιμή του ΟΑΔ στις επιμέρους θέσεις εξέτασης.

Πίνακας 39. Σύγκριση των μετρήσεων ΟΑΔ των ασθενών της μελέτης ανάλογα με την παρουσία αυτοαντισωμάτων GADA

| | GADA αρνητικά (n=48) | GADA θετικά (n=81) | p-value† |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Δείκτης | 3.6 ± 1.1 | 3.3 ± 1.1 | 0.169 |
| Αντίχειρας | 3.9 ± 1.3 | 3.5 ± 1.1 | 0.105 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 3.3 ± 1.2 | 3.1 ± 1.1 | 0.232 |
| Έξω σφυρό | 6.3 ± 2.1 | 5.9 ± 2.1 | 0.283 |
| Παθολογικός ΟΑΔ | 22 (52.4) | 36 (44.4) | 0.226 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD. † T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές.

Ακολούθως εξετάζονται οι διαφορές των δύο υποομάδων ασθενών βάσει της παρουσίας ή όχι GADA, αναφορικά με τα αποτελέσματα του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου (πίνακας 40). Παρόλο που οι ασθενείς με θετικά GADA παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό παθολογικό ΗΝΓ (35.2% έναντι 32.3%) η διαφορά που προκύπτει δεν είναι στατιστικά σημαντική. Εντούτοις, αν εξετάσουμε χωριστά τις επιμέρους παραμέτρους του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου, θα διαπιστώσουμε ότι έχουν σημαντικά χαμηλότερο σύνθετο νευρικό δυναμικό περνιαίου νεύρου ($p=0.046$). Δεν παρατηρούνται αντίστοιχες διαφορές όσον αφορά τις υπόλοιπες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους μεταξύ των δύο υποομάδων με ή χωρίς GADA

Πίνακας 40. Σύγκριση των μετρήσεων του ΗΝΓ των ασθενών (n=85) ανάλογα με την παρουσία αυτοαντισωμάτων GADA.

| | | GADA αρνητικά (n=31) | GADA θετικά (n=54) | p-value† |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------|
| | Περωνιαίο νεύρο | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (msec) | 3.2±0.6 | 3.2±0.5 | 0.898 |
| | CNAP (μV) | 10.2±4.2 | 8.3±3.0 | 0.046 |
| | ATA (m/sec) | 42.3±4.1 | 42.5±3.5 | 0.840 |
| Κινητικός κλάδος | TΛX (msec) | 4.6±0.9 | 4.3±0.7 | 0.075 |
| | CMAP (mV) | 6.9±2.9 | 6.5±2.7 | 0.549 |
| | KTA (m/sec) | 49.0±6.2 | 50.7±5.1 | 0.166 |
| | Γαστροκνημιαίο νεύρο | | | |
| | ΛX (msec) | 3.2±0.5 | 3.1±0.5 | 0.472 |
| | CNAP (μV) | 12.9±4.9 | 12.3±4.3 | 0.533 |
| | ATA (m/sec) | 42.0±3.4 | 42.2±4.5 | 0.778 |
| | Μέσο νεύρο | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (msec) | 2.6±0.3 | 2.6±0.3 | 0.469 |
| | CNAP (μV) | 34.4±14.4 | 37.3±13.1 | 0.302 |
| | ATA (m/sec) | 51.9±3.6 | 51.8±3.5 | 0.899 |
| Κινητικός κλάδος | TΛX (msec) | 3.4±0.4 | 3.3±0.4 | 0.656 |
| | CMAP (mV) | 13.7±4.3 | 13.5±7.2 | 0.938 |
| | KTA (m/sec) | 56.4±5.3 | 57.6±5.7 | 0.367 |
| | Παθολογικό ΗΝΓ | 10 (32.3) | 19 (35.2) | 0.748‡ |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD.† T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές; ‡Chi-squared test. ΛX: λανθάνων χρόνος, CNAP: σύνθετο νευρικό δυναμικό, ATA: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας, TΛX: τελικός λανθάνων χρόνος, CMAP: σύνθετο προκλητό δυναμικό, KTA: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας

Στη συνέχεια οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με την παρουσία IA-2 αυτοαντισωμάτων. Θετικά IA-2A ανευρέθησαν σε 76 ασθενείς, δηλαδή στο 58.7% του αρχικού πληθυσμού. Στον πίνακα 41 φαίνεται ότι οι δύο υποομάδες ασθενών δε διαφέρουν ως προς την ηλικία, τα σωματομετρικά στοιχεία, τη διάρκεια νόσου, την ηλικία κατά τη διάγνωση, το μεταβολικό έλεγχο, την ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης και την παρουσία ή τον τίτλο των GADA.

Πίνακας 41. Σύγκριση των περιγραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών της μελέτης (n=129) ανάλογα με την παρουσία αυτοαντισωμάτων IA-2A.

| | IA-2A αρνητικά (n=53) | IA-2A θετικά (n=76) | p-value‡ |
|---|--------------------------|------------------------|----------|
| Ηλικία (έτη) | 13.4 ± 3.4 | 13.3 ± 3.3 | 0.885 |
| Φύλο (άρρεν) | 31 (58.5) | 32 (42.1) | 0.167† |
| Ηλικία διάγνωσης (έτη) | 7.6 ± 3.7 | 8.0 ± 2.9 | 0.474 |
| Διάρκεια νόσου (έτη) | 5.8 ± 3.2 | 5.3 ± 3.5 | 0.452 |
| Ύψος (cm) | 156.3 ± 16.6 | 156.8 ± 16.0 | 0.886 |
| SDS ύψους | 0.1 ± 1.0 | 0.4 ± 1.0 | 0.200 |
| BMI (kg/m ²) | 19.9 ± 3.1 | 20.4 ± 3.5 | 0.456 |
| BMI SDS | 0.4 ± 1.0 | 0.6 ± 0.9 | 0.428 |
| Έφηβοι | 40 (75.5) | 60 (78.9) | 0.966† |
| Ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης(IU/kg) | 1.0±0.3 | 0.9±0.3 | 0.056‡ |
| Μέση HbA1c(%) | 8.2 ± 1.5 | 8.1 ± 1.2 | 0.808 |
| GADA (U/ml) | 10.1 ± 21.2 | 12.1 ± 22.9 | 0.647 |
| GADA θετικά | 29 (54.7) | 52 (68.4) | 0.102† |
| Μικρολευκωματινουρία | 9 (17.0) | 11 (14.5) | 0.681 |
| Συνοδός αυτοανοσία (παρουσία έναντι απουσίας) | 18 (34.0) | 26 (40.0) | 0.341 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως n(%). † Chi-squared test ; ‡ T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές. ΛΧ: λανθάνων χρόνος, CNAP: σύνθετο νευρικό δυναμικό, ΑΤΑ: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας, ΤΛΧ: τελικός λανθάνων χρόνος, CMAP: σύνθετο προκλητό δυναμικό, ΚΤΑ: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας.

Όσον αφορά επίσης την εκτίμηση του ΟΑΔ (πίνακας 42), δεν παρατηρούνται διαφορές στη συχνότητα ανεύρεσης παθολογικής δοκιμασίας στις δύο ομάδες ασθενών, που έχουν διακριθεί ανάλογα με την παρουσία/απουσία IA-2A. Εξετάζοντας επίσης την απόλυτη τιμή του ΟΑΔ σε δείκτη, αντίχειρα, μεγάλο δάκτυλο άκρου πόδα και σφυρό, δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στον ΟΑΔ ανάμεσα στις δύο προαναφερθείσες υποομάδες, με ή χωρίς IA-2A.

Πίνακας 42. Σύγκριση των μετρήσεων ΟΑΔ των ασθενών της μελέτης ανάλογα με την παρουσία αυτοαντισωμάτων ΙΑ-2Α (n=129).

| | ΙΑ-2Α αρνητικά (n=53) | ΙΑ-2Α θετικά (n=76) | p-value† |
|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Δείκτης | 3.4 ± 0.9 | 3.4 ± 1.2 | 0.911 |
| Αντίχειρας | 3.7 ± 1.1 | 3.6 ± 1.2 | 0.611 |
| Μεγάλο δάκτυλο ποδιού | 3.2 ± 1.1 | 3.1 ± 1.1 | 0.816 |
| Έξω σφυρό | 6.1 ± 2.1 | 6.0 ± 2.0 | 0.920 |
| Παθολογικός ΟΑΔ | 26 (49.1) | 32 (42.1) | 0.226 |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD. † T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές.

Εν συνεχεία, οι δύο ομάδες ασθενών που προέκυψαν ανάλογα με την παρουσία ή απουσία των ΙΑ-2Α συγκρίθηκαν αναφορικά με τα ηλεκτροφυσιολογικά τους ευρήματα (πίνακας 43). Παρόλο που η συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού ΗΝΓ στην ομάδα με θετικά ΙΑ-2Α είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με την ομάδα με αρνητικά αυτοαντισώματα (38.8% έναντι 27.8%), η διαφορά που προκύπτει δεν είναι στατιστικά σημαντική. Εξετάζοντας, όμως τις αριθμητικές τιμές των επιμέρους ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων, φαίνεται ότι οι ασθενείς με θετικά ΙΑ-2Α έχουν σημαντικά χαμηλότερο σύνθετο νευρικό δυναμικό περονιαίου νεύρου ($p=0.002$), όπως έχει προαναφερθεί και για τους ασθενείς με θετικά GADA. Και στην προκειμένη περίπτωση πάντως, δεν παρατηρούνται αντίστοιχες διαφορές όσον αφορά τις υπόλοιπες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους μεταξύ των δύο υποομάδων με ή χωρίς ΙΑ-2Α.

Πίνακας 43. Σύγκριση των μετρήσεων του ΗΝΓ των ασθενών (n=85) ανάλογα με την παρουσία αυτοαντισωμάτων ΙΑ-2Α.

| | | ΙΑ-2Α αρνητικά (n=36) | ΙΑ-2Α θετικά (n=49) | p-value [†] |
|-------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------|
| | Περονιαίο νεύρο | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (sec) | 3.1±0.5 | 3.2±0.5 | 0.316 |
| | CNAP (μV) | 10.6±4.0 | 7.8±3.9 | 0.002 |
| | ATA (m/sec) | 42.6±3.8 | 42.3±3.7 | 0.727 |
| Κινητικός κλάδος | TΛX (sec) | 4.6±0.9 | 4.3±0.7 | 0.102 |
| | CMAP (mV) | 6.8±3.1 | 6.6±2.5 | 0.682 |
| | KTA (m/sec) | 49.0±5.3 | 50.8±5.7 | 0.137 |
| | Γαστροκνημιαίο νεύρο | | | |
| | ΛX (sec) | 3.0±0.5 | 3.1±0.5 | 0.376 |
| | CNAP (μV) | 12.9±4.8 | 12.2±4.2 | 0.506 |
| | ATA (m/sec) | 42.0±3.1 | 42.2±4.7 | 0.800 |
| | Μέσο νεύρο | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (sec) | 2.6±0.3 | 2.6±0.3 | 0.422 |
| | CNAP (μV) | 35.0±13.8 | 37.1±11.6 | 0.411 |
| | ATA (m/sec) | 51.9±4.2 | 51.7±3.0 | 0.826 |
| Κινητικός κλάδος | TΛX (sec) | 3.3±0.4 | 3.3±0.4 | 0.950 |
| | CMAP (mV) | 13.3±4.0 | 13.8±7.5 | 0.695 |
| | KTA (m/sec) | 57.2±6.0 | 57.1±5.2 | 0.936 |
| | Παθολογικό ΗΝΓ | 10 (27.8) | 19 (38.8) | 0.291 [‡] |

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή±SD. [†] T-test για ανεξάρτητες μεταβλητές. [‡] Chi-squared test. ΛX: λανθάνων χρόνος, CNAP: σύνθετο νευρικό δυναμικό, ATA: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας, TΛX: τελικός λανθάνων χρόνος, CMAP: σύνθετο προκλητό δυναμικό, KTA: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας.

Στη συνέχεια, σε μία προέκταση των ευρημάτων της συσχέτισης καθενός από τα εξετασθέντα αυτοαντισώματα με τις παραμέτρους του ΗΝΓ, χωρίσαμε τους ασθενείς σε τρεις υποομάδες ανάλογα με την παρουσία κανενός, ενός ή δύο αυτοαντισωμάτων (εκ των GADA και ΙΑ-2Α) (πίνακας 44). Όπως προκύπτει, η αύξηση του αριθμού των θετικών αυτοαντισωμάτων οδηγεί σε προοδευτικά χαμηλότερο αισθητικό (CNAP) αλλά και κινητικό (CMAP) δυναμικό στο περονιαίο νεύρο. Επίσης, οι ασθενείς με αρνητικά αυτοαντισώματα έχουν σημαντικά υψηλότερο αισθητικό δυναμικό (CNAP) στο γαστροκνημιαίο νεύρο, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ένα θετικό αυτοαντίσωμα.

Πίνακας 44. Σύγκριση των μετρήσεων του ΗΝΓ των ασθενών (n=85) ανάλογα με την παρουσία αυτοαντισωμάτων GADA ή/και IA-2A. Διάκριση τριών υποομάδων ασθενών: Α) αρνητικά GADA και IA-2A (-/-), Β) θετικό ένα αυτοαντίσωμα GADA ή IA-2A (+/-) και Γ) θετικά δύο αυτοαντισώματα GADA και IA-2^A (+/+).

| | 10, | (A) (n=17) | (B) (n=32) | p-value*(A vs B) | (Γ) (n=36) | p-value*(A vs B) | p-value*(B vs Γ) | A vs B vs Γ [§] |
|-------------------|-----------------------------|-------------|-------------|------------------|-------------|------------------|------------------|--------------------------|
| | Περωνιαίο νεύρο | | | | | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (sec) | 3.06±0.52 | 3.19±0.53 | 0.435 | 3.2±0.52 | 0.375 | 0.930 | 0.217 |
| | CNAP (μV) | 11.82±3.66 | 8.98±4.09 | 0.021 | 7.72±3.82 | 0.001 | 0.217 | 0.453 |
| | ATA (m/sec) | 43.14±4.32 | 41.71±3.46 | 0.212 | 42.74±3.55 | 0.723 | 0.231 | 0.627 |
| Κινητικός κλάδος | TΛX (sec) | 4.81±1.03 | 4.33±0.64 | 0.053 | 4.26±0.67 | 0.128 | 0.671 | 0.627 |
| | CMAP (mV) | 7.56±2.78 | 6.31±3.10 | 0.158 | 6.05±2.36 | 0.019 | 0.739 | 0.017 |
| | KTA (m/sec) | 49.79±6.3 | 48.30±5.13 | 0.378 | 51.79±5.2 | 0.229 | 0.067 | 0.067 |
| | Γαστροκνημιαίο νεύρο | | | | | | | |
| | ΛX (sec) | 3.02±0.54 | 3.18±0.44 | 0.260 | 3.09±0.48 | 0.635 | 0.407 | 0.487 |
| | CNAP (μV) | 14.42±5.63 | 11.48±3.22 | 0.024 | 12.51±4.67 | 0.201 | 0.296 | 0.253 |
| | ATA (m/sec) | 42.15±3.28 | 41.83±3.29 | 0.745 | 42.4±5.07 | 0.855 | 0.589 | 0.237 |
| | Μέσο νεύρο | | | | | | | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (sec) | 2.61±0.34 | 2.68±0.32 | 0.507 | 2.56±0.29 | 0.565 | 0.115 | 0.240 |
| | CNAP (μV) | 34.33±11.94 | 34.03±12.41 | 0.935 | 39.07±12.62 | 0.201 | 0.102 | 0.077 |
| | ATA (m/sec) | 52.25±4.48 | 51.57±3.42 | 0.557 | 51.81±3.23 | 0.686 | 0.768 | 0.726 |
| Κινητικός κλάδος | TΛX (sec) | 3.29±0.45 | 3.42±0.43 | 0.335 | 3.29±0.38 | 0.994 | 0.191 | 0.196 |
| | CMAP (mV) | 13.53±4.33 | 13.32±4.08 | 0.868 | 13.85±8.38 | 0.883 | 0.746 | 0.551 |
| | KTA (m/sec) | 56.16±5.13 | 57.83±6.19 | 0.346 | 57.02±5.21 | 0.574 | 0.561 | 0.667 |

* T-test, § Kruskal-Wallis one way ANOVA. ΛX: λανθάνων χρόνος, CNAP: σύνθετο νευρικό δυναμικό, ATA: αισθητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας, TΛX: τελικός λανθάνων χρόνος, CMAP: σύνθετο προκλητό δυναμικό, KTA: κινητική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας.

IV) ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τη συχνότερη αιτία νευροπάθειας στις ανεπτυγμένες χώρες, προσβάλλοντας το 60% των ασθενών (*Tesfaye S και συν., 1996*). Η διαβητική νευροπάθεια ορίζεται ως η διαταραχή της λειτουργικότητας του περιφερικού νευρικού συστήματος που οφείλεται στη βασική νόσο, και αρχικά είναι υποκλινική, για να εξελιχθεί στην πορεία σε συμπτωματική νευροπάθεια (*American Diabetes Association/American Academy of Neurology, 1988*). Η νευρική δυσλειτουργία, όσον αφορά το ΣΔ 1, αν και εκδηλώνεται συνήθως στην ενήλικη ζωή, φαίνεται ότι έχει τις ρίζες της στην παιδική ή εφηβική ηλικία, με πρώιμη, υποκλινική προσβολή των ασθενών (*Marcovecchio ML και συν., 2011*). Έχουν όμως αναφερθεί και παιδιατρικοί ασθενείς με συμπτώματα διαβητικής νευροπάθειας (*Gamstorp I και συν., 1966, Nery Ferreira BE και συν., 2005*).

Η υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος, αλλά όχι ο μοναδικός παράγοντας που ευθύνεται για τη νευρική βλάβη στο διαβήτη (*Nathan DM, 1996*). Η διάρκεια νόσου (*Abad και συν., 2002*), το ύψος του ασθενούς (*Mohsin F και συν., 2005*) και η εφηβεία (*Barkai L και συν., 2000*), είναι επίσης κάποιες από τις παραμέτρους που έχουν κατά καιρούς συσχετιστεί με την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας, χωρίς όμως να υπάρχει ομοφωνία για το ρόλο τους, ιδίως σε παιδιατρικούς ασθενείς. Υπάρχουν επιπρόσθετα ενδείξεις ότι στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας συμμετέχουν και αυτοάνοσοι μηχανισμοί (*Gilbey SG και συν., 1988*). Έχουν μάλιστα ανιχνευτεί σε ασθενείς με διαβήτη διάφορα αντισώματα έναντι αυτοαντιγόνων που εκφράζονται στο νευρικό σύστημα (*Vinik A και συν., 1995, Lucchetta M και συν., 2010, Zanone MM, Favaro E και συν., 2003*), χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί αν έχουν ενεργό ρόλο στην ανάπτυξη της διαβητικής νευροπάθειας ή αντανακλούν δευτερογενώς τη νευρική βλάβη (*Vinik A και συν., 1995, Zanone MM, Favaro E και συν., 2003*). Τα αυτοαντισώματα GADA και IA-2A στρέφονται έναντι βασικών αντιγόνων των β-κυττάρων του παγκρέατος, αλλά και μορίων που εκφράζονται στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα (*Tillakaratne N και συν., 1992, Taplin CE και συν., 2008, Harashima S και συν., 2005, Mziaut H και συν., 2008*). Στους ασθενείς με ΣΔ 1, τα εν λόγω αυτοαντισώματα μειώνονται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου με την προοδευτική εξάντληση των β-κυττάρων, που αποτελούν και τον κύριο αντιγονικό τους στόχο (*Tuomi T και συν., 1993, Wilmot-Russel H και συν., 2013*). Εντούτοις, η παραμονή υψηλών τίτλων αυτοαντισωμάτων σε κάποιους ασθενείς

φαίνεται ότι μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας (Kaufman DL και συν., 1992, Hoeldke RD και συν., 2000, Hoeldke RD και συν., 2007). Άλλοι ερευνητές, ωστόσο, αντικρούουν την ανωτέρω υπόθεση (Tuomi T και συν., 1993, Ko GT και συν., 2000, Zanone MM και συν., 1994, Roll U και συν., 1995, Lucchetta M και συν., 2010).

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η εκτίμηση της λειτουργικότητας του περιφερικού νευρικού συστήματος και συγκεκριμένα των μεγάλων νευρικών ινών, καθώς και η συσχέτιση πιθανής δυσλειτουργίας τους με διάφορες παραμέτρους. Η αξιολόγηση της ακεραιότητάς των μακρών νευρικών ινών έγινε με καθιερωμένες στη βιβλιογραφία μεθόδους, την εκτίμηση της παλλαισθησίας με biothesiometer (Davis , και συν., 1997, Nelson D και συν., 2006) αλλά και τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο με ΗΝΓ, που αποτελεί και την εξέταση αναφοράς (San Antonio Conference, 1992). Ακολούθως, αναζητήθηκε ενδεχόμενη συσχέτιση των δεικτών περιφερικής νευροπάθειας με παράγοντες κινδύνου που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία (μεταβολικός έλεγχος, διάρκεια νόσου, ηλικία, φύλο, ύψος, εφηβεία, παρουσία αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A κ.α).

Συγκρίνοντας τις τιμές του ΟΑΔ σε άνω και κάτω άκρα, μεταξύ των ασθενών με ΣΔ 1 και ισάριθμων υγιών μαρτύρων της μελέτης μας αντίστοιχης ηλικίας και ύψους, βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ΟΑΔ σε όλες τις θέσεις εξέτασης, δηλαδή σε αντίχειρα, δείκτη, μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα, έξω σφυρό ($p < 0.001$). Η διαπίστωση αυτή συμβαδίζει με αναφορές από τη βιβλιογραφία. Σε μία μελέτη 55 νέων ασθενών με ΣΔ 1 ηλικίας 8-30 ετών, και 34 υγιών μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ΟΑΔ ($p < 0.01$) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Σε ποσοστό μάλιστα 20% των ασθενών της μελέτης ο ΟΑΔ που μετρήθηκε υπερέβαινε την τιμή ΟΑΔ οποιουδήποτε μάρτυρα (Sosenko 1985). Άλλωστε ο Gregersen (Gregersen G και συν., 1968) έχει από πολύ παλαιότερα αναφέρει ότι οι ασθενείς με διαβήτη, ακόμα και σχετικά μικρής διάρκειας, έχουν υψηλότερο ΟΑΔ σε σχέση με άτομα που δεν πάσχουν από τη νόσο.

Επιπρόσθετα, από την παρούσα μελέτη προέκυψε ότι 44.5% των παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1 είχαν παθολογικό ΟΑΔ σε τουλάχιστον μία θέση εξέτασης, όπως προέκυψε από το 95% διάστημα εμπιστοσύνης των αντίστοιχων τιμών ΟΑΔ των υγιών μαρτύρων. Όσον αφορά την συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού ΟΑΔ σε ασθενείς με ΣΔ 1, οι αναφορές στη βιβλιογραφία ποικίλλουν, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετάται (ηλικία, διάρκεια νόσου) και τα όρια

που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό των παθολογικών τιμών. Σε μία μελέτη 61 παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1, μέσης ηλικίας 15.5 ετών (εύρος: 10-21 έτη) και μέσης διάρκειας νόσου 6.9 έτη, αναφέρεται ότι 20% αυτών παρουσίασαν παθολογικό ΟΑΔ στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα (*Olsen BS και συν., 1994*). Τα όρια του φυσιολογικού για τη μέτρηση του ΟΑΔ προέκυψαν από το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του συνόλου των τιμών που προέκυψαν από 39 υγιείς μάρτυρες μέσης ηλικίας 13.8 ετών (εύρος 10-19 έτη). Η εν λόγω μελέτη παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με τη δική μας, αφού αναφέρεται σε πληθυσμό ασθενών με αντίστοιχη ηλικία και διάρκεια νόσου, και χρησιμοποιεί το 95% διάστημα εμπιστοσύνης από τις μετρήσεις του ΟΑΔ σε υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας για τον ορισμό των φυσιολογικών τιμών. Οι διαφορές έγκεινται στο γεγονός ότι η δική μας μελέτη έχει μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών (129 έναντι 61 ασθενείς) και πραγματοποιεί μετρήσεις του ΟΑΔ σε περισσότερες θέσεις εξέτασης (τέσσερις θέσεις έναντι μίας), γεγονός στο οποίο πιθανώς να οφείλεται και η μεγαλύτερη συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού ΟΑΔ (44.5% έναντι 20%). Υπάρχουν βέβαια και αναφορές ακόμα μεγαλύτερης συχνότητας διαταραχής της παλλαισθησίας. Σε μία μεγάλη μελέτη από τη Δανία (*Olsen BS και συν., 1999*), που συμπεριλάμβανε 339 νέους ασθενείς με ΣΔ 1, μέσης ηλικίας 21.1 ετών (εύρος: 12.0-26.9 έτη) και μέσης διάρκειας νόσου 13.2 έτη, παθολογικός ΟΑΔ στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα διαπιστώθηκε στο 62% του πληθυσμού. Να σημειωθεί ότι στην εν λόγω μελέτη, παρότι και πάλι ο ΟΑΔ μετράται σε μία θέση εξέτασης, το αυξημένο ποσοστό παθολογικών τιμών, οφείλεται ενδεχομένως στο γεγονός ότι, σε σύγκριση με τον πληθυσμό της μελέτης μας, πρόκειται για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (21.1 έναντι 13.2 ετών) και κατά συνέπεια μεγαλύτερης διάρκειας νόσου (6.9 έναντι 5.4 ετών), οπότε αναμένεται να εμφανίζουν συχνότερα διαταραχές. Επίσης, για τον ορισμό της διαταραχής της παλλαισθησίας στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η τιμή που προέκυψε από την προηγούμενη μελέτη, δηλαδή από μάρτυρες μικρότερης ηλικίας. Με δεδομένο λοιπόν ότι ο ΟΑΔ αυξάνεται φυσιολογικά με την ηλικία (*Bloom S και συν., 1984, Bertelsmann FW και συν., 1986*), υπερεκτιμώνται οι ασθενείς με παθολογική αντίληψη των δονήσεων, καθώς είναι μεγαλύτερης ηλικίας και φυσιολογικά θα αναμενόταν να έχουν υψηλότερο ΟΑΔ.

Από τα ευρήματα της μελέτης μας προκύπτει ότι η συχνότερη θέση ανεύρεσης παθολογικού ΟΑΔ είναι το μεγάλο δάκτυλο του άκρου πόδα (33.1%), ακολουθούμενο από τον αντίχειρα (26.9%) και το δείκτη (23.8%). Λιγότερο συχνά

παθολογικός ΟΑΔ απαντάται στο έξω σφυρό (16.2%). Πρέπει να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι κατά την αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας της μεθόδου εκτίμησης της παλλαισθησίας με το biothesiometer, όπως προκύπτει από τις καμπύλες ROC (receiver operating characteristic curves), φαίνεται ότι, κατά την εξέταση του έξω σφυρού, η μέθοδος υστερεί σημαντικά ως προς τη διακριτική ικανότητα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ($AUC < 0.70$). Αντιθέτως, η μέθοδος παρουσιάζει ικανοποιητική διαγνωστική αξία όσον αφορά τις υπόλοιπες θέσεις εξέτασης ($AUC \geq 0.70$) στις καμπύλες ROC.

Σε μία προσπάθεια ερμηνείας του ανωτέρω ευρήματος, θα γίνει λεπτομερέστερη αναφορά στα τεχνικά χαρακτηριστικά-περιορισμούς της μεθόδου εκτίμησης της παλλαισθησίας με το biothesiometer. Είναι γνωστό ότι για να υπάρχουν αξιόπιστες μετρήσεις με το συγκεκριμένο όργανο πρέπει οι συνθήκες της εξέτασης να τυποποιηθούν, όσον αφορά το μέτρο και την κατεύθυνση της δύναμης που εφαρμόζεται με τον ακροδέκτη του οργάνου, καθώς και τη συχνότητα της παρεχόμενης δόνησης (*Van Deursen RW και συν., 2001*). Κατά τη διάρκεια της μελέτης μας χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος χώρος για όλους τους ασθενείς, το ίδιο όργανο και ένας εξεταστής που ακολουθούσε σε κάθε εξεταζόμενο την ίδια προκαθορισμένη διαδικασία, ώστε να εξασφαλιστεί, κατά το δυνατόν, ομοιογένεια στις συνθήκες εξέτασης. Κατά την αξιολόγηση της παλλαισθησίας στο έξω σφυρό, ο ακροδέκτης του biothesiometer τοποθετούταν στην οστέινη επιφάνεια του σφυρού. Καθότι λοιπόν η επιφάνεια επαφής στο σώμα του ασθενούς δεν ήταν επίπεδη και συχνά, ανάλογα με την ηλικία του, ήταν μικρότερη από τον ακροδέκτη του οργάνου, υπήρχε δυσκολία στην διατήρηση ενιαίας κατεύθυνσης της εφαρμοζόμενης δύναμης, καθώς και στην εφαρμογή σταθερής πίεσης σε όλους τους εξεταζόμενους. Λόγω λοιπόν της τεχνικής αυτής δυσκολίας, ενδεχομένως μειώθηκε η διαγνωστική αξία της μεθόδου στο έξω σφυρό. Η σημασία διατήρησης σταθερής πίεσης κατά την εφαρμογή του ερεθίσματος της δόνησης έχει υπερτονιστεί στη βιβλιογραφία (*Bertelsmann FW και συν., 1986, Hilz MJ και συν., 1998*), γι' αυτό το λόγο έχουν αναπτυχθεί και όργανα που σταθμίζουν αυτήν την παράμετρο (*Hilz MJ και συν., 1998*).

Αν εξαιρέσουμε όμως το έξω σφυρό, η μέθοδος εκτίμησης της παλλαισθησίας που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας παρουσίαζε ικανοποιητική διαγνωστική αξία, όπως προέκυψε από τις καμπύλες ROC για την εξέταση του δείκτη, του αντίχειρα και του μεγάλου δακτύλου του άκρου πόδα ($AUC \geq 0.70$). Η εκτίμηση του ΟΑΔ για τη

διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας, γενικά έχει φανεί ότι είναι αρκετά αξιόπιστη. Από την εξέταση ενός μεγάλου πληθυσμού 1177 ενηλίκων ασθενών με ΣΔ 1, που έχουν στρατολογηθεί από τις μελέτες αναφοράς DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) βρέθηκε ότι η μέτρηση του ΟΑΔ αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο (AUC:0.71-0.83 στις αντίστοιχες καμπύλες ROC) για την εκτίμηση της διαβητικής νευροπάθειας (Martin 2010). Οι συγγραφείς επισημαίνουν την αύξηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC), δηλαδή της διαγνωστικής αξίας της μεθόδου, στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και σε εκείνους με διαπιστωμένη κλινική νευροπάθεια. Να σημειωθεί ότι το όργανο που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του ΟΑΔ ήταν το Vibration II. Οι διαφορές λοιπόν με τη δική μας μελέτη μπορούν εύκολα να αποδοθούν στη διαφορετική συσκευή εκτίμησης της παλλαισθησίας, αλλά και στα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, καθώς κανένας από τους παιδιατρικούς ασθενείς μας δεν είχε κλινικά διαπιστωμένη νευροπάθεια.

Όσον αφορά την αξιολόγηση της αξιοπιστίας του biothesiometer ειδικότερα στην εκτίμηση της παλλαισθησίας σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, δεν βρέθηκε κάποια αναφορά στη βιβλιογραφία. Οι υπάρχουσες μελέτες για την αξιολόγηση του οργάνου αναφέρονται στην επαναληψιμότητα των μετρήσεων (Bertelsmann FW και συν., 1986) ή στην ευαισθησία και ειδικότητά του (Davis EA και συν., 1997, Nelson D και συν., 2006), συγκρινόμενο με την εξέταση αναφοράς, τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο με ΗΝΓ. Οι Bertelsmann και συν. (Bertelsmann FW και συν., 1986) εξέτασαν την επαναληψιμότητα της μέτρησης του ΟΑΔ σε 60 υγιείς μάρτυρες και 61 ασθενείς με διαβήτη, από τους οποίους οι 36 είχαν συμπτώματα ή σημεία νευροπάθειας. Αναφέρεται ότι η επαναληψιμότητα της μεθόδου ήταν ικανοποιητική σε όλους τους υγιείς μάρτυρες αλλά και στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη. Συνιστούν λοιπόν στις μελέτες για την εκτίμηση της διαβητικής νευροπάθειας, οι μετρήσεις του ΟΑΔ να γίνονται εις διπλούν και να συνοδεύονται από ΗΝΓ για αύξηση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων, συστάσεις που ακολουθήσαμε στο σχεδιασμό της μελέτης μας.

Σε μία άλλη μελέτη (Davis EA και συν., 1997) εξετάστηκαν 307 παιδιά και έφηβοι με ΣΔ 1, μέσης ηλικίας 13.3 ± 4.6 ετών με εκτίμηση της παλλαισθησίας με biothesiometer και ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο (ΗΝΓ). Οι ασθενείς που είχαν ΟΑΔ μεγαλύτερο του 97% των μετρήσεων που προέκυψαν από την εξέταση 232 υγιών μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας, υποβλήθηκαν σε επιπρόσθετο έλεγχο με ΗΝΓ, για να

επιβεβαιωθεί η ύπαρξη υποκλινικής διαβητικής νευροπάθειας. Από τους 28 ασθενείς με υψηλές τιμές ΟΑΔ, οι 21 δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, ενώ ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 15 ασθενείς με χαμηλές τιμές ΟΑΔ. Από τους ασθενείς με υψηλές τιμές ΟΑΔ οι 18 είχαν μία τουλάχιστον παθολογική ηλεκτροφυσιολογική παράμετρο σε ένα από τα εξετασθέντα νεύρα (μέσο, περνιαίο, κνημιαίο, γαστροκνημιαίο), ενώ 4 από τους 15 ασθενείς χωρίς ένδειξη ύπαρξης νευρικής δυσλειτουργίας με βάση την εκτίμηση της παλλαισθησίας είχαν επίσης παθολογικά ευρήματα στο ΗΝΓ. Με βάση τα ανωτέρω, η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου εκτίμησης της παλλαισθησίας με το biothesiometer υπολογίστηκε σε 82% και 80% αντίστοιχα. Σε μία πιο πρόσφατη αναφορά (*Nelson D και συν., 2006*) η εξετάστηκαν 73 παιδιά και έφηβοι με ΣΔ 1 (μέση ηλικία: 13.7 ± 2.6 έτη) με ΗΝΓ και μέτρηση του ΟΑΔ. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου εκτίμησης της παλλαισθησίας για τη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας, όπως ορίστηκε από την ανεύρεση παθολογικών ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων σε τουλάχιστον δύο διαφορετικά νεύρα, υπολογίστηκε σε 62% και 65% αντίστοιχα. Η χαμηλότερη διαγνωστική αξία συγκριτικά με την προηγούμενη μελέτη, οφείλεται στο διαφορετικό όργανο που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της παλλαισθησίας (Vibration II), στο διαφορετικό σχεδιασμό της μελέτης αλλά και στα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό του παθολογικού.

Από τα ευρήματα της μελέτης μας προέκυψε ότι 34.1% των ασθενών παρουσίαζε ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα διαβητικής νευροπάθειας. Παρομοίως, υπάρχουν και άλλες αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με την ανίχνευση υποκλινικής διαβητικής νευροπάθειας στο ένα τρίτο περίπου του υπό μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού (*Lee SS και συν., 2010, Blakenburg M και συν., 2012*). Σε μία μελέτη 42 παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1, μέσης ηλικίας 13.2 ± 2.5 ετών και μέσης διάρκειας νόσου 6.7 ± 2.5 έτη ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα νευροπάθειας ανιχνεύτηκαν στο 31% των ασθενών (*Blakenburg M και συν., 2012*). Αντίστοιχα οι Lee και συν (*Lee SS και συν., 2010*) αναφέρουν ύπαρξη πρώιμων διαταραχών στο ΗΝΓ σε 32.4% νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ 1. Σε μία πιο πρόσφατη αναφορά (*Karsidag S και συν., 2005*) περιγράφονται μάλιστα ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές σχεδόν στο σύνολο των ασθενών με ΣΔ 1 κατά τη διάγνωση της νόσου (96.6%), οι οποίες οφείλονται στην αρχική μεταβολική απορρύθμιση λόγω της έλλειψης ινσουλίνης και είναι αναστρέψιμες. Όσον αφορά παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1, μεγαλύτερης διάρκειας νόσου, άλλες μελέτες αναφέρουν την ανεύρεση παθολογικών ηλεκτροφυσιολογικών

παραμέτρων σε τουλάχιστον ένα νεύρο σε 60% (Cenesiz F και συν., 2003) και 68% (Bao XH και συν., 1999) των εξετασθέντων ασθενών αντίστοιχα. Αντίθετα, άλλοι συγγραφείς (Riihimaa PH και συν., 2001, el Bahri-Ben Mrad και συν., 2000) περιγράφουν παθολογία στο HNF σε μικρότερα ποσοστά (13.8-28.9%). Όπως φαίνεται, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια, στην αναφερόμενη συχνότητα παθολογικού HNF. Οι διαφορές οφείλονται στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετάται (ηλικία, διάρκεια νόσου), τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του παθολογικού (τιμές αναφοράς, παθολογία σε ένα ή περισσότερα νεύρα) καθώς και των αριθμό των νεύρων που εξετάζονται.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας αναδεικνύεται σαφώς ότι παθολογικοί δείκτες υποκλινικής νευροπάθειας ανευρίσκονται συχνότερα στα κάτω άκρα. Η συχνότητα ανεύρεσης παθολογικών τιμών OAD σε δείκτη, αντίχειρα, μεγάλο δάκτυλο άκρου ποδιού και έξω σφυρό ανήλθε σε 23.8%, 26.9%, 33.1% και 16.2% αντίστοιχα. Αν εξαιρέσουμε λοιπόν το έξω σφυρό, θέση που η εκτίμηση της παλλαισθησίας όπως αναλύθηκε ανωτέρω παρουσιάζει μειωμένη διαγνωστική αξία, είναι προφανές ότι η διαταραχή στην αντίληψη των δονήσεων παρουσιάζεται συχνότερα στα κάτω άκρα. Αντίστοιχα, στις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας η συχνότητα ανεύρεσης παθολογικών ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων στα διάφορα νεύρα, με φθίνουσα σειρά στον πληθυσμό της μελέτης μας έχει ως εξής: αισθητικός κλάδος περνιαίου νεύρου (82.8%), γαστροκνημιαίο νεύρο (αμιγώς αισθητικό νεύρο) (44.8%), κινητικός κλάδος περνιαίου νεύρου (20.7%), αισθητικός κλάδος μέσου νεύρου (17.2%) και κινητικός κλάδος μέσου νεύρου (3.6%). Όπως προκύπτει λοιπόν και από τις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας, οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές παρατηρούνται συχνότερα στα κάτω άκρα.

Υπάρχει σχεδόν ομοφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συχνότερη ανεύρεση διαταραχών στα κάτω άκρα στους ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια. Ήδη στους ενήλικες με ΣΔ 1 επικρατεί γενικά η αντίληψη ότι η διαβητική νευροπάθεια εμφανίζεται συχνότερα και με εντονότερα συμπτώματα στα κάτω άκρα (Hendriksen PH και συν., 1993), λόγω του μεγαλύτερου μήκους των νευρικών οδών συγκριτικά με τα άνω άκρα. Έχει άλλωστε διατυπωθεί η άποψη ότι οι μακρές νευρικές ίνες είναι περισσότερο ευάλωτες στη βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας λόγω του μεγαλύτερου μήκους τους (Duck SC και συν., 1991), έτσι η διαβητική νευροπάθεια συχνά χαρακτηρίζεται ως εξαρτώμενη από το μήκος (“length dependent diabetic neuropathy”). Κατ’ αναλογία, θα περίμενε κανείς και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς

με ΣΔ 1 να προεξάρχουν οι βλάβες στα κάτω άκρα. Με αυτό το δεδομένο υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία σχετικά με την πρόιμη ανίχνευση διαταραχών του περιφερικού νευρικού συστήματος που παραλείπουν την εξέταση των άνω άκρων (*Blakenburg M και συν., 2012*). Ήδη στις ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές που παρατηρούνται σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ 1, τα νεύρα των κάτω άκρων έχουν μεγαλύτερη συμμετοχή (*Lee SS και συν., 2010*). Αντίστοιχα, σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με μακρύτερη διάρκεια νόσου τα άνω άκρα προσβάλλονται λιγότερο συχνά (*Nelson D και συν., 2006, Karsidag S και συν., 2005, Hyllienmark L και συν., 1995, el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000*). Σε μεμονωμένες αντιθέτως μικρές μελέτες που περιλάμβαναν 48 (*Nery Ferreira BE και συν., 2005*) και 38 (*Bao XH και συν., 1999*) παιδιά με ΣΔ 1 αντίστοιχα, αναφέρεται ότι τα νεύρα των άνω άκρων εκδήλωναν συχνότερα παθολογικά ευρήματα. Να σημειωθεί ότι σε καμία από τις δύο μελέτες δεν εξετάστηκε ο αισθητικός κλάδος του περνιαίου νεύρου, ο οποίος παρουσίαζε συχνότερα παθολογία στη δική μας μελέτη.

Σχετικά με το συχνότερα προσβαλλόμενο νεύρο στη διαβητική νευροπάθεια, υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις, αν και οι μελέτες σε ενήλικες ασθενείς διχάζονται μεταξύ του περνιαίου (*Dyck PJ, Karnes JL και συν., 1985*) και του γαστροκνημιαίου νεύρου (*Redmond JMT και συν., 1992, Said G, 1996*). Αντίστοιχα δεν υπάρχει ομοφωνία και μεταξύ των μελετών σε παιδιά με ΣΔ 1. Στη μελέτη μας εντοπίστηκαν συχνότερα διαταραχές στον αισθητικό κλάδο του περνιαίου νεύρου (σύνθετο νευρικό δυναμικό και ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας), ακολουθούμενο, με φθίνουσα σειρά συχνότητας, από παθολογικές ταχύτητες σε γαστροκνημιαίο, μέσο (αισθητικός κλάδος) και περνιαίο (κινητικός κλάδος) νεύρο. Η επικράτηση της προσβολής του περνιαίου νεύρου στην εξέταση με ΗΝΓ έχει διατυπωθεί και από άλλους συγγραφείς σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (*Hyllienmark L και συν., 1995, el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000*). Μάλιστα, σε μια προοπτική μελέτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ 1 παρατηρήθηκε ότι κατά την ετήσια επανεξέταση με ΗΝΓ για 5 έτη, το περνιαίο νεύρο εμφάνιζε συχνότερα παθολογία (*Lee SS και συν., 2010*). Εντούτοις, άλλοι συγγραφείς περιγράφουν συχνότερα διαταραχές στο γαστροκνημιαίο νεύρο (*Nelson D και συν., 2006, Karsidag S και συν., 2005*). Δεύτερος σε συχνότητα προσβολής και στις δύο μελέτες είναι ο κινητικός κλάδος του περνιαίου νεύρου, με μικρή μάλιστα διαφορά από το γαστροκνημιαίο νεύρο, [54% έναντι 56% (*Nelson D και συν., 2006*) και 83.3% έναντι 86.7% (*Karsidag S και συν., 2005*)]. Να σημειωθεί ότι στο σχεδιασμό και των δύο προαναφερθέντων μελετών δεν

περιλαμβανόταν η εξέταση του αισθητικού κλάδου του περνιαίου νεύρου, που στη δική μας μελέτη εμφάνιζε συχνότερα παθολογία. Άλλωστε και στη δική μας μελέτη, αν εξαιρεθεί ο αισθητικός κλάδος του περνιαίου νεύρου, συχνότερα παθολογία ανευρέθηκε στο γαστροκνημιαίο νεύρο. Το επιπολής περνιαίο νεύρο αποτελεί ένα από τα λιγότερο εξετασθέντα νεύρα στη βιβλιογραφία (*Karandreas N και συν., 1996*), καθώς είναι ιδιαίτερα λεπτό, με χαμηλά αισθητικά δυναμικά, που δεν αναπαράγονται εύκολα κατά την ηλεκτροφυσιολογική εξέταση (*Kokotis P και συν., 2009*). Επιπρόσθετα, το εν λόγω νεύρο υπόκειται σε ανατομικές παραλλαγές και η εξέτασή του με ΗΝΓ παρουσιάζει μεταβλητότητα (*Barrett SL και συν., 2006*). Παρόλο που ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος του αισθητικού περνιαίου νεύρου δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής, κάποιοι ερευνητές θεωρούν ότι είναι εξίσου αξιόπιστος με εκείνον του γαστροκνημιαίου νεύρου (*Vrancken AF και συν., 2008*), που παραδοσιακά θεωρείται ως εξέταση αναφοράς.

Προσπαθώντας να αιτιολογήσουμε την αυξημένη επίπτωση διαταραχών στον αισθητικό κλάδο του περνιαίου νεύρου σε συγκριση με το γαστροκνημιαίο νεύρο ανατρέξαμε σε νεκροτομικές μελέτες (*Ribak S και συν., 2015, Ramakrishnan PK και συν., 2015*). Έχει φανεί ότι το επιπολής περνιαίο νεύρο είναι γενικά μακρύτερο από το γαστροκνημιαίο νεύρο, οπότε μπορεί να υποτεθεί ότι η μακρύτερη πορεία του το καθιστά περισσότερο ευάλωτο στην επίδραση της υπεργλυκαιμίας.

Στον πληθυσμό της μελέτης μας τα αισθητικά νεύρα φάνηκε ότι προσβάλλονται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σύγκριση με τα κινητικά, επιβεβαιώνοντας τη γενική αντίληψη ότι στη διαβητική νευροπάθεια επηρεάζονται κυρίως οι αισθητικές νευρικές ίνες (*Lamontagne A και συν., 1970, Buchthal F και συν., 1971*). Στις μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς επιβεβαιώνεται από κάποιους συγγραφείς η επικράτηση των διαταραχών στα αισθητικά νεύρα (*Nelson D και συν., 2006, Karsidag S και συν., 2005*). Εντούτοις υπάρχουν αρκετές αναφορές υπέρ της συχνότερης προσβολής των κινητικών νευρώνων (*Hyllienmark L και συν., 1995, Nerry Ferreira BE και συν., 2005, Bao XH και συν., 1999, Lee SS και συν., 2010*), παρότι ορισμένοι από τους συγγραφείς αναφέρουν ότι τα ευρήματά τους αντιτίθενται στη γενική αντίληψη για την επικράτηση της των αισθητικών διαταραχών στη διαβητική νευροπάθεια. Το παράδοξο αυτό εύρημα μπορεί να ερμηνευτεί με το γεγονός ότι σε καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δεν έχει εξεταστεί ο αισθητικός κλάδος του περνιαίου νεύρου.

Μπορεί η συχνότερα παρατηρούμενη διαταραχή στον πληθυσμό της μελέτης μας να ήταν το σύνθετο νευρικό δυναμικό του περονιαίου νεύρου (CNP), στο σύνολο όμως των εξετασθέντων παραμέτρων, οι ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας παρουσίαζαν συχνότερα παθολογία σε σύγκριση με τα παραγόμενα δυναμικά που μελετήθηκαν. Το ανωτέρω εύρημα συνηγορεί υπέρ της επικράτησης απομυελινωτικού τύπου διαταραχών στους ασθενείς μας, έναντι της αξονικού τύπου βλάβης που αντικατοπτρίζεται στο παραγόμενο δυναμικό κατά τη διοχέτευση ηλεκτρικού ερεθίσματος στο εκάστοτε εξεταζόμενο νεύρο. Σχετικά με το ποια βλάβη προηγείται ή κυριαρχεί στη διαβητική νευροπάθεια, δηλαδή η αξονική εκφύλιση ή η απομυελίνωση υπήρχε για καιρό ασάφεια στη βιβλιογραφία. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι εμφανίζεται πρώτα η απομυελίνωση (*Thomas PK και συν., 1965*), ενώ άλλοι ότι προηγείται η διαταραχή της λειτουργικότητας των νευραξόνων (*Dyck PJ, Lais A και συν., 1986*), ενώ έχει εκφραστεί και η άποψη ότι πρόκειται για δύο διεργασίες που συμβαίνουν ανεξάρτητα (*Behse F και συν., 1977*). Έχει βρεθεί ότι η υπεργλυκαιμία προκαλεί βλάβη στα κύτταρα του Schwann, μαζί με τμηματική απομυελίνωση (*Thomas PK και συν., 1965*). Αντιθέτως οι αγγειακοί-ισχαιμικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας ευθύνονται για την εκφύλιση των νευραξόνων (*Martin MM και συν., 1956*). Σε μία πρόσφατη ηλεκτροφυσιολογική μελέτη εξετάστηκαν 100 υγιείς ενήλικες και 100 ασθενείς με διαβήτη αντίστοιχης ηλικίας, από τους οποίους 50 είχαν συμπτώματα διαβητικής νευροπάθειας, ενώ οι υπόλοιποι ήταν ασυμπτωματικοί. Χαμηλές ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας και παθολογικά προκλητά δυναμικά διαπιστώθηκαν κατά τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο των συμπτωματικών ασθενών. Αντίθετα στους ασυμπτωματικούς ασθενείς ανευρέθησαν μόνο παθολογικές ταχύτητες στα εξετασθέντα νεύρα, με φυσιολογικά δυναμικά ενεργείας. Όπως προκύπτει λοιπόν η απομυελίνωση φαίνεται να προηγείται στη φυσική πορεία της διαβητικής νευροπάθειας. Να σημειωθεί ότι στην εν λόγω μελέτη δε διευκρινίζεται αν πρόκειται για ασθενείς με τύπου 1 ή τύπου 2 διαβήτη.

Η συχνότητα αναφοράς συμπτωμάτων διαβητικής νευροπάθειας σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ΣΔ 1 είναι μικρή, καθώς οι βλάβες στο περιφερικό νευρικό σύστημα είναι σε αρχικά στάδια και η νευροπάθεια είναι συνήθως υποκλινική. Από τους ασθενείς της μελέτης μας μόνο 5, δηλαδή το 3.9% του αρχικού πληθυσμού ανέφερε συμπτώματα, συνηθέστερα αιμωδίες στα κάτω άκρα. Όλοι οι ασθενείς με συμπτώματα συμμετείχαν στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, πιθανώς λόγω του ότι

ήταν ευαισθητοποιημένοι για την ύπαρξη πρώιμης επιπλοκής από τη νόσο τους. Αναλυτικότερα, επρόκειτο για εφήβους, δύο από τους οποίους ήταν αγόρια. Μόνο μία έφηβη είχε μικρή διάρκεια νόσου (2 έτη), αλλά ιδιαίτερα πτωχή διαβητική ρύθμιση μετά τη διάγνωση. Η συγκεκριμένη έφηβη ανέφερε οξέα συμπτώματα διαβητικής νευροπάθειας (καύσο και αιμωδίες σε άνω και κάτω άκρα), ήδη 9 μήνες μετά τη διάγνωση του διαβήτη, κατά τη διάρκεια σταδιακής μείωσης της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης στα πλαίσια διατροφικής διαταραχής, οπότε και νοσηλεύτηκε λόγω επεισοδίου διαβητικής κετοξέωσης. Το HNG ήταν ήδη παθολογικό στον αισθητικό κλάδο του περονιαίου νεύρου. Στην επανεξέτασή της στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, δύο έτη μετά την αρχική διάγνωση του διαβήτη, αν και τα συμπτώματα είχαν αμβλυνθεί, οι διαταραχές στο HNG είχαν επεκταθεί και στο γαστροκνημιαίο νεύρο. Παρουσίαζε επίσης παθολογικό OAD στα κάτω άκρα και οριακές τιμές στα άνω άκρα. Η διατροφική διαταραχή είχε παρέλθει με τη βοήθεια παιδοψυχιατρικής και ψυχολογικής υποστήριξης, οπότε το σωματικό βάρος της εφήβου είχε αποκατασταθεί, καθώς και η συμμόρφωση στις οδηγίες για τη χορήγηση ινσουλίνης. Η διαβητική της ρύθμιση είχε βελτιωθεί για μικρό χρονικό διάστημα, παρέμενε όμως εν τέλει πτωχή ($HbA_{1c} > 9\%$). Με τη βελτίωση λοιπόν της διαβητικής ρύθμισης, μπορεί να υφέθηκαν εν μέρει τα συμπτώματα της νευροπάθειας, ωστόσο η δυσλειτουργία των νεύρων εξελισσόταν προοδευτικά. Από τους υπόλοιπους ασθενείς που ανέφεραν συμπτώματα, οι τρεις ανήκαν στην ομάδα μέτριου και πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου (HbA_{1c} : 8.2%, 9%, 10.6% αντίστοιχα) και είχαν διάρκεια νόσου >7έτη. Όλοι ανέφεραν συμπτώματα κυρίως στα κάτω άκρα, όπου εμφάνιζαν σαφώς παθολογικές τιμές σε OAD και HNG. Μόνο μία έφηβη ανέφερε αιμωδίες σε άνω και κάτω άκρα, χωρίς να διαπιστωθεί παθολογία στο HNG ή στην αντίληψη των δονήσεων. Επίσης, μία ασθενής με μακρά διάρκεια νόσου (>10 έτη) είχε άριστη διαβητική ρύθμιση (μέση $HbA_{1c} = 7.4\%$) και διαμαρτυρόταν περιστασιακά για αιμωδίες στα κάτω άκρα. Η συγκεκριμένη ασθενής παρουσίαζε διαταραχές στον αισθητικό κλάδο του περονιαίου νεύρου αλλά και στο γαστροκνημιαίο νεύρο. Επιπλέον εμφάνιζε παθολογικό OAD στις θέσεις εξέτασης των κάτω άκρων και σε μικρότερο βαθμό στα άνω άκρα, γι' αυτό το λόγο ενδεχομένως ανέφερε συμπτώματα στα κάτω άκρα.

Η αναφερόμενη συχνότητα κλινικής νευροπάθειας στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1 της μελέτης μας (3.9%) συμπίπτει με αναφορές από τη βιβλιογραφία, που περιγράφουν συμπτωματολογία νευροπάθειας σε περίπου 4% των υπό μελέτη

παιδιατρικών πληθυσμών (Nelson D και συν., 2006, Riihimaa PH και συν., 2001). Εντούτοις, άλλες μελέτες παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1 παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερη συχνότητα συμπτωμάτων (Cenesiz F και συν., 2003, el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000). Σε μία μικρή μελέτη 40 παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1 (Cenesiz F και συν., 2003), μέσης ηλικίας 11.9 ετών, μέσης διάρκειας νόσου 4.9 ± 3.2 έτη και μέσης HbA_{1c} $9.6 \pm 3.0\%$, αναφέρεται ανεύρεση συμπτωμάτων νευροπάθειας στο 25% του πληθυσμού, η οποία επιβεβαιώθηκε και ηλεκτροφυσιολογικά σε 70% των συμπτωματικών ασθενών. Σε μία άλλη μελέτη (el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000), 69 παιδιατρικοί ασθενείς, μέσης ηλικίας 12.8 ετών, διάρκειας νόσου 6.3 ετών, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς ανέφεραν συμπτώματα διαβητικής νευροπάθειας, ιδίως παραισθησίες στα κάτω άκρα, ενώ παθολογικά ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα διαπιστώθηκαν μόνο στο 29% του αρχικού πληθυσμού της μελέτης. Επρόκειτο για ασθενείς με ιδιαίτερα πτωχή διαβητική ρύθμιση (HbA_{1c}>10%). Γενικά το HNG και η εκτίμηση της παλλαισθησίας με το biothesiometer ανιχνεύουν διαταραχές στη λειτουργικότητα των μακρών εμμύλων νευρικών ιών (American Diabetes Association/American Academy of Neurology, 1988), χωρίς να δίνουν πληροφορίες για τη λειτουργία των βραχέων ή των αμύλων νευρικών ιών που εξυπηρετούν τη θερμοαισθητικότητα και την αίσθηση του άλγους αντίστοιχα (Levy DM και συν., 1987). Είναι αναμενόμενο λοιπόν διαταραχές των ανωτέρω νευρικών ιών, όταν δε συνοδεύονται από δυσλειτουργία των μακρών εμμύλων ιών, να μη μπορούν να αποτυπωθούν στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και τη δοκιμασία εξέτασης της παλλαισθησίας. Εύλογα μπορεί λοιπόν να υποθέσει κανείς ότι η μοναδική ασθενής της μελέτης μας που μολονότι ανέφερε συμπτώματα διαβητικής νευροπάθειας είχε φυσιολογικές δοκιμασίες εξέτασης της λειτουργικότητας του περιφερικού νευρικού συστήματος, ενδεχομένως παρουσίαζε εκλεκτική προσβολή άλλου τύπου νευρικών ιών. Άλλωστε έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η βλάβη των βραχέων νευρικών ιών μπορεί να προηγείται εκείνης των μακρών, στη φυσική πορεία της διαβητικής νευροπάθειας (Ziegler D και συν., 1988, Hendriksen PH και συν., 1993). Επίσης είναι γνωστό ότι το κλασικό HNG μπορεί να μην ανιχνεύει αρχόμενες βλάβες στη διαβητική νευροπάθεια (Im S και συν., 2012, Altun Y και συν., 2011). Εναλλακτικά, εφόσον αποκλείαμε την παθολογία του νευρικού συστήματος, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι, εφόσον επρόκειτο για κορίτσι εφηβικής ηλικίας, προσπαθούσε να προσελκύσει το ενδιαφέρον με την «υποτιθέμενη» αναφορά συμπτωμάτων νευροπάθειας.

Ακολούθως οι ασθενείς διακρίθηκαν σε υποομάδες ανάλογα με τα αποτελέσματα των ειδικών δοκιμασιών ανεύρεσης πρώιμων δεικτών νευροπάθειας. Όσον αφορά την εκτίμηση της παλλαισθησίας, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες, παθολογικού και φυσιολογικού ΟΑΔ. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με παθολογικό ΟΑΔ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας ($p=0.034$) και ύψους ($p=0.007$) σε σύγκριση με τους υπολοίπους. Οι δύο υποομάδες ασθενών δε διέφεραν ως προς το μεταβολικό έλεγχο, τη διάρκεια νόσου, το φύλο, την ηλικία κατά τη διάγνωση της νόσου, τον BMI, την παρουσία εφηβείας ή αυτοαντισωμάτων. Η διάκριση δύο υποομάδων ασθενών με βάση τα αποτελέσματα του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου, εντούτοις, δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάποιο από τα προαναφερθέντα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Να σημειωθεί ότι η απουσία διαφορών μεταξύ των ανωτέρω ομάδων όσον αφορά το τα ευρήματα του ΗΝΓ, πιθανότατα οφείλεται στο περιορισμένο μέγεθος του δείγματος. Επιπρόσθετα δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο δοκιμασιών, πιθανότατα επειδή οι δύο μέθοδοι εξετάζουν διαφορετικούς υπότυπους των αβ εμμύλων νευρικών ινών (*Levy DM και συν., 1987, Preston DC και συν., 2005*).

Όσον αφορά την ηλικία, φαίνεται να υπεισέρχεται φυσιολογικά στη λειτουργία του νευρικού συστήματος, όσον αφορά την ταχύτητα της νευρικής αγωγιμότητας αλλά και την παλλαισθησία. Αναλυτικότερα, οι ταχύτητες αγωγής ερεθίσματος στα νεύρα αυξάνονται ραγδαία κατά τον πρώτο χρόνο ζωής και σε ηλικία 4-5 ετών, οπότε και ολοκληρώνεται η διαδικασία της μυελίνωσης των νεύρων, φτάνουν στις τιμές των ενηλίκων (*Sethi RK και συν., 1989*). Αντίθετα, μετά την ηλικία των 30 ετών, η πορεία είναι φθίνουσα, με τις ταχύτητες νευρικής αγωγιμότητας να μειώνονται σε ποσοστό 3% ανά δεκαετία (*Sethi RK και συν., 1989*). Παρομοίως έχει διαπιστωθεί αύξηση του ΟΑΔ σε υγιείς ενήλικες (*Bloom S και συν., 1984*) αλλά και σε ασθενείς με ΣΔ 1, ενήλικες (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1988*), και παιδιά (*Sosenko JM και συν., 1985*). Παρόλα αυτά δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τη θεώρηση της ηλικίας των ασθενών ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας. Ομοίως διχογνωμία υπάρχει όσον αφορά την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της ηλικίας κατά τη διάγνωση της νόσου και την ανάπτυξη επιπλοκών από το νευρικό σύστημα. Η ηλικία του ασθενούς φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση αυτόνομης διαβητικής νευροπάθειας, επιπλοκή που συσχετίζεται και με την εκδήλωση περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας (*Parrachan JM και συν., 2008*). Σε μια πολυκεντρική

ευρωπαϊκή μελέτη (EURODIAB IDDM Complications Study), που περιλάμβανε περισσότερους από 3000 ενήλικες με ΣΔ 1 (Tesfaye S και συν., 1996) βρέθηκε επίσης σημαντική συσχέτιση της ηλικίας των ασθενών με την εκδήλωση περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας ($p < 0.05$). Και σε παιδιατρικούς όμως ασθενείς έχει αναφερθεί συσχέτιση της ηλικίας με την ανεύρεση παθολογικών ηλεκτροφυσιολογικών ή/και κλινικών δεικτών περιφερικής νευροπάθειας (el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000). Εντούτοις, σε μία μελέτη που περιλάμβανε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1, η ύπαρξη υποκλινικής νευροπάθειας, όπως ορίστηκε από παθολογικές ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους σε τουλάχιστον δύο νεύρα, δε σχετιζόταν με την ηλικία του ασθενούς. Αντίστοιχα, σε μια μελέτη 67 ασθενών με ΣΔ 1, ηλικίας 4-17 ετών, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της τρέχουσας ηλικίας ή της ηλικίας κατά τη διάγνωση του διαβήτη και της εμφάνισης διαταραχών της παλλαισθησίας (Ludvigsson J και συν., 1979). Αντίθετα, σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη 8114 ασθενών με ΣΔ 1 (Monti MC και συν., 2007), παρατηρήθηκε οι ασθενείς που διαγνώστηκαν σε ηλικίες μεταξύ 9 και 14 ετών παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση μικροαγγειακών επιπλοκών. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για την αμφιβληστροειδοπάθεια [OR:2.7 (CI:2.4-3.0)] και ακολουθούσαν η νευροπάθεια [OR:2.3 (CI:1.9-2.7)] και η νεφροπάθεια [OR:2.2 (CI:1.9-2.5)].

Εκτός από την ηλικία, και το ύψος του ασθενούς φαίνεται ότι υπεισέρχεται φυσιολογικά στη λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος, καθώς καθορίζει το μήκος της νευρικής οδού. Οι Bloom και συν (Bloom S και συν., 1984) αναφέρουν ότι σε υγιείς ενήλικες ο ΟΑΔ σχετίζεται με το ύψος. Επίσης οι έχει παρατηρηθεί ότι το ύψος του ασθενούς αποτελεί τη σημαντικότερη ανεξάρτητη μεταβλητή στις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (Duck SC και συν., 1991). Καθώς λοιπόν όπως αναλύθηκε ανωτέρω, το μεγάλο μήκος του νεύρου αυξάνει την πιθανότητα προσβολής του από βλαπτικούς παράγοντες, είναι αναμενόμενο οι ασθενείς με μεγαλύτερο ύψος να είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας των κάτω άκρων. Πράγματι, η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από την πρότυπη μελέτη DCCT για τις επιπλοκές του ΣΔ 1 (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1988). Εντούτοις, όσον αφορά παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1, δεν υπάρχει ομοφωνία στη θεώρηση του ύψους ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη νευροπάθειας. Η πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη EURODIAB IDDM Complications Study (Tesfaye S και συν., 1996) ανέδειξε

σαφή συσχέτιση μεταξύ του ύψους του ασθενούς και της ανάπτυξης επιπλοκών από το περιφερικό νευρικό σύστημα ($p < 0.01$). Η συγκεκριμένη συσχέτιση έχει επίσης αναφερθεί και σε μικρότερες μελέτες παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1 (Hyllienmark L και συν., 1995). Αντίθετα σε άλλες μελέτες παιδιατρικών πληθυσμών που η διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας γίνεται με άλλες μεθόδους που εκτιμούν εκτός από τη λειτουργικότητα των μεγάλων αλλά και των μικρών μυελινωμένων νευρικών ινών, (Abad F και συν., 2002, Barkai L και συν., 1998), δεν αναδεικνύεται συσχέτιση της εν λόγω επιπλοκής με το ύψος του ασθενούς, πιθανώς λόγω της μικρής διάρκειας νόσου των παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1.

Όσον αφορά το φύλο, τον BMI και την παρουσία εφηβείας, πρόκειται για παραμέτρους που έχουν αναφερθεί σε κάποιες βιβλιογραφικές αναφορές, χωρίς να τυγχάνουν ευρείας αποδοχής. Υπάρχει διχογνωμία αναφορικά με το ρόλο του φύλου στην εκδήλωση διαβητικής νευροπάθειας. Σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1, υπάρχει μελέτη που υποστηρίζει την επικράτηση των ανδρών στην εκδήλωση διαβητικής νευροπάθειας (Williamson JR και συν., 1985), και στον αντίποδα άλλη μελέτη που καταδεικνύει επιρρέπεια των γυναικών στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών (Monti MC και συν., 2007). Στους παιδιατρικούς πληθυσμούς, ορισμένοι αναφέρουν συσχέτιση της ανάπτυξης διαβητικής νευροπάθειας με το άρρεν φύλο (Olsen BS και συν., 2000), ενώ άλλοι ερευνητές δε βρίσκουν καμία συσχέτιση (Solders G και συν., 1997). Όσον αφορά τον BMI φαίνεται φυσιολογικά να επηρεάζει τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους σε υγιείς ενήλικες (Cinar N και συν., 2013). Με το δεδομένο αυτό υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν τον BMI (Mohsin F και συν., 2005) ή το BMI SDS (Cho YH και συν., 2011) με διαταραχές στη λειτουργία του περιφερικού νευρικού συστήματος σε εφήβους με ΣΔ 1. Η παχυσαρκία άλλωστε σχετίζεται με εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔ 1 (double diabetes), η οποία συνεπάγεται δυσκολία στην επίτευξη του επιθυμητού μεταβολικού ελέγχου και μακροπρόθεσμα, εμφάνιση διαβητικών επιπλοκών (Kilpatrick ES και συν., 2007). Επίσης, όσον αφορά τους εφήβους, είναι γνωστό ότι εμφανίζουν συχνότερα ενδείξεις υποκλινικής νευροπάθειας (Sosenko JM και συν., 1985). Στη διαπίστωση αυτή υπεισέρχεται σαφώς ο ρόλος της μεγαλύτερης διάρκειας νόσου και της μεγαλύτερης ηλικίας του ασθενούς, καθώς και η δυσκολία στην επίτευξη ιδανικής διαβητικής ρύθμισης, λόγω κακής συμμόρφωσης (Riihimä PH και συν., 2001, Mohsin F και συν., 2005) αλλά και της εγγενούς αντίστασης στην ινσουλίνη που υπάρχει στην εφηβεία εξαιτίας ορμονικών λόγων (Jesic M και συν., 2013). Κάποιοι

συγγραφείς βέβαια (*Barkai L και συν., 2000*) υποστηρίζουν ότι η όψιμη εφηβεία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση διαταραχών στην περιφερική αισθητικότητα, ενώ άλλοι (*Cho YH και συν., 2011*) δε βρίσκουν συσχέτιση μεταξύ του σταδίου ενήβωσης των ασθενών και την ανίχνευση πρώιμων δεικτών περιφερικής νευροπάθειας, όπως αποτυπώνεται στην εκτίμηση της παλλαισθησίας.

Φαίνεται ότι σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1 οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια συχνά συνυπάρχουν στους ίδιους ασθενείς, υπονοώντας κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς ή/και κοινούς παράγοντες κινδύνου (*Girach A και συν., 2006*). Από τη μελέτη μας δεν αναδείχθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση των δεικτών περιφερικής νευροπάθειας (διαταραχή στην παλλαισθησία ή στις παραμέτρους του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου) με την ύπαρξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ή νεφροπάθειας. Από τον υπό μελέτη πληθυσμό, μόνο μία έφηβη ασθενής παρουσίαζε σχετικά ευρήματα στη βυθοσκόπηση. Συμπερασματικά, λόγω της ιδιαίτερα μικρής συχνότητας της αμφιβληστροειδοπάθειας, δεν ήταν δυνατό η εν λόγω επιπλοκή να χρησιμοποιηθεί η εν λόγω παράμετρος στις διάφορες αναλύσεις. Αντιθέτως, πρώιμες ενδείξεις νεφροπάθειας (μικρολευκωματινουρία), ανευρέθησαν σε 20 ασθενείς, δηλαδή στο 16.8% του συνολικού πληθυσμού. Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς με μικρολευκωματινουρία ανήκαν στην υποομάδα του παθολογικού ΟΑΔ, η διαφορά από τους ασθενείς με φυσιολογικό ΟΑΔ δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίστοιχα ήταν και τα ευρήματα κατά το διαχωρισμό των ασθενών σε δύο ομάδες, φυσιολογικού και παθολογικού ΗΝΓ. Πιθανότατα η αδυναμία ανάδειξης συσχέτισης οφείλεται στο μικρό αριθμό του δείγματος και στη σχετικά μικρή επίπτωση της μικρολευκωματινουρίας. Αντίστοιχα, οι Nordwall και συν (*Nordwall M και συν., 2006*) εξέτασαν με ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες 80 παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, ηλικίας 7-22 ετών. Ενώ 57% του πληθυσμού παρουσίαζε ενδείξεις υποκλινικής νευροπάθειας, η επιπλοκή αυτή δε σχετιζόταν με την ύπαρξη διαβητικής νεφροπάθειας (AER>20microgram/min). Ομοίως, μία μεγάλη μελέτη 878 εφήβων με ΣΔ 1 (*Mohsin F και συν., 2005*) απέτυχε να δείξει συσχέτιση της διαβητικής νευροπάθειας με τις πρώιμες βλάβες των νεφρών. Αντίθετα, μια προοπτική μελέτη (*Olsen BS και συν., 2000*) που περιέλαβε 339 παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1, ανέδειξε την ύπαρξη αυξημένης απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα ως παράγοντα κινδύνου για μετέπειτα διαταραχή της παλλαισθησίας. Φαίνεται ότι ακόμα και στους

ενήλικες με ΣΔ 1 η συσχέτιση, μεταξύ της διαβητικής νεφροπάθειας και της περιφερικής νευροπάθειας δεν είναι τόσο ισχυρή. Παρότι η EURODIAB IDDM Complications Study (Tesfaye S και συν., 1996) βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο επιπλοκών, οι Shaw και συν (Shaw JE και συν., 1998) παρατήρησαν ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια δεν είχε περιφερική νευροπάθεια.

Επίσης θα περίμενε κανείς να υπήρχε συσχέτιση μεταξύ παθολογικών ευρημάτων στην εκτίμηση της παλλαισθησίας και στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, καθώς τόσο η μέτρηση του ΟΑΔ, όσο και το ΗΝΓ εξετάζουν εν γένει τη λειτουργικότητα των εμμύλων νευρικών ινών μεγάλης διαμέτρου (Nelson D και συν., 2006, Davis EA και συν., 1997). Εντούτοις, στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο δοκιμασιών. Μία πιθανή ερμηνεία είναι ότι στις μελέτες νευρικής αγωγιμότητας εξετάστηκαν τόσο αισθητικά (μέσο, περνιαίο και γαστροκνημιαίο), όσο και κινητικά (μέσο και περνιαίο) νεύρα και η δοκιμασία θεωρήθηκε παθολογική εφόσον υπήρχε παθολογική ηλεκτροφυσιολογική παράμετρος σε τουλάχιστον ένα νεύρο. Οι βλάβες λοιπόν στους κινητικούς κλάδους των ανωτέρω νεύρων δεν αναμένεται να αντικατοπτρίζονται στη διαταραχή της παλλαισθησίας που εκτιμάται με το biothesiometer. Επίσης η εν τω βάθει προσέγγιση της νευροανατομίας αποκαλύπτει ότι υπάρχουν διαφορές στους επιμέρους υποτύπους των μεγάλων εμμύλων αβ ινών που εξετάζουν οι δύο δοκιμασίες (Levy DM και συν., 1987, Preston DC και συν., 2005).

Όσον αφορά την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου των ασθενών με ΣΔ 1, έχει αναγνωριστεί ως ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση διαβητικών επιπλοκών στους ενήλικες (Diabetes Control and Complications Trial Research Trial Research Group, 1993). Από μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ΣΔ 1 έχει φανεί ότι οι υψηλές τιμές HbA1c σχετίζονται με διαταραχές στις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους σε διάφορα νεύρα (Cenesiz F και συν., 2003, Solders G και συν., 1997, Lee SS και συν., 2010). Εντούτοις σε μία προοπτική μελέτη 102 εφήβων με ΣΔ 1, με μέση διάρκεια νόσου στην έναρξη της μελέτης τα 6.8 έτη (Donaghue KC και συν., 1996), στην οποία καταγράφηκαν δείκτες περιφερικής και αυτόνομης νευροπάθειας, δε βρέθηκε συσχέτιση με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου. Ομοίως, σε μία μεγαλύτερη μελέτη 819 εφήβων με ΣΔ 1 και διάρκεια νόσου 2-5 έτη (Cho YH και συν., 2011), δεν αναδείχθηκε συσχέτιση των διαταραχών της λειτουργικότητας του περιφερικού νευρικού συστήματος με την

ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου των ασθενών. Να σημειωθεί ότι και στις δύο προαναφερθείσες μελέτες εξετάστηκαν η παλλαισθησία και η θερμοαισθητικότητα, χωρίς να υποβληθούν οι ασθενείς σε μελέτες νευρικής αγωγιμότητας. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε γραμμική αύξηση της παλλαισθησίας με την αύξηση της HbA_{1c}, σε όλες τις θέσεις εξέτασης, με εξαίρεση το έξω σφυρό, θέση όπου η μέθοδος μέτρησης παρουσίαζε τη μικρότερη αξιοπιστία. Εντούτοις δε βρέθηκε συσχέτιση με την παρουσία παθολογικού ΟΑΔ ή ΗΝΓ, καθώς και με τις επιμέρους παραμέτρους του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου. Μια πιθανή ερμηνεία της μη ανάδειξης συσχέτισης μεταξύ HbA_{1c} και λοιπών δεικτών διαβητικής νευροπάθειας επιχειρείται στη συνέχεια. Η ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου, που εκτιμάται με τις τιμές της HbA_{1c}, δεν παρέχει πληροφορίες για τη συχνότητα και το εύρος των διακυμάνσεων των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, ούτε αντικατοπτρίζει τη συνολική ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου του ασθενούς καθόλη τη διάρκεια της νόσου. Ωστόσο, κάποιοι ερευνητές έχουν επισημάνει ότι ιδιαίτερο ρόλο για την εκδήλωση διαβητικών επιπλοκών διαδραματίζουν οι μεταγευματικές ακραίες τιμές γλυκόζης (Cerriello A και συν., 2003).

Στη συνέχεια επιχειρήσαμε μια διαφορετική προσέγγιση στην προσπάθεια αναζήτησης της ενδεχόμενης επίδρασης της ποιότητας του γλυκαιμικού ελέγχου στην εμφάνιση δεικτών διαβητικής νευροπάθειας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις υποομάδες με βάση την κατάταξη του μεταβολικού ελέγχου: α) άριστη (HbA_{1c}<7.6%), β) μέτρια (HbA_{1c}: 7.6%-9%) και γ) πτωχή (HbA_{1c}>9%) διαβητική ρύθμιση, προκειμένου να γίνει κατανοητό ποια νεύρα και ειδικότερα ποιες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους επηρεάζει περισσότερο η υπεργλυκαιμία. Βρέθηκε ότι οι δύο ακραίες ομάδες άριστης και πτωχής διαβητικής ρύθμισης διέφεραν κυρίως σε παραμέτρους των κινητικών κλάδων του περονιαίου και μέσου νεύρου αντίστοιχα. Συγκεκριμένα η ομάδα των ασθενών με πτωχή ρύθμιση είχε βραδύτερο χρόνο αγωγής ερεθίσματος και μικρότερο προκλητό δυναμικό στον κινητικό κλάδο του μέσου νεύρου, ενδεικτικά απομυελίνωσης και αξονικής δυσλειτουργίας. Αντίστοιχα και στον κινητικό κλάδο του μέσου νεύρου, το μικρότερο προκλητό δυναμικό (CMAP) και η βραδύτερη ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας (ΚΤΑ) υποδήλωναν διαταραχές αξονικού και απομυελινωτικού τύπου. Τέλος η ομάδα των ασθενών με μέτριο μεταβολικό έλεγχο είχε χαμηλότερο νευρικό δυναμικό στο μέσο νεύρο, (CNAP) αν και οι τιμές παρέμεναν εντός φυσιολογικών ορίων, υποδηλώνοντας αρχόμενη αξονική δυσλειτουργία στο εν λόγω νεύρο. Συγχωνεύοντας

τις ομάδες μέτριου και πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου, οι συσχετίσεις απώλεσαν τη στατιστική τους σημαντικότητα, προφανώς λόγω των μικρότερων διαφορών στη επίπεδο της διαβητικής ρύθμισης μεταξύ των δύο πλέον ομάδων «επιθυμητού» (άριστου) και «μη επιθυμητού» μεταβολικού ελέγχου. Αντιθέτως, η σχέση που αναδείχθηκε ήταν αυτή του χαμηλότερου νευρικού δυναμικού στο μέσο νεύρο (CNAP), ενδεικτική αξονικού τύπου βλάβης σε ένα αισθητικό νεύρο, όπως άλλωστε ήταν αναμενόμενο, καθώς στην προκειμένη περίπτωση αυξήθηκαν οι διαφορές στη διαβητική ρύθμιση μεταξύ των δύο ομάδων. Φαίνεται λοιπόν από τις διαφορές στις ακραίες ομάδες μεταβολικού ελέγχου ότι επηρεάζονται περισσότερο παράμετροι κινητικών νεύρων από την υπεργλυκαιμία. Εντούτοις, η διαβητική νευροπάθεια είναι κυρίως αισθητικού τύπου, όπως προαναφέρθηκε, υπονοώντας ότι η αθροιστική δράση της υπεργλυκαιμίας, αλλά και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες που δεν έχουμε εξετάσει, ενδεχομένως γενετικοί, επιδρούν στη λειτουργικότητα του περιφερικού νευρικού συστήματος και προκαλούν αύξηση και τελικά επικράτηση των αισθητικού τύπου διαταραχών. Άλλωστε έχει παρατηρηθεί συσσώρευση μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών εντός οικογενειών, ενώ άλλοι ασθενείς με παρόμοιο γλυκαιμικό προφίλ και διάρκεια νόσου παραμένουν ανεπηρέαστοι (*Diabetes Control and Clinical Trial Research Group, 1997, Monti MC και συν., 2007*), οπότε ολοένα και περισσότερες μελέτες στρέφονται στην αναζήτηση της πιθανής γενετικής προδιάθεσης για την εκδήλωση διαβητικής νευροπάθειας (*Ito H και συν., 2002, Donaghue KC και συν., 2005*).

Παρότι δε βρήκαμε ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της ποιότητας του γλυκαιμικού ελέγχου και την παρουσία διαταραχών του νευρικού συστήματος, περιγράφουμε μία περίπτωση ασθενούς που υπερτονίζει την αξία του επιθυμητού μεταβολικού ελέγχου στα παιδιά με ΣΔ 1. Πρόκειται για μία έφηβη, η οποία όταν συμπεριλήφθηκε στη μελέτη μας ήταν 13 ετών, με διάρκεια νόσου 2 έτη, και μέση HbA1c 10.2%, που την κατέτασσε στην ομάδα πτωχής διαβητικής ρύθμισης (τελευταία HbA1c 8.7%). Κατά την εξέταση η ασθενής δεν ανέφερε συμπτώματα νευροπάθειας, είχε όμως οριακά παθολογικό ΟΑΔ στα κάτω άκρα και παθολογικές ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις στο γαστροκνημιαίο και αισθητικό περονιαίο νεύρο. Εντούτοις, 15 μήνες πριν την παρούσα εξέταση, και ενώ βρισκόταν ακόμη στην περίοδο «μέλιτος» (διάρκεια νόσου μόλις 9 μήνες), παρουσίασε συμπτώματα οξείας νευροπάθειας (με νευροπαθητικό άλγος και αιμωδίες στα κάτω άκρα), σε μία περίοδο ιδιαίτερα πτωχής διαβητικής ρύθμισης (HbA1c 11%), συνυπάρχουσα με διατροφική διαταραχή στα

πλαίσια νευρικής ανορεξίας (εκούσια μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων στην προσπάθεια μείωσης του σωματικού βάρους). Παράλληλα, παρά τις οδηγίες, μείωσε σκόπιμα την ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης. Η έφηβη παρουσίασε εκείνο το διάστημα οξεία απώλεια βάρους, επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου και τελικά διαβητική κετοξέωση. Μετά την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης η κλινική εξέταση ανέδειξε φυσιολογικά τενόντια αντανακλαστικά, αλλά σαφώς παθολογικό ΟΑΔ στα κάτω άκρα, καθώς και διαταραχές αξονικού και απομυελινωτικού τύπου στο επιπολής περονιαίο νεύρο. Ακολούθησε εντατική προσπάθεια βελτίωσης του γλυκαιμικού της ελέγχου, με τη συνδρομή ψυχιατρικής και ψυχολογικής υποστήριξης, με αποτέλεσμα προοδευτική μείωση της HbA1c, ανάκτηση του βάρους σώματος εντός τριμήνου και αποδρομή των νευρολογικών συμπτωμάτων εντός εξαμήνου, χωρίς να χορηγηθεί κάποια φαρμακευτική αγωγή. Στην επανεξέτασή της στα πλαίσια της μελέτης, ο μεταβολικός της έλεγχος ήταν σαφώς βελτιωμένος (HbA1c=11%), αλλά ακόμη πτωχός. Αντίστοιχα τα ευρήματα από την εκτίμηση της παλλαισθησίας είχαν βελτιωθεί, χωρίς να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Στον ηλεκτροφυσιολογικό επανέλεγχο, οι παράμετροι του αισθητικού περονιαίου νεύρου, αν και βελτιωμένες, παρέμεναν εκτός των ορίων του φυσιολογικού, ενώ παθολογικές τιμές ανιχνεύτηκαν επίσης στο γαστροκνημιαίο νεύρο, ενδεικτικές της εξελισσόμενης νευρικής δυσλειτουργίας.

Η οξεία επώδυνη νευροπάθεια έχει περιγραφεί σε νεαρές ασθενείς με ΣΔ 1 και νευρική ανορεξία (Steel JM και συν., 1987). Μάλιστα έχει επισημανθεί η κορύφωση των συμπτωμάτων κατά την οξεία απώλεια βάρους, πιθανόν λόγω διατροφικών ελλείψεων. Τα συμπτώματα της νευροπάθειας συνοδεύονται με διαταραχές στο ΗΝΓ και στις δοκιμασίες λειτουργικότητας του ΑΝΣ και περιγράφεται μερική βελτίωση με την ανάκτηση του σωματικού βάρους (Steel JM και συν., 1987), όπως και στη δική μας ασθενή. Ένα άλλο σύνδρομο οξείας νευροπάθειας που περιγράφεται σε ασθενείς με διαβήτη και συνδυάζεται με οξεία απώλεια βάρους, πτωχή διαβητική ρύθμιση και ψυχοπαθολογία (συνήθως κατάθλιψη ή ευερεθιστότητα) είναι η νευροπαθητική διαβητική καχεξία. Περιγράφεται συχνότερα σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ 1 ή ΣΔ 2 (Ellenberg M, 1974, Archer AG και συν., 1983), αλλά και σε μεμονωμένες περιπτώσεις εφήβων (Archer AG και συν., 1983, DeOrchis VS και συν., 2013). Η παθογένεια του συνδρόμου παραμένει άγνωστη, είναι γνωστό όμως ότι συνδέεται με την πτωχή διαβητική ρύθμιση. Η απώλεια βάρους πιθανότατα οφείλεται στην εκσεσημασμένη γλυκοζουρία, στα πλαίσια της διαβητικής απορρύθμισης (DeOrchis

VS και συν., 2013). Τα συμπτώματα αποδράμουν με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και την ανάκτηση του σωματικού βάρους, ενώ υποτροπή έχει αναφερθεί σε έναν ασθενή, επτά χρόνια μετά το επεισόδιο, σε περίοδο επίσης απορρύθμισης του διαβήτη (Jackson CE και συν., 1998). Η αξία λοιπόν της διατήρησης ενός καλού γλυκαιμικού προφίλ είναι προφανής. Οι διαταραχές στη λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος μπορεί να είναι αρχικά αναστρέψιμες, προτού οι βλάβες εγκατασταθούν και προκαλέσουν μόνιμη νευρική δυσλειτουργία. Άλλωστε, στη μελέτη DCCT αποδείχτηκε ότι το σχήμα εντατικής ρύθμισης του ΣΔ 1, με τη μείωση των HbA1c των ασθενών μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα των δοκιμασιών εκτίμησης της λειτουργικότητας του νευρικού συστήματος (Albers JW και συν., 2007). Δυστυχώς, η προαναφερθείσα ασθενής μας αρνήθηκε επανειλημμένα τη χορήγηση αντλίας ινσουλίνης για εντατική διαβητική ρύθμιση. Αντιθέτως, οι περισσότερες φαρμακολογικές παρεμβάσεις με στόχο τους παθογενετικούς μηχανισμούς της διαβητικής νευροπάθειας έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα (Boulton AJ και συν., 2013). Μία πιθανή ερμηνεία είναι ότι οι ασθενείς που επιλέγονται να συμμετάσχουν στις κλινικές δοκιμές έχουν εγκατεστημένη νευροπάθεια (Dyck PJ και συν., 2007), οπότε πιθανότατα η νευρική δυσλειτουργία είναι μη αναστρέψιμη.

Όσον αφορά τη σύγκριση των μετρήσεων του ΟΑΔ ανάμεσα στις 3 ομάδες ασθενών, ανάλογα με το μεταβολικό έλεγχο (άριστος, μέτριος και πτωχός), τα αποτελέσματα δεν είναι σαφή. Συγκρίνοντας τις ομάδες άριστης και μέτριας διαβητικής ρύθμισης, η αντίληψη της παλλαισθησίας είναι σημαντικά καλύτερη στο δείκτη και το έξω σφυρό και οριακά καλύτερη στο μεγάλο δάκτυλο του άκρου ποδός. Ακολουθώντας, συγχωνεύοντας τις ομάδες μέτριου και πτωχού ελέγχου, η ομάδα που προκύπτει έχει υψηλότερες μετρήσεις ΟΑΔ, χωρίς όμως οι διαφορές από την ομάδα με την άριστη ρύθμιση να είναι στατιστικά σημαντικές. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται στο μέγεθος του δείγματος ή στο ότι η σχέση με το επίπεδο του μεταβολικού ελέγχου είναι ασθενής, στα αρχικά τουλάχιστον στάδια της διαβητικής νευροπάθειας. Άλλωστε στην αναζήτηση γραμμικών συχτίσεων με τη μέθοδο Spearman's correlation βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της παλλαισθησίας στον αντίχειρα, το δείκτη και το μεγάλο δάκτυλο του ποδιού, και των επιπέδων της HbA1c.

Η διάρκεια του διαβήτη είναι επίσης ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας (Barkai L και συν., 1998), καθώς η δράση της

υπεργλυκαιμίας στα περιφερικά νεύρα είναι αθροιστική. Προοπτικές μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς έχουν αναδείξει αύξηση της επίπτωσης της υποκλινικής νευροπάθειας με την πάροδο του χρόνου (Lee SS και συν., 2010, Solders G και συν., 1997). Σε μία μελέτη 37 πρόσφατα διαγνωσθέντων παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1, παρατηρήθηκε αύξηση της ανεύρεσης παθολογικών ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών. Παρομοίως, μία μεγαλύτερη μελέτη (Solders G και συν., 1997) παρακολούθησε προοπτικά με ΗΝΓ 144 ασθενείς με ΣΔ 1 ηλικίας 4-16 ετών, με έναρξη τη διάγνωση της νόσου και για 10 έτη. Ήδη κατά τη διάγνωση, 25% του πληθυσμού είχε παθολογικά ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα, τα οποία βελτιώθηκαν εντός των δύο πρώτων ετών, για να παρουσιάσουν στη συνέχεια προοδευτική επιδείνωση, αυξανόμενης της διάρκειας του διαβήτη. Αντίθετα, σε μία άλλη μελέτη (Donaghue KC και συν., 1996), όπου παρακολούθηθηκαν για 5 έτη 102 έφηβοι ασθενείς, με μέση διάρκεια διαβήτη 6.8 έτη, δε βρέθηκε συσχέτιση των δεικτών περιφερικής νευροπάθειας με τη διάρκεια της νόσου, ούτε στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας ανεύρεσης της επιπλοκής στο μικρό διάστημα της παρακολούθησης. Επιπρόσθετα, τα ευρήματα των συγχρονικών μελετών σε παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι αντικρουόμενα. Κάποιοι επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του διαβήτη και της νευροπάθειας (Bao XH και συν., 1999, Tesfaye S και συν., 1996, Simsek DG και συν., 2013) ενώ άλλοι δε βρίσκουν καμμία συσχέτιση (Gallai V και συν., 1998, Blankenburg M και συν., 2012). Στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε σημαντική αύξηση του ΟΑΔ στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού, προϊούσης της διάρκειας νόσου, υποδηλώνοντας αρχόμενη επίδραση στα μακρύτερα νεύρα των κάτω άκρων. Η μη ανεύρεση σημαντικών συσχετίσεων των λοιπών δεικτών διαβητικής νευροπάθειας με τη διάρκεια του ΣΔ 1, όσον αφορά παιδιατρικούς ασθενείς, θα μπορούσε να αποδοθεί στο σχετικά μικρό εύρος της διάρκειας νόσου που απαντάται στους εν λόγω πληθυσμούς.

Ακολούθως επιχειρήθηκε μία διαφορετική προσέγγιση για την αναζήτηση ενδεχόμενης επίδρασης της διάρκειας νόσου στην εκδήλωση πρώιμων δεικτών περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας. Υπό αυτό το πρίσμα, διακρίναμε τους ασθενείς της μελέτης σε δύο ομάδες, μικρής (<5 έτη) και «μακράς» διάρκειας νόσου (≥5 έτη). Οι ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου είχαν, όπως θα ήταν αναμενόμενο, μικρότερη ηλικία και ύψος και είχαν διαγνωστεί σε μεγαλύτερη ηλικία με ΣΔ 1. Παρότι από τη σύγκριση των δύο ομάδων ασθενών δεν προέκυψαν

στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με τον ΟΑΔ, στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο βρέθηκε ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου είχαν χαμηλότερο σύνθετο νευρικό δυναμικό στο περονιαίο και γαστροκνημιαίο νεύρο. Το εύρημα αυτό είναι ενδεικτικό αρχόμενης αξονικής δυσλειτουργίας στα αισθητικά νεύρα των κάτω άκρων στους ασθενείς με ΣΔ 1 και «μακρά» διάρκεια νόσου. Παρότι λοιπόν η διάρκεια νόσου αποτελεί έναν σαφώς αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση μικροαγγειακών επιπλοκών σε ενήλικες με ΣΔ 1 (*Barkai L και συν., 1998*), σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, λόγω των μικρού εύρους της διάρκειας νόσου εξαιτίας της μικρής ηλικίας, ο ρόλος του παράγοντα αυτού δεν είναι πάντα σαφής (*Gallai V, και συν., 1998, Blakenburg M, και συν., 2012*). Μπορεί συνεπώς να ερμηνευτεί η μη ανάδειξη σημαντικών διαφορών όσον αφορά τα αποτελέσματα την εκτίμηση του ΟΑΔ αλλά και του συνόλου του ΗΝΓ, μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με μικρή και «μακρά» διάρκεια νόσου. Εντούτοις, εξετάζοντας τις επιμέρους ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους προκύπτει ότι η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου πιθανώς «επηρεάζει» τη λειτουργικότητα του νευράξονα στα αισθητικά νεύρα των κάτω άκρων, τα οποία είναι και τα πρώτα που βλάπτονται. Αντίστοιχες συσχετίσεις δεν έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία σε συγχρονικές μελέτες, παρότι σε προοπτικές μελέτες ασθενών με ΣΔ 1 έχει αναφερθεί η επιδείνωση των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων με την πάροδο του χρόνου (*Lee SS και συν., 2010*).

Ένας από τους κύριους στόχους της μελέτης μας ήταν η αναζήτηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ της παρουσίας παγκρεατικών αυτοαντισωμάτων και δεικτών περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας των μακρών ινών. Αναφορικά με την ύπαρξη των αυτοαντισωμάτων, από τους ασθενείς της μελέτης μας, οι οποίοι είχαν μέση διάρκεια νόσου 5.4 ± 3.3 έτη, θετικά GADA και IA-2A ανευρέθησαν σε 62.4% και 58.8% των ασθενών αντίστοιχα, ενώ 41.2% αυτών είχαν θετικά και τα δύο αυτοαντισώματα. Όπως είναι γνωστό τα εν λόγω αυτοαντισώματα ανευρίσκονται στην πλειοψηφία των ασθενών κατά τη διάγνωση του ΣΔ 1 και μειώνονται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου (*Zanone MM, Catalfamo E και συν., 2003*), με παρόμοιους μάλιστα ρυθμούς. Η επίπτωση ανεύρεσης των GADA και των IA-2A κατά τη διάγνωση του ΣΔ 1 κυμαίνεται μεταξύ 60-90% και 62-79% αντίστοιχα (*Bonifacio E και συν., 1995, Zanone MM, Catalfamo E και συν., 2003, Savola K και συν., 1998*). Σε μία μεγάλη αναδρομική πολυκεντρική μελέτη (*Tridgell DM και συν., 2011*) που περιλάμβανε περισσότερους από 5000 ασθενείς με ΣΔ 1, βρέθηκε επίσης ότι η παραμονή των GADA σχετίζεται με την ηλικία κατά τη διάγνωση του διαβήτη.

Η μέση ηλικία διάγνωσης των ασθενών μας ήταν 7.9 ± 3.3 έτη. Επίσης 5 έτη μετά την αρχική διάγνωση θετικά GADA ανευρέθησαν σε 40%, 50% και 70% των ασθενών που διαγνώστηκαν σε ηλικίες 2-7 ετών, 8-13 ετών και ≥ 14 ετών αντίστοιχα. Αντίθετα η παραμονή των IA-2A κατά τη διάγνωση του διαβήτη και διαπιστώθηκε σε 50-60% των ασθενών μετά από 5 έτη και 40-50% μετά από 10 έτη. Αντίστοιχα σε μία μελέτη παιδιών και εφήβων με ΣΔ 1 (Savola K και συν., 1998), θετικά IA-2A ανιχνεύτηκαν σε ποσοστά 66% και 58% πέντε και δέκα έτη αντίστοιχα μετά την αρχική διάγνωση, ενώ θετικά GADA σε 25% των ασθενών δέκα έτη μετά την αρχική διάγνωση. Σε μία άλλη μελέτη εντούτοις (Willmot-Russel H και συν., 2013) 430 ασθενείς με ΣΔ 1 μέσης διάρκειας νόσου 19 ετών, αναφέρεται αυξημένη συχνότητα παραμονής των GADA συγκριτικά με τα IA-2A (45.58% και 24.65% αντίστοιχα). Συνεπώς, η αναφερόμενη επίπτωση ανεύρεσης των εν λόγω αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με ΣΔ 1 ποικίλει σε διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές, ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου στους πληθυσμούς αναφοράς. Ορισμένοι συγγραφείς επίσης (Willmot-Russel H και συν., 2013), αναφέρουν συχνότερη ανεύρεση θετικών αυτοαντισωμάτων στις γυναίκες, ιδίως όσον αφορά τα GADA, εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε στη δική μας μελέτη, καθώς δεν υπήρχε συχνότερη ανεύρεση θετικών GADA στα κορίτσια.

Η σημασία της παρουσίας των αυτοαντισωμάτων για χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ 1 παραμένει ασαφής. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η μακρά παραμονή ενός αριθμού β-κυττάρων μπορεί να συντηρεί μια χρόνια αναστολογική απάντηση (Bunn HF και συν., 1978). Πράγματι έχει ανιχνευτεί ενδογενής έκκριση ινσουλίνης σε κάποιους ασθενείς με ΣΔ 1, ακόμη και δεκαετίες μετά την έναρξη της νόσου (Lawrence DG και συν., 1961). Ομοίως αν και κάποια υπολειπόμενη έκκριση C-πεπτιδίου μπορεί να διατηρηθεί ακόμη και 30-40 έτη μετά τη διάγνωση του ΣΔ 1 (Wang L και συν., 2012), οι προσπάθειες συσχέτισής της με την παραμονή των αυτοαντισωμάτων κατέληξαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Κάποιοι συγγραφείς δε βρίσκουν συσχέτιση της παραμονής των GADA και IA-2A με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου (Wang L και συν., 2012), άλλοι βρίσκουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παραμονή των IA-2A αλλά όχι των GADA (Zanone MM, Catalfamo E και συν., 2003), ενώ άλλοι εν μέρει συσχέτιση με την παραμονή των GADA αλλά όχι των IA-2A (Hoeldke RD και συν., 2007, Savola K και συν., 1998). Βέβαια η παραμονή των GADA αρκετά χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ 1 μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι ο αντιγονικός τους στόχος, το ένζυμο GAD, υπάρχει και σε άλλους

ιστούς εκτός του παγκρέατος (*Gilon P και συν., 1991*), όπως τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου.

Αντίστοιχα, υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με το αν η παρουσία των αυτοαντισωμάτων σχετίζεται με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου. Στη μεγάλη αναδρομική μελέτη ιατρικών φακέλων ασθενών με ΣΔ 1 (*Willmot-Russel H και συν., 2013*), παρότι δεν εξετάστηκε η υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης, με τον προσδιορισμό των επιπέδων του C-πεπτιδίου, δε βρέθηκε συσχέτιση της παρουσίας των αυτοαντισωμάτων με τα επίπεδα του μεταβολικού ελέγχου (HbA1c) και τις ημερήσιες ανάγκες των ασθενών σε ινσουλίνη. Εντούτοις, σε μια μικρότερη προοπτική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΣΔ 1 (*Savola K και συν., 1998*), αναφέρεται ότι στα παιδιά που παρέμεναν θετικά τα GADA 2-5 έτη μετά την αρχική διάγνωση δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση της HbA1c κατά τα πρώτα έτη μετά τη διάγνωση. Αντιθέτως η απουσία GADA σχετιζόταν με σημαντική επιδείνωση του μεταβολικού ελέγχου ($p < 0.05$). Οι συγγραφείς αναφέρονται βέβαια σε διαφορές στην αύξηση της HbA1c, χωρίς να αναφέρουν αν οι ομάδες των θετικών και αρνητικών GADA διέφεραν στα αρχικά επίπεδα μεταβολικού ελέγχου. Εντούτοις στην εν λόγω μελέτη δεν αποδείχθηκε συσχέτιση της παραμονής των GADA με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου και τις ημερήσιες ανάγκες των ασθενών σε ινσουλίνη. Αντίθετα, η παραμονή των IA-2A σχετιζόταν με ταχύτερη μείωση των επιπέδων C-πεπτιδίου τα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση. Οι Hoeldke και συν (*Hoeldke RD και συν., 2007*) αναζήτησαν επίσης αναδρομικά των τίτλο των GADA κατά τα πρώτα 4 έτη από τη διάγνωση του ΣΔ 1, σε μια ομάδα ενηλίκων και εφήβων ασθενών προερχόμενων από τη DCCT μελέτη. Βρέθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς με θετικά GADA είχαν κατά τα πρώτα έτη μετά τη διάγνωση του διαβήτη πτωχότερο μεταβολικό έλεγχο και μειωμένα επίπεδα C-πεπτιδίου. Η σχέση αυτή δε διατηρούνταν επί μάκρον. Η ερμηνεία που δίνουν οι συγγραφείς είναι ότι όσοι ασθενείς υποβάλλονταν σε εντατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας παρουσίαζαν ραγδαία βελτίωση του μεταβολικού τους ελέγχου. Αντίστοιχες συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν εντούτοις για τους ασθενείς που βρίσκονταν στην εφηβεία. Προκύπτει λοιπόν μια παροδική συσχέτιση των GADA με ταχύτερη απώλεια των β-κυττάρων και πτωχότερο μεταβολικό έλεγχο, για την ομάδα των ενηλίκων ασθενών. Αντίστοιχες συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν για τα IA-2A. Ομοίως, σε μια άλλη μελέτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ 1 (*Hoeldke RD και συν., 2000*) αναφέρεται συσχέτιση του υψηλού τίτλου GADA με πτωχότερο γλυκαιμικό έλεγχο και

μεγαλύτερες ανάγκες σε ινσουλίνη. Πιθανότατα η σχέση των GADA με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρή, γι' αυτό και δε διατηρείται στο χρόνο. Ενδεχομένως με την πάροδο των ετών υπεισέρχονται άλλοι παράγοντες που την επικαλύπτουν ή η συσχέτιση χάνεται λόγω της μείωσης του τίτλου των αυτοαντισωμάτων με το χρόνο. Στη μελέτη μας βρέθηκε προοδευτικά αύξηση του τίτλου των αυτοαντισωμάτων GADA με την επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, είχαν σημαντικά υψηλότερο τίτλο GADA σε σύγκριση με τους άριστα ρυθμισμένους ασθενείς ($p=0.035$). Εντούτοις, αν και η ομάδα των ασθενών με ενδιάμεσο μεταβολικό έλεγχο είχε υψηλότερους τίτλους GADA συγκριτικά με τους ασθενείς με επιθυμητά επίπεδα διαβητικής ρύθμισης, η διαφορά δεν έφτασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.064$). Στη συνέχεια χωρίζοντας τους ασθενείς σε δύο υποομάδες άριστου και μέτριου-πτωχού μεταβολικού ελέγχου η διαφορά στον τίτλο των GADA ήταν στατιστικά σημαντική. Προέκυψε λοιπόν ότι οι ασθενείς με χαμηλό τίτλο GADA είχαν καλύτερο μεταβολικό έλεγχο. Δε βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στη διαβητική ρύθμιση ασθενών με θετικά και αρνητικά GADA. Σχετικά με τα IA-2A δε βρέθηκε καμία συσχέτιση με το μεταβολικό έλεγχο, όσον αφορά τον τίτλο τους ή την παραμονή τους σε επίπεδα ανώτερα του φυσιολογικού. Επίσης δε βρέθηκε συσχέτιση των GADA ή των IA-2A με τη διάρκεια του διαβήτη, πιθανώς λόγω των σχετικά μικρών διαφορών στη διάρκεια νόσου μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών μας.

Ακολούθως λοιπόν, αναζητήθηκε ο πιθανός ρόλος των GADA και των IA-2A ως ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας. Από βιβλιογραφικές αναφορές υπάρχουν ενδείξεις ότι πιθανώς η παραμονή των GADA ή/και των IA-2A μπορεί να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας. Πρώτοι οι Kaufman και συν (*Kaufman DL και συν., 1992*) εισήγαγαν την υπόθεση ότι η αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος (GAD), που αποτελεί ένα βασικό αυτοαντιγόνο στο ΣΔ 1, μπορεί να επάγει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων (GADA) που αντανakλούν πιθανώς εξελισσόμενες βλαπτικές εξεργασίες στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν την παραμονή των GADA σε υψηλούς τίτλους σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, αρκετά χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου. Αντίθετα, στους ασθενείς που δεν παρουσίαζαν την εν λόγω επιπλοκή οι τίτλοι των GADA διέφεραν από εκείνους υγιών μαρτύρων, όταν μετρήθηκαν σε διάστημα τουλάχιστον 6 ετών μετά τη

διάγνωση του ΣΔ 1. Οι πιθανές ερμηνείες που έδωσαν οι συγγραφείς ήταν ότι τα GADA εμπλέκονται αιτιολογικά στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας ή ότι οι αυξημένοι τίτλοι τους ακόμα και τέσσερις δεκαετίες μετά την αρχική διάγνωση προκύπτουν λόγω συντήρησης ή επανενεργοποίησης της αντισωματικής απάντησης από την έκκλυση του αντιγόνου GAD από τα καταστρεφόμενα νευρικά κύτταρα. Παρότι το ένζυμο GAD αποτελεί ένα ενδοκυττάριο μόριο, έχει δειχθεί ότι το εν λόγω πολυπεπίδιο θα μπορούσε να παρουσιάζεται στην επιφάνεια των κυττάρων με τη βοήθεια των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) (*Germain RN, 1986, Nuchtern JG και συν., 1989*). Με τον τρόπο αυτό το πρωτεϊνικό μόριο που εκφράζεται στους περιφερικούς νευρώνες μπορεί να αποτελεί τον αντιγονικό στόχο των GADA. Παρόλα αυτά δεν έχει διαπιστωθεί άμεση νευροτοξική δράση των GADA (*Hoeldke RD και συν., 2007*).

Μια μεταγενέστερη μελέτη (*Hoeldke RD και συν., 2000*) σε 37 ασθενείς με μικρή διάρκεια ΣΔ 1 (2-22 μήνες) προσπάθησε να προσεγγίσει τη φυσική πορεία της διαβητικής νευροπάθειας από τα αρχικά στάδια μετά τη διάγνωση του διαβήτη. Οι ασυμπτωματικοί έφηβοι και νεαροί ενήλικες που μελετήθηκαν προοπτικά για τρία έτη υποβάλλονταν ετησίως σε ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και σε δοκιμασίες εκτίμησης της θερμοαισθητικότητας και της λειτουργικότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ακολούθως οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες υψηλού και χαμηλού τίτλου GADA. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλό τίτλο GADA είχαν πτωχότερο μεταβολικό έλεγχο και χειρότερα αποτελέσματα σε όλες τις δοκιμασίες λειτουργικότητας του νευρικού συστήματος. Η συσχέτιση παρέμενε ακόμα και μετά τη διόρθωση για τη HbA1c. Αντίστοιχες συσχετίσεις ανάμεσα στην ύπαρξη των IA-2A και τις δοκιμασίες εξέτασης νευρικού συστήματος δεν επιβεβαιώθηκαν. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι παρότι οι δοκιμασίες παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων για όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους, φαίνεται ότι ο υψηλός τίτλος των GADA συνδέεται με αρχόμενη δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος σε ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου.

Σε άλλη μελέτη (*Hoeldke RD και συν., 2007*) δόθηκε μια διαφορετική διάσταση στο ρόλο των GADA στη διαβητική νευροπάθεια. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 511 εφήβους και ενήλικες που προέρχονταν από τη DCCT μελέτη, από τους οποίους οι 285 παρουσίαζαν διαβητική νευροπάθεια. Υπήρχε διαθέσιμο δείγμα ορού από όλους τους ασθενείς της μελέτης, από τα 4 πρώτα χρόνια της νόσου τους για τη μέτρηση αυτοαντισωμάτων. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με αισθητικά

συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας είχαν αυξημένους τίτλους GADA, εντός των πρώτων 4 ετών από τη διάγνωση του ΣΔ 1, σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ή χωρίς νευροπάθεια. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι η αυτοάνοση απόκριση που αντανακλάται στην παρουσία των κυκλοφορούντων GADA, μπορεί να έχει κεντρική δράση και να ενισχύει το αισθητικό ερέθισμα από την περιφέρεια, σύμφωνα με υπόθεση των συγγραφέων. Εντούτοις, δεν αποδείχθηκε άμεση νευροτοξική δράση των αντισωμάτων, καθώς ο ορός των GADA θετικών ασθενών δεν ανέστειλε *in vitro* τη δράση του ενζύμου GAD.

Αντίθετα, άλλοι ερευνητές δε βρίσκουν καμία συσχέτιση των GADA με τη διαβητική νευροπάθεια (Tuomi T και συν., 1993, Ko GT και συν., 2000, Zanone MM και συν., 1994, Roll U και συν., 1995, Lucchetta M και συν., 2010). Οι Tuomi και συν (Tuomi T και συν., 1993) εξέτασαν έναν μικρό αριθμό ασθενών (18 ασθενείς) με σοβαρή περιφερική νευροπάθεια και μέση διάρκεια ΣΔ 1 22 ± 7 έτη, όπως διαπιστώθηκε από μελέτες νευρικής αγωγιμότητας, όσον αφορά την παρουσία GADA. Τα αυτοαντισώματα ανιχνεύθηκαν σε 56% των ασθενών αυτών, ποσοστό αντίστοιχο, όπως αναφέρεται, με εκείνο ασθενών με αντίστοιχη διάρκεια νόσου που δεν έπασχαν από νευροπάθεια. Οι Ko και συν (Ko GT και συν., 2000) απέτυχαν να βρουν συσχέτιση των GADA με την εκδήλωση διαβητικών επιπλοκών σε ένα μικτό πληθυσμό 150 ασθενών με ΣΔ 1 ή ΣΔ 2. Να σημειωθεί ότι στην εν λόγω μελέτη ο αριθμός των ασθενών με θετικά GADA ήταν ιδιαίτερα μικρός (μόνο 18 ασθενείς), λόγω του μικρού αριθμού των ΣΔ 1 ασθενών (45 ασθενείς στο σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν). Μια μεγαλύτερη μελέτη (Roll U και συν., 1995) 146 ασθενών με ΣΔ 1 και διάρκεια νόσου 2-52 έτη, δεν κατάφερε επίσης να αναδείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη και των αυτοαντισωμάτων GADA. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών μπορούν να αμφισβητηθούν, καθώς περιλαμβάνουν ασθενείς με ιδιαίτερα μακρά διάρκεια νόσου, οι οποίοι μπορεί αρχικά να είχαν θετικά GADA, τα οποία ενδεχομένως να αρνητικοποιήθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, στους ενήλικες ασθενείς άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η υπέρταση, ενδέχεται να επηρεάζουν την εκδήλωση διαβητικής νευροπάθειας και να κρύβουν την ενδεχόμενη συσχέτιση με τα GADA. Επίσης είναι γνωστό ότι η παθοφυσιολογία της διαβητικής νευροπάθειας διαφέρει μεταξύ ΣΔ 1 και ΣΔ 2 ασθενών (Wang C και συν., 2015). Οι ασθενείς με θετικά αυτοαντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος που έχουν διαγνωστεί με διαβήτη στην ενήλικη ζωή (συνήθως σε ηλικίες >30-35 ετών),

αντιπροσωπεύουν τους ασθενείς με όψιμης έναρξης νεανικό διαβήτη (LADA-latent autoimmune diabetes of adults). Και στους ασθενείς αυτούς η παθοφυσιολογία της διαβητικής νευροπάθειας φαίνεται ότι διαφέρει από εκείνη των ασθενών με ΣΔ 1 (Baum P και συν., 2003, Wang C και συν., 2015). Παρότι δεν είναι σαφές αν η συχνότητα της υποκλινικής περιφερικής νευροπάθειας διαφέρει στους διάφορους τύπους διαβήτη, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΣΔ 2 αναπτύσσουν γρηγορότερα κλινική νευροπάθεια (Wang C και συν., 2015), ακόμη και κατά τη διάγνωση του ΣΔ 2 (Partanen J και συν., 1995) .

Στη μελέτη μας, ενώ δεν αναδείχτηκε συσχέτιση των αυτοαντισωμάτων με το συνολικό αποτέλεσμα των μελετών νευρικής αγωγιμότητας, βρέθηκε συσχέτιση καθενός από τα GADA και IA-2A με την ίδια ηλεκτροφυσιολογική παράμετρο, το σύνθετο νευρικό δυναμικό στον αισθητικό κλάδο του περονιαίου νεύρου (CNAP). Δηλαδή οι ασθενείς με θετικά GADA, καθώς και εκείνοι με θετικά IA-2A μειονεκτούσαν σε σύγκριση με τους υπόλοιπους στην ίδια παράμετρο του ΗΝΓ, ενδεικτική αξονικού τύπου δυσλειτουργίας στο περονιαίο νεύρο. Στη μελέτη μας παθολογικό δυναμικό (CNAP) ανευρέθηκε στον αισθητικό κλάδο του περονιαίου νεύρου σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς (55.17%), ενώ στο γαστροκνημιαίο και κινητικό περονιαίο νεύρο ενδείξεις αξονικής δυσλειτουργίας ανιχνεύτηκαν σε μόλις 10.34% και 6.9% των ασθενών αντίστοιχα. Στο μέσο νεύρο δεν ανευρέθηκε παθολογία ενδεικτικής εκφύλισης των νευραξόνων. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό το φαινομενικά παράδοξο εύρημα είναι ότι οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους τα αυτοαντισώματα επηρεάζουν το περιφερικό νευρικό σύστημα μπορεί να μην αντικατοπτρίζονται πλήρως στο συνολικό αποτέλεσμα του ΗΝΓ. Η συσχέτιση των GADA αλλά και των IA-2A με συγκεκριμένη ηλεκτροφυσιολογική παράμετρο στο ίδιο νεύρο δεν μπορεί εύκολα να θεωρηθεί τυχαία. Η εν λόγω ηλεκτροφυσιολογική παράμετρος (CNAP του περονιαίου νεύρου), σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, εμφάνιζε συχνότερα παθολογία. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η αξονική δυσλειτουργία του επιπολής περονιαίου νεύρου είναι η προεξάρχουσα διαταραχή στην αρχόμενη διαβητική νευροπάθεια. Είναι πιθανό, λοιπόν, τα αυτοαντισώματα να εμπλέκονται στη δυσλειτουργία των νευραξόνων, με ένα άγνωστο ακόμη μηχανισμό. Η αδυναμία ανάδειξης συσχέτισης κάθε αυτοαντισώματος με τα παραγόμενα δυναμικά ενεργείας σε άλλα νεύρα μπορεί να αποδοθεί στη μικρή συχνότητα διαταραχών στην αξονική αγωγιμότητα στα άλλα νεύρα, λόγω της σχετικά μικρής διάρκειας νόσου του πληθυσμού της μελέτης μας,

αφού επρόκειτο για παιδιατρικούς ασθενείς. Η ανάδειξη επιπλέον συσχετίσεων με όλα τα δυναμικά των νεύρων των κάτω άκρων κατά την ταυτόχρονη θεώρηση των δύο εξετασθέντων αυτοαντισωμάτων υποστηρίζει τον πιθανό ρόλο τους στην ανάπτυξη αξονικής δυσλειτουργίας. Αναλυτικότερα τα παραγόμενα δυναμικά στον αισθητικό (CNAP) και κινητικό (CMAP) κλάδο του περονιαίου νεύρου ήταν χαμηλότερα με την αύξηση του αριθμού των θετικών αυτοαντισωμάτων (GADA ή/και IA-2A). Αντίστοιχα, οι ασθενείς με αρνητικά αυτοαντισώματα είχαν σημαντικά υψηλότερο αισθητικό δυναμικό (CNAP) στο γαστροκνημιαίο νεύρο. Επίσης η μη ανάδειξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης των αυτοαντισωμάτων με τα αποτελέσματα εκτίμησης της παλλαισθησίας και του HNG σαν συνολική εξέταση, μπορεί να οφείλεται στην πολυπαραγοντική αιτιολογία της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας. Επιπλέον, ενδεχομένως και άλλοι παράγοντες κινδύνου, που έχουν ισχυρότερη επίδραση στη λειτουργικότητα του περιφερικού νευρικού συστήματος, να υπεισέρχονται και να καλύπτουν την πιθανά ασθενέστερη επίδραση των αυτοαντισωμάτων. Έχει βρεθεί για παράδειγμα ότι το υπεργλυκαιμικό περιβάλλον σχετίζεται με διαταραχή της λειτουργικότητας των κυττάρων του Schwann και επακόλουθη απομυελίνωση των νεύρων (*Behse F και συν., 1977*). Χρειάζονται, συνεπώς, μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης των παιδιατρικών ασθενών που παρουσιάζουν ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα νευροπάθειας και θετικά παγκρεατικά αυτοαντισώματα για την επιβεβαίωση του ρόλου της αυτοανοσίας στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας.

V) ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κύριος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης παθολογικών πρώιμων δεικτών περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, καθώς και η αναζήτηση της πιθανής συσχέτισής τους με την παγκρεατική αυτοανοσία, και συγκεκριμένα την παρουσία των αυτοαντισωμάτων GADA ή/και IA-2A. Αναφορικά με τον πρώτο στόχο της μελέτης, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ 1, αν και στην πλειοψηφία τους είναι ασυμπτωματικοί, με φυσιολογική νευρολογική εξέταση (αντανακλαστικά, μυϊκή ισχύς), εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό πρώιμους δείκτες διαβητικής νευροπάθειας των μεγάλων νευρικών ινών ήδη από την παιδική και εφηβική ηλικία..

Όσον αφορά την εκτίμηση της παλλαισθησίας, οι ασθενείς είχαν στατιστικά υψηλότερο ΟΑΔ σε όλες τις θέσεις εξέτασης των άνω και κάτω άκρων, συγκριτικά με τους μάρτυρες, όπως έχει αναφερθεί άλλωστε και στη βιβλιογραφία (*Sosenko JM και συν., 1985*). Αναλυτικότερα, σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς της μελέτης μας (44.5%) είχαν παθολογικό ΟΑΔ σε τουλάχιστον μία θέση εξέτασης. Οι αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με τη συχνότητα παθολογικής αντίληψης των δονήσεων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς ποικίλλουν μεταξύ 20% και 62% (*Olsen BS και συν., 1994, Olsen BS και συν., 1999*). ανάλογα με το σχεδιασμό της κάθε μελέτης, αλλά και τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς με παθολογικό ΟΑΔ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και ύψους σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν διαταραχή στην παλλαισθησία, χωρίς όμως η πολυπαραγοντική ανάλυση να επιβεβαιώσει τις ανωτέρω συσχετίσεις. Για το γεγονός αυτό πιθανώς ευθύνεται το μέγεθος του δείγματος ή η ύπαρξη μη ισχυρής συσχέτισης. Άλλωστε και στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με το ρόλο της ηλικίας και τους ύψους στην ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας. Κάποιοι συγγραφείς συσχετίζουν την ανεύρεση ηλεκτροφυσιολογικών ή/και κλινικών δεικτών νευροπάθειας με τη μεγαλύτερη ηλικία του ασθενούς (*el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000*), ενώ άλλοι δεν επιβεβαιώνουν την εν λόγω συσχέτιση (*Ludvigsson J και συν., 1979*). Επιπλέον, το μεγαλύτερο ύψος του ασθενούς, που συνεπάγεται «μακρύτερες» νευρικές οδούς και συνεπώς μεγαλύτερη επιρρέπεια σε βλάβες, έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας τύπου «γαντιού-κάλτσας» σε κάποιες μελέτες (*Tesfaye S και συν., 1996, Hyllienmark L και συν., 1995*). Εντούτοις, σε άλλες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δε βρίσκεται συσχέτιση της νευρικής δυσλειτουργίας με το ύψος του ασθενούς (*Abad F και συν., 2002, Barkai L και συν., 1998*), ενδεχομένως λόγω της μικρής διάρκειας νόσου ή του μικρού ύψους των παιδιατρικών ασθενών. Επίσης βρέθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της HbA1c και την εμφάνιση υψηλότερου ΟΑΔ σε δείκτη, αντίχειρα και μεγάλο δάκτυλο ποδιού. Η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου συσχετιζόταν επίσης με υψηλότερου ΟΑΔ στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού.

Ακολούθως, στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη 34.1% του πληθυσμού των ασθενών είχε παθολογικές ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους σε τουλάχιστον ένα από τα εξετασθέντα νεύρα των άνω και κάτω άκρων. Συχνότερα παθολογία εμφάνιζαν τα αισθητικά νεύρα των κάτω άκρων, και συγκεκριμένα το περνιαίο νεύρο. Και σε άλλες μελέτες παιδιατρικών ασθενών αναφέρεται επίπτωση παθολογικού ΗΝΓ σε

περίπου ένα τρίτο του πληθυσμού (Lee SS και συν., 2010, Blakenburg M και συν., 2012). Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια, βέβαια, στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη συχνότητα ανεύρεσης παθολογικών ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 13.8% και 68% (Riihimaa PH και συν., 2001, el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000, Cenesiz F και συν., 2003, Bao XH και συν., 1999). Οι διαφορές οφείλονται στα χαρακτηριστικά των εκάστοτε ασθενών που μελετώνται (ηλικία, διάρκεια νόσου), αλλά και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του παθολογικού (τιμές αναφοράς, παθολογία σε ένα ή περισσότερα νεύρα, αριθμός εξεταζόμενων νεύρων). Αντίθετα, υπάρχει σχεδόν ομοφωνία στη βιβλιογραφία αναφορικά με τη συχνότερη ανεύρεση διαταραχών στα κάτω άκρα σε σύγκριση με τα άνω, λόγω του μεγαλύτερου μήκους των νευρικών οδών (Lee SS και συν., 2010, Nelson D και συν., 2006, Karsidag S και συν., 2005, Hyllienmark L και συν., 1995, el Bahri-Ben Mrad F και συν., 2000). Μόνο σε μεμονωμένες, μικρές μελέτες αναφέρεται επικράτηση των άνω άκρων (Bao XH και συν., 1999, Nery Ferreira BE και συν., 2005). Στη δική μας μελέτη υπήρχε σαφής επικράτηση των κάτω άκρων όσον αφορά τις διαταραχές της παλλαισθησίας αλλά και των ηλεκτοφυσιολογικών μετρήσεων.

Στον πληθυσμό της μελέτης μας, οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές ήταν συχνότερες στα αισθητικά νεύρα και συγκεκριμένα στον αισθητικό κλάδο του περονιαίου νεύρου, ακολουθούμενο από το γαστροκνημιαίο νεύρο. Επιβεβαιώνεται έτσι η γενική θεώρηση ότι η διαβητική νευροπάθεια είναι κυρίως αισθητικού τύπου (Lamontagne A και συν., 1970, Buchthal F και συν., 1971). Εντούτοις, όσον αφορά παιδιατρικούς ασθενείς υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με το ποιες νευρικές ίνες επηρεάζονται συχνότερα, οι αισθητικές (Nelson D και συν., 2006, Karsidag S και συν., 2005) ή οι κινητικές (Bao XH και συν., 1999, Nery Ferreira BE και συν., 2005, Hyllienmark L και συν., 1995, Lee SS και συν., 2010). Οι διαφορές ενδεχομένως οφείλονται στα νεύρα που εξετάζονται σε κάθε μελέτη, καθώς συχνά παραλείπεται ο αισθητικός κλάδος του περονιαίου νεύρου, ενδεχομένως λόγω τεχνικών δυσκολιών. Η συχνότερα παθολογική ηλεκτροφυσιολογική παράμετρος στη μελέτη μας ήταν το σύνθετο νευρικό δυναμικό στο περονιαίο νεύρο (CNP), ενδεικτικό αξονικού τύπου διαταραχής.

Όσον αφορά το δεύτερο σκέλος της μελέτης μας που αναφέρεται στην παγκρεατική αυτοανοσία, θετικοί τίτλοι αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A, βρέθηκαν σε 62.4% και 58.8% των ασθενών αντίστοιχα, ενώ 41.2% αυτών είχαν θετικά και τα δύο

αυτοαντισώματα. Τα εν λόγω αυτοαντισώματα έναντι βασικών αντιγόνων του παγκρέατος ανευρίσκονται θετικά σε 60-90% των ασθενών κατά τη διάγνωση του ΣΔ 1 και μειώνονται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου (Bonifacio E και συν., 1995, Zanone MM, Catalfamo E και συν., 2003, Savola K και συν., 1998). Μετά την πάροδο 5 ετών από τη διάγνωση του ΣΔ 1 έχει αναφερθεί παραμονή των GADA σε 40-70% των ασθενών (Tridgell 2011) ενώ των IA-2A σε 50-60% (Savola K και συν., 1998) των ασθενών, ποσοστά που συμβαδίζουν με τα δικά μας ευρήματα, καθώς η μέση διάρκεια ΣΔ 1 στον πληθυσμό της μελέτης μας ήταν 5.4 ± 3.3 έτη. Παρόλα αυτά δεν αναδείχτηκε συσχέτιση της παραμονής των GADA και των IA-2A με τη διάρκεια της νόσου στον πληθυσμό της μελέτης μας, πιθανώς λόγω των μικρών διαφορών στη διάρκεια του διαβήτη ανάμεσα στους ασθενείς μας.

Όσον αφορά στη συσχέτιση των GADA και IA-2A με τη διαβητική νευροπάθεια υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία. Κάποιοι συγγραφείς θεωρούν ότι η παρουσία των εν λόγω αυτοαντισωμάτων αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση νευρικής δυσλειτουργίας (Kaufman DL και συν., 1992, Hoeldke RD και συν., 2000, Hoeldke RD και συν., 2007), ενώ σε άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώνεται η παραπάνω υπόθεση (Tuomi T και συν., 1993, Ko GT και συν., 2000, Zanone MM και συν., 1994, Roll U και συν., 1995, Luccetta M και συν., 2000). Στη μελέτη μας δεν αναδείχτηκε συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης κάποιου από τα προαναφερθέντα αυτοαντισώματα με την ανεύρεση παθολογικού HNG ή παθολογικής αντίληψης των δονήσεων στο σύνολό τους. Αντιθέτως, εξετάζοντας για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, κάθε μία από τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους χωριστά, βρέθηκε ότι ασθενείς με θετικά GADA ή IA-2A είχαν σημαντικά χαμηλότερο αισθητικό δυναμικό στο περνιαίο νεύρο (CNAP), ενδεικτικό αξονικής δυσλειτουργίας στο εν λόγω νεύρο. Ο αισθητικός κλάδος του περνιαίου νεύρου φαίνεται ότι είναι ο πρώτος που προσβάλλεται στη μακρά υποκλινική πορεία της διαβητικής νευροπάθειας, και συγκεκριμένα με τη μορφή της αξονικής δυσλειτουργίας. Ενδεχομένως λοιπόν, τα αυτοαντισώματα να εμπλέκονται στην παθογένεια της δυσλειτουργίας των νευράξωνων. Η ανάδειξη επιπλέον συσχετίσεων με όλα τα δυναμικά των νεύρων των κάτω άκρων κατά την ταυτόχρονη θεώρηση των δύο εξετασθέντων αυτοαντισωμάτων υποστηρίζει τον πιθανό ρόλο τους στην ανάπτυξη αξονικής δυσλειτουργίας. Αναλυτικότερα τα παραγόμενα δυναμικά στον αισθητικό (CNAP) και κινητικό (CMAP) κλάδο του περνιαίου νεύρου ήταν χαμηλότερα με την αύξηση του αριθμού των θετικών αυτοαντισωμάτων (GADA ή/και IA-2A). Αντίστοιχα, οι

ασθενείς με αρνητικά αυτοαντισώματα είχαν σημαντικά υψηλότερο αισθητικό δυναμικό (CNAP) στο γαστροκνημιαίο νεύρο. Επίσης η μη ανάδειξη συσχέτισης των αυτοαντισωμάτων με το συνολικό αποτέλεσμα του HNG, μπορεί να οφείλεται στην πολυπαραγοντική αιτιολογία της διαβητικής νευροπάθειας, οπότε άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να υπεισέρχονται και να καλύπτουν ενδεχομένως την ασθενέστερη επίδραση των αυτοαντισωμάτων.

Ένα από τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι η ολοκληρωμένη προσέγγιση της λειτουργικότητας των μεγάλων νευρικών ινών σε παιδιατρικούς ασθενείς, με ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, αλλά και εκτίμηση της παλλαισθησίας. Άλλωστε, οι παιδιατρικοί ασθενείς αποτελούν τον καταλληλότερο πληθυσμό για τη μελέτη της ανάπτυξης της διαβητικής νευροπάθειας, καθώς είναι ελεύθεροι από συννοσηρότητες και εκφυλιστικές παθήσεις του νευρικού συστήματος. Επιπλέον δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή η οποία μπορεί να έχει ανεπιθύμητες εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα.

Όσον αφορά την εκδήλωση της αυτοανοσίας έναντι των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία ως γνωστόν φθίνει με την πάροδο του χρόνου, οι παιδιατρικοί ασθενείς αποτελούν επίσης τον ιδανικό πληθυσμό για μελέτη. Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔ 1 έχουν σχετικά μικρή διάρκεια νόσου, οπότε διατηρούν την αυτοάνοση αντισωματική απάντηση που εκφράζεται με τα GADA και τα IA-2A, παρέχοντας την ευκαιρία να μελετηθεί η πιθανή συσχέτιση της αυτοάνοσης απόκρισης με τις πρώιμες επιπλοκές της βασικής νόσου. Η νευρική δυσλειτουργία, εάν υπάρχει, βρίσκεται σε αρχικά στάδια. Έτσι παρέχεται η ευκαιρία για μελέτη του ρόλου της αυτοανοσίας ενωρίς στη μακρά πορεία της διαβητικής νευροπάθειας, προτού υπεισέλθουν καταλυτικοί παράγοντες όπως η αθροιστική επίδραση της υπεργλυκαιμίας και της μακράς διάρκειας νόσου. Για την καλύτερη κατανόηση, μάλιστα, της επίδρασης των αυτοαντισωμάτων στη νευρική δυσλειτουργία, αναζητήσαμε πιθανές συσχετίσεις με τις διάφορες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους χωριστά, το οποίο δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία. Η ανευρεθείσα συσχέτιση τόσο των GADA όσο και των IA-2A με δείκτη αξονικής δυσλειτουργίας στον αισθητικό κλάδο του περονιαίου νεύρου (CNAP) περιγράφεται για πρώτη φορά.

Τέλος, η έγκαιρη ανίχνευση της υποκλινικής νευρικής δυσλειτουργίας παρέχει μια σημαντική ευκαιρία για παρέμβαση στη φυσική πορεία της διαβητικής νευροπάθειας,

με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών, προκειμένου να αναστραφούν οι αρχόμενες βλάβες και να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της εν λόγω επιπλοκής.

Ένας βασικός περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι δε χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου για τον ορισμό των φυσιολογικών τιμών των διάφορων ηλεκτροφυσιολογικών μετρήσεων. Αντιθέτως έγινε χρήση δημοσιευμένων τιμών αναφοράς από τη βιβλιογραφία (*Preston DC και συν., 2005*), που χρησιμοποιούνται επί μακρόν στο εργαστήριο διενέργειας της εξέτασης για τη νευρολογική παρακολούθηση ασθενών με διαταραχές του περιφερικού νευρικού συστήματος. Ιδανικά κάθε Νευροφυσιολογικό Τμήμα θα έπρεπε να σταθμίζει τις δικές του φυσιολογικές τιμές για τις μετρήσεις του ΗΝΓ (*Sethi RK, 1989*). Όπως είναι γνωστό όμως η ηλεκτοφυσιολογική μελέτη είναι μια χρονοβόρα, επώδυνη και επεμβατική εξέταση. Υπάρχουν λοιπόν ηθικοί περιορισμοί όσον αφορά την ανάγκη υποβολής υγιών παιδιών σε μια τέτοια δοκιμασία, που δεν μπορούσαν να ξεπεραστούν ώστε να εξασφαλιστεί η απαιτούμενη έγκριση από τις αρμόδιες επιτροπές Ηθικής και Δεοντολογίας, αλλά και πρακτικές, ομολογουμένως, δυσκολίες στην ανεύρεση μαρτύρων, όπως έχουν άλλωστε σχολιάσει και άλλοι συγγραφείς (*Karsidag S και συν., 2005*). Εξάλλου, και σε άλλες μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς έχουν χρησιμοποιηθεί δημοσιευμένες τιμές αναφοράς (*Nelson D και συν., 2006, Blakenburg M και συν., 2012*) ή μικρές ομάδες ελέγχου (*Nery Ferreira BE και συν., 2005*). Κάποιοι μάλιστα ενώ μελετούν παιδιατρικούς πληθυσμούς (*Karsidag S και συν., 2005*) έχουν χρησιμοποιήσει ως ομάδα ελέγχου υγιείς ενήλικες, με την παραδοχή ότι σε παιδιά άνω των 4 ετών, η μυελίνωση των νεύρων έχει ολοκληρωθεί και η νευρική αγωγιμότητα ταυτίζεται με εκείνη των ενηλίκων. Ένα ακόμη μειονέκτημα της μελέτης μας είναι ότι το 34% του αρχικού πληθυσμού αρνήθηκε να συμμετάσχει ή δεν ολοκλήρωσε τη μελέτη νευρικής αγωγιμότητας. Οι εν λόγω «απώλειες», λοιπόν, είχαν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ισχύος της μελέτης μας. Παρόλα αυτά θεωρούμε ότι τα συμπεράσματα από την εκτίμηση της παλλαισθησίας και το ΗΝΓ είναι συγκρίσιμα, καθώς τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στο ΗΝΓ δε διέφεραν από εκείνα των ασθενών που συμμετείχαν στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Παρόμοιοι περιορισμοί έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία σε μελέτες παιδιατρικών ασθενών. Οι Nelson και συν (*Nelson D και συν., 2006*) αναφέρουν ότι παρότι 130 παιδιά και έφηβοι πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη τους, μόνο 75 εξ αυτών (57.7%) δέχτηκαν τελικά να συμμετάσχουν λόγω της επεμβατικής φύσης του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου.

Ομοίως σε μία άλλη μελέτη (*Davis EA και συν., 1997*), μόνο 75% των ασθενών που εμφάνιζαν αυξημένες τιμές ΟΑΔ δέχτηκαν να υποβληθούν σε ΗΝΓ, παρότι είχαν ήδη μία ένδειξη νευρικής δυσλειτουργίας από την εκτίμηση της παλλαισθησίας.

Η μελέτη μας, η οποία επισημαίνει την παρουσία πρώιμων δεικτών περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας σε, κατά κανόνα, ασυμπτωματικά παιδιά και εφήβους με ΣΔ 1, έχει ιδιαίτερη κλινική και ερευνητική σημασία. Όσον αφορά το κλινικό σκέλος, η μεγάλη συχνότητα ανεύρεσης διαταραχών στη λειτουργικότητα του περιφερικού νευρικού συστήματος ήδη από την παιδική ηλικία, επιβάλλει την επαγρύπνηση των κλινικών ιατρών για την έγκαιρη διάγνωση της επιπλοκής αυτής. Είναι γνωστό ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών με ΣΔ 1 στα πρώιμα στάδια της μακράς πορείας της διαβητικής νευροπάθειας μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξή της, ακόμα και να αναστρέψει τις αρχόμενες βλάβες προτού εγκατασταθούν. Η νευρολογική λοιπόν εξέταση, συμπεριλαμβανομένων και ειδικότερων δοκιμασιών εκτίμησης του περιφερικού νευρικού συστήματος, όπως η μέτρηση του ΟΑΔ, θα πρέπει, ενδεχομένως, να καθιερωθούν στη ρουτίνα της παρακολούθησης των παιδιατρικών ασθενών με ΣΔ 1, για παράδειγμα σε ετήσια βάση.

Αναφέρεται επίσης για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία η συσχέτιση της παρουσίας των αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A με δείκτες πρώιμης αξονικής δυσλειτουργίας στον αισθητικό κλάδο του περονιαίου νεύρου (CNAP), που όπως φάνηκε εμφανίζει και το μεγαλύτερο ποσοστό διαταραχών. Μελλοντικές μελέτες πιθανόν θα αποκαλύψουν τον ακριβή μηχανισμό με τον οποίο τα αυτοαντισώματα εμπλέκονται στην αξονική εκφύλιση, στα πρώτα στάδια της μακράς πορείας της διαβητικής νευροπάθειας. Ίσως τότε η παραμονή των GADA και IA-2A να μπορέσει να χρησιμεύσει ως προγνωστικός δείκτης για τη μελλοντική εμφάνιση διαβητικής νευροπάθειας. Επιπλέον, η αδυναμία της συσχέτισης των δεικτών διαβητικής νευροπάθειας με την ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου στα αρχικά τουλάχιστον στάδια της μακράς πορείας της, ενδεχομένως να δίνει ένα ακόμη έναυσμα για την αναζήτηση και άλλων παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένειά της, πιθανόν και υπό το πρίσμα της γενετικής προδιάθεσης, που ολοένα κερδίζει έδαφος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aanstoot HJ, Kang SM, Kim J, Lindsay L, Roll U, Knip M, et al, 1996. Identification and characterization of GlimA 38, a glycosylated islet cell membrane antigen, which together with GAD65 and IA-2 marks the early phases of autoimmune in type 1 diabetes. *J Clin Invest* 97:2772–2783.
2. Aanstoot HJ, Sigurdson E, Jaffe M, Shi Y, Christgau S, Grobbee D, et al, 1994. Value of antibodies to GAD65 combined with islet cell cytoplasmatic antibodies for predicting IDDM in a childhood population. *Diabetologia* 37: 917-24
3. Abad F, Diaz-Gomez NM, Rondriquez I, Perez R, Delgado JA, 2002. Subclinical pain and thermal sensory dysfunction in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med*:19:827-31.
4. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJM, North-West Diabetes Foot Care Study, 2002. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 19:377–384, 2002
5. Abele M, Weller M, Mescheriakov S, Bürk K, Dichgans J, Klockgether T, 1999. Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Neurology* 52:857- 859.
6. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG, 2005. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 54(Suppl 2):S25–S31.
7. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E, 2004. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to Type 1 diabetes. *J Clin Invest*: 114: 589–97.
8. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Naserke HE, Williams AJ, Bingley PJ, et al, 2004. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes* 53:384–392.
9. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ, 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220-2.
10. Al Alwan I, Bin Dajim N, Jawdat D, Tamimi W, Al Ahmdi R, Albuhairan F, 2012. Prevalence of autoantibodies in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* 69(1):31-3.
11. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Martin CL, Cleary P, Waberski B, 2007. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: Possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Care* 30:2613-2618.
12. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA et al. for the DCCT/EDIC Research Group, 2010. Effect of prior intensive treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 33:1090-6.
13. Alcolado J, 1998. Genetics of diabetic complications. *Lancet* 24;351(9098):230-1.
14. Allen C, Shen G, Palta M, Lotz B, Jacobson R, D'Alessio D, 1997. Long-term hyperglycemia is related to peripheral nerve changes at a diabetes duration of 4 years. The Wisconsin Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 20(7):1154-8.

15. Altun Y, Demirkol A, Tumay Y, Ekmekci K, Unsal I, Koyluoglu AC, et al, 2011. The medial plantar and medial peroneal cutaneous nerve conduction studies for diabetic polyneuropathy. *Neurol Sci* 32(5):849-854
16. American Diabetes Association, 2009. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 32(Suppl 1):S13–S61
17. American Diabetes Association/ American Academy of Neurology, 1988. CONSENSUS STATEMENT. Report and recommendations of San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*:11:592-598.
18. American Diabetes Association/ American Academy of Neurology, 1988. Report and recommendations of San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 11:592-98.
19. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al, SYDNEY Trial Study Group, 2003. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 26:770–776.
20. Anand P, Terenghi G, Warner G, Kopelman P, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, 1996. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med* 2:703–707.
21. Andreelli F, Plotton I, Riou JP, Thivolet C, 1998. Diabetic instability and celiac disease. *Diabetes Care* 21:2192-3.
22. Antonini G, Nemni R, Giubilei F, Gragnani F, Ceschin V, Morino S, et al, 2003. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:998-999.
23. Antzoulatos EG, Byrne JH, 2004. Learning insights transmitted by glutamate. *Trends Neurosci* 27:555-560.
24. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, Litchy WJ, Sanders C, Rask CA, 1998. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy: NGF Study Group. *Neurology* 51:695– 702.
25. Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J, 1983. The natural history of acute painful neuropathy is diabetes. *J Neurol Neurosurg Psych* 48:491–499.
26. Arden SD, Roep BO, Neophytou PI, Usac EF, Duinkerken G, de Vries RR, et al, 1996. Imogen 38: a novel 38-kD islet mitochondrial autoantigen recognized by T cells from a newly diagnosed type 1 diabetic patient. *J Clin Invest.* 15;97(2):551-61.
27. Arezzo JC, Schaumburg HH, Laudadio C, 1986. Thermal sensitivity tester. Device for quantitative assessment of thermal sense in diabetic neuropathy. *Diabetes* 35(5):590-2.
28. Arikan E, Sabuncu T, Ozer EM, Hatemi H, 2005. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 19(5):254-258.
29. Atkinson MA, Eisenbarth GS, 2001. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358: 221–229.
30. Atkinson MA, Kaufman DL, Campbell L, Gibbs KA, Shah SC, Bu DF, et al 1992. Response of peripheral blood mononuclear cells to glutamate decarboxilase in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 339:458-9.
31. Badiga MS, Jain NK, Casanova C, Pitchumoni CS, 1990. Diarrhea in diabetics: the role of sorbitol. *J Am Coll Nutr.*9(6):578-582.

32. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al, 1990. Identification of the 64K autoantigen in insulin-independent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 347:151-153.
33. Baekkeskov S, Landin M, Kristensen JK, Srikanta S, Bruining GJ, Mandrup-Poulsen T, et al, 1987. Antibodies to a 64,000 Mr human islet cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 79:926-934.
34. Bagnasco S, Balaban R, Fales HM, 1986. Predominant osmotically active organic solutes in rat and rabbit renal medullas. Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. *J Biol Chem* : 261: 5872—5877.
35. Bao XH, Wong V, Wang Q, Low LC, 1999. Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Neurol* 20:204-9.
36. Barera G, Bonfati R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al, 2002. Occurrence of coeliac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 109:833–8.
37. Barkai L, Kempler P, 2000. Puberty as a risk factor for diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 23:1044-5.
38. Barkai L, Kempler P, Vamosi I, Lukacs K, Marton A, Keresztes K, 1998. Peripheral sensory nerve dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diab Med* 15:228-33.
39. Barkai L, Madácsy L, 1995. Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 73(6):515-8.
40. Barker JM, 2006. Clinical review: Type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 91:1210-7.
41. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, 2004. Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*. 89(8):3896-902.
42. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, 2005. Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 28:850-5.
43. Barova H, Perusicova J, Hill M, Sterzl I, Vondra K, Masek Z, 2004. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res*. 53:279–286.
44. Barrett SL, Dellon AL, MD, Rosson GD, Walters L, 2006. Superficial Peroneal Nerve (Superficial Fibularis Nerve): The Clinical Implications of Anatomic Variability. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 45(3):174–176.
45. Bedlack RS, Strittmatter WJ, Morgenlander JC, 2000. Apolipoprotein E and neuromuscular disease: a critical review of literature. *Arch Neurol* 57: 1561-5.
46. Beer PS, Glagor S, Zariu CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*: 226: 180-182
47. Behse F, Buchthal F, Carlsen F, 1977. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40: 1072–1082
48. Bennett Johnson S, Tercyak Jr KP, 1995. Psychological impact of islet cell antibody screening for IDDM on children, adults and their family members. *Diabetes Care* 18:1370–1372
49. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Łukasik B, Banecka B, 2013. Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med*. 20(1):140-6.

50. Berson SA, Yalow RS, 1959. Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. *J Clin Invest* 38:1996–2016.
51. Bertelsmann FW, Bertelsmann JJ, Heimans JC, van Rooy, van der Veen EA, 1986. Reproducibility of vibratory perception thresholds in patients with diabetic neuropathy, *Diabetes Res* 3 463–466.
52. Betterle C, Zanette F, Pedini B, Presotto F, Rapp LB, Monciotti CM, 1984. Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia* 26:431-6.
53. Betterle C1, Morlin L, 2011. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev.* 20:161-72.
54. Bierhaus A, Haslbeck KM, Humpert PM, Liliensiek B, Dehmer T, Morcos M, et al, 2004. Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily. *J Clin Invest* 114:1741-51.
55. Bierhaus A, Schiekofer S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J, et al, 2011. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. *Diabetes.* 50:2792-808.
56. Bilbao JR, Martin-Pagola A, Vitoria JC, Zubillaga P, Ortiz L, Castano L, 2002. HLA-DRB1 and MHC class 1 chain-related A haplotypes in Basque families with celiac disease. *Tissue Antigens* 60:71-6.
57. Bingley PJ, 2010. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 25–33.
58. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW, 2003 Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 52:1128–1136
59. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG, Schatz DA, Atkinson MA, Eisenbarth GS, 2001. Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:398
60. Bingley PJ, Gale EA, 2006. Progression to type 1 diabetes in islet cell antibody-positive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk. *Diabetologia* 49:881–890
61. Birke JA, Franks BD, Foto JG, 1995. First ray joint limitation, pressure, and ulceration of the first metatarsal head in diabetes mellitus. *Foot Ankle Int.* 16(5):277-284.
62. Björk E, Velloso LA, Kämpe O, Karlsson FA, 1994. GAD autoantibodies in IDDM, stiff-man syndrome, and autoimmune polyendocrine syndrome type I recognize different epitopes. *Diabetes* 43(1):161-5.
63. Blanc F, Ruppert E, Kleitz C, 2009. Acute limbic encephalitis and glutamic acid decarboxylase antibodies: a reality? *J Neurol Sci* 287:69-71.
64. Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, Krumova EK, Maier C, Hechler T, 2012. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non invasive screening assessment. *Diabet Med.* 2012 29(11):1425-32
65. Bloom S, Till S, Sonksen P, Smith S, 1984. Use of a biothesiometer to measure individual vibration thresholds and their variation in 519 non-diabetic subjects. *BMJ* 288: 1793-95.
66. Bonifacio E1, Genovese S, Braghi S, Bazzigaluppi E, Lampasona V, Bingley PJ, et al, 1995. Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity. *Diabetologia.* 38(7):816-22.
67. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F, 2011. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 1;76(9):795-800.

68. Borssén B, Bergenheim T, Lithner F, 1990. The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15-50 years. *Diabet Med.* 7(5):438-44.
69. Borssén B, Bergenheim T, Lithner F, 1990. The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15-50 years. *Diabet Med.* 7(5):438-444.
70. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D, 1974. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet.*: 30;2(7892):1279-83.
71. Boulton 1994. Boulton AJM. The pathway to ulceration: aetiopathogenesis. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh RR (eds): *The Foot in Diabetes.* J Wiley and Sons, Chichester 1994: 37-48
72. Boulton AJ, 2001. Treatments for diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep.* 1:127-32.
73. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D, 2013. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews,* 29:327-333.
74. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM, 2004. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 27(6):1458-86.
75. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al, 2005. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:956–62.
76. Boulton AJ, Drury J, Clarke B, Ward JD, 1982. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 5(4):386-90.
77. Boulton AJM, 1987. The importance of abnormal foot pressures and gait in the causation of foot ulcers. In: Connor H, Boulton AJM, Ward JD, eds. *The Foot in Diabetes.* J Wiley and Sons, Chichester 1987: 11-21.
78. Boyles J, Pitas R, Wilson E, Mahley R, Taylor J, 1985. Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with non myelinating glia of the peripheral nervous system. *J Clin Invest* 76: 1501-13.
79. Boysen A, Lewin MAG, Hecker W, Leichter HE, Uhlemann F, 2007. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 8: 261-264.
80. Bradley J, Thomas PK, King RHM, Llewlyn JG, Muddle JR, Watkins PJ, 1990. Morphometry of endoneurial capillaries in diabetic sensory and autonomic neuropathy. *Diabetologia* 33: 611-618.
81. Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R, 2009. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 32(7) 1256–1260.
82. Bril V, Perkins BA, 2002. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 25:2048– 2052.
83. Brink SJ, 2001. Complications of pediatric and adolescent type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 1:47-55.
84. Brismar T, Sima AA, 1981. Changes in nodal function in nerve fibres of the spontaneously diabetic BB-Wistar rat: potential clamp analysis. *Acta Physiol Scand* 113:499-506.
85. Brismar T, Sima AA, Greene DA, 1987. Reversible and irreversible nodal dysfunction in diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 21:504-507.
86. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke BF, 1990. Association of painful and painless diabetic polyneuropathy with different patterns of nerve fibre degeneration and regeneration. *Diabetes* 39:898–908

87. Browlee M, Vlassara H, Cerami A, 1985. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 101:527-37.
88. Brown MJ, Martin JR, Asbury AK, 1976. Painful diabetic neuropathy: a morphological study. *Arch Neurol* 33: 164–171
89. Brownlee 1988. Brownlee MA, Cerami A, Vlassara H, 1988. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318:1315-21.
90. Buchthal F, Rosenfalck A, 1971. Sensory potentials in polyneuropathy. *Brain*. 94(2):241-62.
91. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM, 1978. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. . *Science*. 7:200(4337):21-7.
92. Burg MB, Kador PF, 1988. Sorbitol, osmoregulation and the complications of diabetes. *J Clin Invest* 81: 635—640.
93. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, et al, 1989. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*: 70(4):591-597.
94. Cabezas-Cerrato J, 1998. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 41:1263–1269.
95. Cabin HS, Roberts WC, 1982. Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognized and in 28 with clinically unrecognized ("silent") previous acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*: 50(4): 677-681.
96. Cameron NE, Cotter MA, Archibald V, 1994. Antioxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin rats. *Diabetologia* 37: 449-459.
97. Cameron NE, Cotter MA, Jack AM, Basso MD, Hohman TC, 1999. Protein kinase C effects on nerve function, perfusion, Na(+), K(+)-ATPase activity and glutathione content in diabetic rats. *Diabetologia*. 42(9):1120-30.
98. Carson KA, Bossen EH, Hanker JS, 1980. Peripheral neuropathy in mouse hereditary diabetes mellitus. II. Ultrastructural correlates of degenerative and regenerative changes. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 6(5):361-74.
99. Casado M, Isope P, Ascher P, 2002. Involvement of presynaptic N-methyl-D-aspartate receptors in cerebellar long-term depression. *Neuron* 33:123-130.
100. Cavanagh PR, Ulbrecht JS, 1994. Biomechanical aspects of foot problems in diabetes. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR (eds): *The Foot in Diabetes*. J Wiley and Sons, Chichester 25-35.
101. Cenesiz F, Tur BS, Tezic T, Gurer Y, 2003. Nerve conduction in children suffering insulin dependent diabetes mellitus. *Indian J Pediatr* 70:945-51.
102. Ceriello A, 2003. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia* 46: M9–M16
103. Chandra A, Srivastava S, Petrash JM, 1997. Active site modification of aldose reductase by nitric oxide donors. *Biochim Biophys Acta* 1341: 217—222.
104. Chang CC, Eggers SD, Johnson JK, Haman A, Miller BL, Geschwind MD, 2007. Anti-GAD antibody cerebellar ataxia mimicking Creutzfeldt–Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 109:54-57.
105. Channer KS, Jackson PC, O'Brien I, Corrall RJ, Coles DR, Davies ER, et al, 1985. Oesophageal function in diabetes mellitus and its association with autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 2(5):378-382.
106. Charcot JM, 1868. Sur quelques arthropathies qui paraissent dependre d'une lesion cerveau on de la moelle epiniere. *Arch Physiol Norm Path* 1: 161-178

107. Charles M, Soedamah-Muthu SS, Tesfaye S, Fuller JH, Arezzo JC, Chaturvedi N et al, 2010. EURODIAB Prospective Complications Study Investigators. Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 33:2648-53.
108. Cherian PV, Kamjio M, Angelides KJ, 1996. Nodal Na⁺- channel displacement is associated with nerve conduction slowing in the chronically diabetic BB/W rat: prevention by aldose-reductase inhibition. *J Diabetes Complications* 10: 192—200.
109. Cho YH, Couper JJ, Donaghue KC, 2010. Complications of childhood diabetes and the role of technology. *Pediatr Endocrinol Rev*. 7:422-31.
110. Cho YH, Craig ME, Hing S, Gallego PH, Poon M, Chan A, et al, 2011. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes*. 12(8):682-9
111. Christie M, Landin-Olsson M, Sundqvist G, Lenunark A, Baekkeskov S, 1988. Antibodies to a Mr-64000 islet cell protein in Swedish children with newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 31: 597-602
112. Christie MR, Roll U, Payton MA, Hatfield EC, Ziegler AG, 1997. Validity of screening for individuals at risk for type 1 diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. *Diabetes Care* 20:965–970
113. Ciani E, Virgili M, Contestabile A, 2002. Akt pathway mediates a cGMP-dependent survival role of nitric oxide in cerebellar granule neurones. *J Neurochem* 81:218 -228.
114. Cinar N, Sahin S, Sahin M, Okluoglu T, Karsidag S, 2013. Effects of anthropometric factors on nerve conduction: an electrophysiologic study of feet, *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.* 103 43–49.
115. Clare-Salzler MJ, Tobin AJ, Kaufman DL, 1992. Glutamate decarboxylase: an autoantigen in IDDM. *Diabetes Care* 15 132-134.
116. Clarke CF, Piesowicz PT, Spathis CS, 1989. Pupillary size in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 6:780-3
117. Claus D, Milz MJ, Hummer I, Neundorfer B, 1987. Methods of measurement of thermal thresholds. *Acta Neurol Scand* 76:288-96.
118. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, & Schrier RW, 1998. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle & Nerve* 21:72– 80.
119. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J, 2002. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocrine Rev*. 23(4):464-83.
120. Coppey LJ, Davidson EP, Rinehart TW, Gellett JS, Oltman CL, Lund DD, et al, 2006. ACE inhibitor or angiotensin II receptor antagonist attenuates diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 55 (2), 341–348.
121. Coppini DV, Spruce MC, Thomas P, Masding MG, 2006. Established diabetic neuropathy seems irreversible despite improvements in metabolic and vascular risk markers--a retrospective case-control study in a hospital patient cohort. *Diabet Med*. 23(9):1016-20.
122. Costacou T, Chang Y, Ferrell RE, Orchard TJ, 2006. Identifying genetic susceptibilities to diabetes-related complications among individuals at low risk of complications: an application of tree-structured survival analysis. *Am. J. Epidemiol.* 164 (9), 862–872

123. Coste TC, Gerbi A, Vague P, Maixent JM, Pieroni G, Raccach D, 2004. Peripheral diabetic neuropathy and polyunsaturated fatty acid supplementations: natural sources or biotechnological needs? *Cell Mol Biol.* 50:845-53.
124. Cotter MA, Ekberg K, Wahren J, Cameron NE, 2003. Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Diabetes* 52:1812–1817.
125. Cotton LT, Cross FW, 1985. Lumbar sympathectomy for arterial disease. *Br J Surg.* 72(9):678-683.
126. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(12):3-12.
127. Cronin CC, Shanahan F, 1997. Insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease. *Lancet.* 349:1096-7.
128. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandström AI, Wall SG, 1990. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ.* 19;300(6735):1302-6
129. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B, 2001. High-dose intravenous immunoglobulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 345:1870-1876.
130. Dashwood MR, Thomas PK, 1997. Neurovascular [125I]-ET-1 binding sites on human peripheral nerve. *Endothelium.* 5:119-23.
131. Davis EA, Jones TW, Walsh P, Byrne GC, 1997. The use of biothesiometry to detect neuropathy in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 20:1448-53.
132. De Block C, de Leeuw I, van Gaal L, 2008. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 93:363-71.
133. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, Van Campenhout CM, et al, 2001. Belgian Diabetes Registry: Betacell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 126: 236–241.
134. De Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkkel D, Heine RJ, 1997. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res Clin Pract.* 35(2-3):149-56.
135. de Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkkel D, Heine RJ, 1997. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res Clin Pract.* 35(2-3):149-156.
136. Decochez K, Keymeulen B, Somers G, Dorchy H, De Leeuw I, Mathieu C, et al, 1999. The Belgian Diabetes Registry: Use of islet cell antibody assay to identify type 1 diabetic patients with rapid decrease in C-peptide levels after clinical onset. *Diabetologia* 42:A62.
137. Decochez K, Tits J, Coolens JL, Van Gaal L, Krzentowski G, Winnock F, et al, 2000. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. *Diabetes Care* 23: 838–844.
138. Degirmenci I, Kebapci N, Basaran A, Efe B, Gunes HV, Akalin A, 2005. Frequency of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. *Int. J. Clin. Pract.* 59 (10), 1137–1142.
139. Deorchis VS, Herskovitz S, Laureta E, Heptulla RA, 2013. Neuropathic cachexia associated with type 1 diabetes in an adolescent girl. *Pediatr Neurol.* 49(4):282-285.

140. Devitt M, 2012. "AAN, AANEM, and AAPMR publish guideline for treatment of painful diabetic neuropath," *American Family Physician* 86(5) 469–470.
141. Dhar S, Ray S, Dutta A, Sengupta B, Chakrabarti S, 2012. Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. *Indian Heart J.* 64 (6): 576–581.
142. Diabetes Control And Complications Trial Research Group, 1988. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes* 37:476-81.
143. Diabetes Control And Complications Trial Research Group, 1993. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977—986.
144. Diabetes Control And Complications Trial Research Group, 1994. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 122: 177—188.
145. Diabetes Control And Complications Trial Research Group, 1995. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol.* 38(6):869-80.
146. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1997. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 46:1829–1839
147. Diabetes Prevention Trial—Type 1 Diabetes Study Group, 2002. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 346:1685–1691
148. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Georga SD, Karatzas ND, 2006. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 20(1):1-7.
149. Diemel LT, Cai F, Anand P, Warner G, Kopelman PG, Fernyhough P, et al, 1999. Increased nerve growth factor mRNA in lateral calf skin biopsies from diabetic patients. *Diabet Med* 16:113– 118.
150. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al, 1997. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 3 (7):797-801.
151. Dinkel K, Meinck HM, Jury KM, Karges W, Richter W, 1998. Inhibition of gamma-aminobutyric acid synthesis by glutamic acid decarboxylase autoantibodies in stiff-man syndrome. *Ann Neurol.* 44(2):194-201
152. Donaghue KC, Margan SH, Chan AK, Holloway B, Silink M, Rangel T, et al, 2005. The association of aldose reductase gene (AKR1B1) polymorphisms with diabetic neuropathy in adolescents. *Diabet Med* 22:1315–1320.
153. Donaghue KC, Silink M, 1999. Diabetic neuropathy in childhood:Review. *Diabetes Nutr Metab.* 12:154-60.
154. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, Salem M, Raza J, Hofman PL, Craig ME; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.*2014;15(20):257-269.
155. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K, 2009. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 10 (12):195-203.

156. Donaghue KC, Fung AT, Fairchild JM, Howard NJ, Silink M, 1996. Prospective assessment of autonomic and peripheral nerve function in adolescents with diabetes. *Diabet Med.* 1996 13(1):65-71
157. Dorman JS, Bunker CH, 2000. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review. *Epidemiol Rev* 22: 218–227.
158. Dotta F, Censini S, Van Halteren AG, Marselli L, Masini M, Dionisi S, et al, 2007. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 5115–5120.
159. Dotta F, Previti M, Lenti L, Dionisi S, Casetta B, D'Erme M, et al, 1995. GM2-1 pancreatic islet ganglioside: identification and characterization of a novel islet-specific molecule. *Diabetologia.* 38(9):1117-21.
160. Doufas AG, Mastorakos G, Chatziioannou S, Tseleni-Balafouta S, Piperlingos G, Boukis MA, et al, 1999. The predominant form of non-toxic goiter in Greece is now autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 140:505–511.
161. Duchen LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD, 1980. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 92:301-303.
162. Duchen LW, Anjorin A, Watkins PJ, Mackay JD, 1980. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 92(2 Pt 2):301-303.
163. Duck S, Wei F, Parke J, Swick H, 1991. Role of height and glycosylated hemoglobin in abnormal nerve conduction in pediatric patients with T1DM after 4-9 Yr of disease. *Diabetes Care* 14(5) 386-392.
164. Duck SC, Wei FF, Parke J, Swick HM, 1991. Role of height and glycosylated hemoglobin in abnormal nerve conduction in pediatric patients with type I diabetes mellitus after 4-9 yr of disease. *Diabetes Care.* 14(5):386-92.
165. Duru NS, Acar H, Aytay S, Elevli M, 2010. Bilateral carpal tunnel syndrome in a child with type 1 diabetes mellitus. *Neurol India.* 58(1):136-7.
166. Dvornik D, 1987. Aldose Reductase Inhibition— An Approach to the Prevention of Diabetic Complications. New York, Mc- Graw-Hill.
167. Dyck PJ, 1988. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve.* 11(1):21-32.
168. Dyck PJ, 1988. Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? The 1988 Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 39: 111-118.
169. Dyck PJ, 2003. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In *Textbook of Diabetic Neuropathy.* Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 170–175
170. Dyck PJ, Dyck PJB, Velosa JA, Larson TS, O'Brien PC and The Nerve Growth Factor Study Group, 2000. Patterns of Quantitative Sensation Testing of hypoesthesia and hyperalgesia are predictive of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 23:510-17.
171. Dyck PJ, Giannini C, 1996. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 55: 1181—1193.
172. Dyck PJ, Hansen S, Kames J, O'Brien P, Yasuda H, Windebank A, et al, 1985. Capillary number and percentage closed in human diabetic surd nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 251S2517.
173. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ, 1985. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain.* 108 (Pt 4):861-80.
174. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien P, Okazaki H, Lais A, and Engelstad J, 1986. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol* 19: 440-449.

175. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al, 1993. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 43:817-24.
176. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Karnes JL, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, et al, 1991. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*. 41(6):799-807.
177. Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, O'Brien P, and Rizza R, 1986. Fiber loss in primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol* 19: 42-39.
178. Dyck PJ, Melton LJ, O'Brien PC, Service FJ, 1997. Approaches to improve epidemiological studies of diabetic neuropathy. *Diabetes* 46 (Suppl. 2):S5-S13.
179. Dyck PJ, Norell JE, Tritschler H, Schuette K, Samigullin R, Ziegler D, et al, 2007. Challenges in design of multicenter trials: End points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care* 30:2619-2625.
180. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, Minnerath SR, Karnes JL, Yao JK, et al, 1988. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fibre degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 319:542-548.
181. Eaton SE, Harris ND, Rajbhandari SM, Greenwood P, Wilkinson ID, Ward JD, et al, 2001. Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. *Lancet*. 7;358(9275):35-6.
182. Eckersley L, 2002. Role of the Schwann cell in diabetic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 50:293-321
183. Edmonds ME, 1986. The diabetic foot: pathophysiology and treatment. *Clin Endocrinol Metab*. 1986 Nov;15(4):889-916.
184. Edmonds ME, 1986. The diabetic foot: pathophysiology and treatment. In: Watkins PJ, ed. *Long term Complications of Diabetes*. *Clin Endocrinol Metab* 15: 889-916
185. Edmonds ME, Archer AG, Watkins PJ, 1983. Ephedrine: A new treatment for diabetic neuropathic oedema. *Lancet* i: 548-551
186. Edmonds ME, Blundell MP, Morris HE, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ, 1986. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. *Q J Med* 232: 736-771
187. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, and Feldman EL, 2008. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics* 120(1):1-34.
188. Eisenbarth GS, 1986. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314:1360-1368.
189. Eisenbarth GS, Gottlieb PA, 2004. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 350:2068-79.
190. Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, Jonsson B, Lindstrom P, Wahren J, 2003. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 52:536-541.
191. el Bahri-Ben Mrad F, Gouider R, Fredj M, Ben Becher S, Mrad-Mazigh S, Mrabet A, 2000. Childhood diabetic neuropathy: a clinical and electrophysiological study. *Funct Neurol*. 15(1):35-40.
192. Ellenberg M, 1974. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 23:418-423.
193. Erdo SL, Wolff JR, 1990. Gamma-aminobutyric acid outside the mammalian brain. *J. Neurochem*. 54: 363-372

194. Erlander MG, Tillakaratne NJK, Feldblum S, Patel N, Tobin AJ, 1991. Two genes encode distinct glutamate decarboxylases. *Neuron* 7: 91–100.
195. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF, 1980. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med.* 92: 308-11.
196. Ewing DJ, Clarke BF, 1986. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care.* 9(6):648-665.
197. Fagerberg SE, 1959. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand* 164 (Suppl 345): 1-97.
198. Faglia E, Favales F, Morabito A, 2001. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993: a 6.5-year follow-up. *Diabetes Care.* 24(1):78-83.
199. Falorni A, Orqvist E, Persson B, Lemmark A, 1995. Radioimmunoassays for glutamic acid decarboxylase (GAD65) and GAD65 autoantibodies using 35S or 3H recombinant human ligands. *J Immun Meth* 186: 89-99
200. Faraj J, Melander O, Sundkvist G, Olsson R, Thorsson O, Ekberg O, et al, 2007. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 24(11):1235-9.
201. Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Eagan E, 2005. GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res* 72:109-122.
202. Faulkner-Jones BE, Cram DS, Kun J, Harrison LC, 1993. Localization and quantitation of expression of two glutamate decarboxylase genes in pancreatic beta-cells and other peripheral tissues of mouse and rat. *Endocrinol.* 133: 2962–2972
203. Feldmann EI, Sullivan KA, Stevens MJ, 2003. Polyol pathway: Aldose reductase inhibitors-Hope of the future? In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (eds): *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Thieme, Stuttgart 112-115.
204. Finotti P, Palatini P, 1987. Reduction of erythrocyte Na⁺ K⁺ ATPase activity in type 1 (insulin dependent) diabetic subjects and its activation by homologous plasma. *Diabetologia* 29:623-628.
205. Fishman PS, Farrand DA, Kristt DA, 1990. Internalization of plasma proteins by cerebellar Purkinje cells. *J Neurol Sci* 100: 43-49.
206. Fishman PS, Farrand DA, Kristt DA, 1991. Penetration and internalization of plasma proteins in the human spinal cord. *J Neurol Sci* 104:166 -175.
207. Foster AVM, Gibby D, Nelson M, Nash C, Edmonds ME, 1988. Successful management of digital necrosis by autoamputation: avoidance of surgery in the diabetic ischaemic foot. *Diab Med* 5 (suppl): 5
208. Frykberg RG, Kozak GP, 1984. The diabetic Charcot foot. In: Kozak GP, Hoar SC, Rowbotham JL et al, eds. *Management of Diabetic Foot Problems*. Philadelphia: WB Saunders 1984: 103-112
209. Fujita Y, Fukushima M, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kuroe A, Yasuda K, et al, 2008. Short-term intensive glycemic control improves vibratory sensation in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 80(1):e16-9.
210. Gabbay KH, 1973. Role of sorbitol pathway in neuropathy. *Adv Metab Disord* 2 (Suppl. 2):417-32.
211. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T, 2004 European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 363:925–931

212. Gallai V, Firenze C, Mazzotta G, Del Gatto F, 1988. Neuropathy in children and adolescents with diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand* 78:136-40.
213. Gambardella S, Napoli A, Spallone V, Verrastro AM, Lazzari R, Geraldini C, et al, 1983. Influence of glucoregulation with continuous subcutaneous insulin infusion on nerve conduction velocity and beat to beat variation in diabetics. *J Endocrinol Invest.* 6(5):363-7.
214. Gamstorp I, Shelburne SA, Engleson G, Redondo D, Traisman HS, 1966. Peripheral neuropathy in juvenile diabetes. *Diabetes* 15:411-18.
215. Gardner SG, Gale EA, Williams AJ, Gillespie KM, Lawrence KE, Bottazzo GF, et al, 1999 Progression to diabetes in relatives with islet autoantibodies. Is it inevitable? *Diabetes Care* 22:2049–2054.
216. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R, 1988. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 336: 385-388.
217. Gebauer H, Pabst MA, 1981. Autoradiographic localization of 3HGABA uptake in the thyroid gland of the rat. *Cell Tissue Res.* 220:873–9.
218. Gepts W, 1965. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 14:619-633.
219. Geraldine P, King GL, 2010. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res.* 106:1319-31.
220. Germain RN, 1986. Immunology. The ins and outs of antigen processing and presentation. *Nature.* 21-27;322(6081):687-9.
221. Gerstein HC, 1994. Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus: a critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 17:13–9.
222. Giannini C, and Dyck PJ, 1993. Ultrastructural morphometric features in human sural nerve endoneurial microvessels. *J Neuropathol Exp Neurol* 52: 361-369.
223. Giannini C, and Dyck PJ, 1994. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 36: 408-415.
224. Giannini C, Dyck PJ, 1995. Basement membrane reduplication and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. *Ann Neurol* 37:498–504
225. Gilbey SG, Guy RJ, Jones H, Vergani D, Watkins PJ, 1986. Diabetes and autonomic neuropathy: an immunological association? *Diabet Med.* 3:241-245.
226. Gilbey SG, Hussain MJ, Watkins PJ, Vergani D, 1988. Cell-mediated immunity and symptomatic diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 5:845-848.
227. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, et al, 2004. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 364: 1699–1700.
228. Gilon P, Tappaz M, Remacle C, 1991. Localization of GAD-like immunoreactivity in the pancreas and stomach of the rat and mouse. *Histochemistry* 96(4):355-365.
229. Girach A, Vignati L, 2006. Diabetic microvascular complications-can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications*, 20, 228–237.
230. Giunti S, Bruno G, Lillaz E, Gruden G, Lolli V, Chaturvedi N, et al; EURODIAB IDDM Complications Study Group, 2007. Incidence and risk factors of prolonged QTc interval in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*: 30(8):2057-2063.

231. Gold R, Zielasek J, Kiefer R, Toyka KV, Hartung HP, 1996. Secretion of nitrite by Schwann cells and its effect on T-cell activation in vitro. *Cell Immunol.* 168: 69-77.
232. Gore M, Tai KS, Zlateva G, Bala Chandran A, Leslie D, 2011. Clinical Characteristics, Pharmacotherapy, and Healthcare Resource Use among Patients with Diabetic Neuropathy Newly Prescribed Pregabalin or Gabapentin. *Pain Pract.* 11(6):528-39.
233. Graus F, Saiz A, Dalmau J, 2010. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 257:509-517.
234. Green PA, Berge KG, Sprague RG, 1968. Control of diabetic diarrhea with antibiotic therapy. *Diabetes* 17(6):385-387.
235. Green PH, Cellier C, 2007. Celiac disease. *N Engl J Med.* 357:1731-43.
236. Greene DA, 1983. Metabolic abnormalities in diabetic peripheral nerve: relation to impaired function. *Metabolism* 32:118-23.
237. Greene DA, Dejesus PV, Winegrad AJ, 1975. Effects of insulin and dietary myo-inositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozotocin diabetes. *J Clin Invest* 55: 1326—1336.
238. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA, 1988. Are disturbances of sorbitol, phosphoinositide, and Na⁺-K⁺-ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy? *Diabetes* 37:688-93.
239. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF, 1987. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium ATP-ase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 316: 599-609.
240. Greene DA, Lattimer-Greene S, Sima AA, 1989. Pathogenesis of diabetic neuropathy: role of altered phosphoinositide metabolism. *Crit Rev Neurobiol* 5:143-219.
241. Greene DA, Stevens MJ, 1996. The sorbitol-osmotic and sorbitol-redox hypothesis. In: LeRoith D, Olefsky JM, Taylor S (eds): *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text.* Lipincott-Raven, Philadelphia: 801-809.
242. Greene DA, Lattimer SA, 1984. Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve. Relationship of polyol (sorbitol) pathway inhibition to a myo-inositol-mediated defect in sodium-potassium ATPase activity. *Diabetes.* 33(8):712-6.
243. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Killen PD, Henry DN, et al, 1993. Aldose reductase inhibitors: an approach to the treatment of diabetic nerve damage. *Diabetes Metab Rev.* 9(3):189-217.
244. Gregersen G, 1968. Vibratory perception threshold and motor conduction velocity in diabetics and non-diabetics. *Acta Med Scand.* 183(1-2):61-5
245. Grubin CE, Daniels T, Toivola B, Landin-Olsson M, Hagopian WA, Li L, et al, 1994. A novel radioligand binding assay to determine diagnostic accuracy of isoform-specific glutamic acid decarboxylase antibodies in childhood IDDM. *Diabetologia.* 37(4):344-50
246. Guy RJC, Malcom PN, Watkins PJ, 1985. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 28: 131-137.
247. Hagopian W, Michelsen B, Karlsen AH, Larsen F, Moody A, Grubin CH, et al, 1993. Autoantibodies in IDDM primarily recognize the 65,000-Mr rather than the 67,000-Mr isoform of glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 42:631-636.
248. Hahl J, Simell T, Kupila A, Keskinen P, Knip M, Ilonen J, et al, 2003. A simulation model for estimating direct costs of type 1 diabetes prevention. *Pharmacoeconomics* 21:295–303

249. Halcak L, Pechanova O, Zigova Z, Klemová L, Novacký M, Bernátová I, 2000. Inhibition of NO synthase activity in nervous tissue leads to decreased motor activity in the rat. *Physiol Rev* 49:143-149.
250. Hamet P, Abarca G, Lopez D, Hamet M, Bourque M, Peyronnard JM, et al, 1982. Patient self-management of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*. 5(5):485-91.
251. Harashima S, Clark A, Christie MR, Notkins AL, 2005. The dense core transmembrane vesicle protein IA-2 is a regulator of vesicle number and insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:8704–8709
252. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al, 2000. Maintenance of the long term efficacy of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 14:65-70.
253. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J, 2004. Population based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 53:2449–2454
254. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J, 2005. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 54: 563–569.
255. Hawa M, Rowe R, Lan MS, Notkins AL, Pozzilli P, Christie MR, et al, 1997. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. *Diabetes*. 46(8):1270-5.
256. Hayashi M, Ishikawa S, 1979. Pharmacology of papillary responses in diabetics: correlative study of the responses and grade of retinopathy. *Jpn j ophthalmol* 23: 65-72
257. Heesom AE, Millward A, Demaine G, 1998. Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with a polymorphism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 213-216.
258. Heimans JJ, Bertelsmann FW, de Beaufort CE, de Beaufort AJ, Faber YA, Bruining GJ, 1987. Quantitative sensory examination in diabetic children: assessment of thermal discrimination. *Diabetic Medicine* 4: 251-253
259. Hendriksen PH, Oey PL, Wieneke GH, Bravenboer B, van Huffelen AC, 1993. Subclinical diabetic polyneuropathy: early detection of involvement of different nerve fibre types. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:509-14.
260. Henquin JC, Nenquin M, Szollosi A, Kubosaki A, Notkins AL, 2008. Insulin secretion in islets from mice with a double knockout for the dense core vesicle proteins islet antigen-2 (IA-2) and IA-2 β . *J Endocrinol* 196:573–581
261. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al, 2002. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346:1692–1698
262. Hiemstra HS, Schloot NC, van Veelen PA, Willemsen SJ, Franken KL, van Rood JJ, et al, 2001. Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell crossreactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 3988–3991
263. Hilz MJ, Axelrod FB, Hermann K, et al, 1998. Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years. *J. Neurol. Sci.* 159 219–225.
264. Hirschfeld G, von Glischinski M, Blankenburg M, Zernikow B, 2014. Screening for peripheral neuropathies in children with diabetes: a systematic review.

- Pediatrics. 133(5):e1324-30. doi: 10.1542/peds.2013-3645. Epub 2014 Apr 7. Review.
265. Hoeldtke RD, Bryner KD, Hobbs GR, Horvath GG, Riggs JE, Christie I, et al, 2000. Antibodies to glutamic acid decarboxylase and peripheral nerve function in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:3297-3308.
266. Hoeldtke RD, Hampe CS, Bekris LM, Hobbs G, Bryner KD, Lernmark A; DCCT Research Group, 2007. Antibodies to GAD65 and peripheral nerve function in the DCCT. *J Neuroimmunol.* 185:182-189.
267. Hoffenberg EJ, Fallstrom SP, Jansson G, Jansson U, Lindberg T, 2004. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics.* 113(5):1254-9.
268. Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J, 1999. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 52:113-8.
269. Holmes GKT, 2001. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus - the case for screening. *Diabet Med.* 18:169-77.
270. Holub BJ, 1986. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Annu Rev Nutr.* 6:563-97.
271. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, de Andres C, et al, 2001. Cerebellar ataxia with antiglutamic acid decarboxylase antibodies: Study of 14 patients. *Arch Neurol* 58:225-230.
272. Hosseini A, Abdollahi M, 2013. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2013:168039. doi: 10.1155/2013/168039. Epub 2013 Apr 24.
273. Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, Shigeta Y, 2012. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy, *Diabetic Medicine* 29(12): 1529-1533.
274. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, Toyota T, Nakashima M, et al, 2006. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative aldose reductase inhibitor-diabetes complications trial. *Diabetes Care* 29(7); 1538-1544.
275. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, Shigeta Y, Kikkawa R, Kaneko T, et al, SNK-860 Diabetic Neuropathy StudyGroup, 2001. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebocontrolled double-blind parallel group study. *Diabetes Care* 24(10);1776-1782.
276. Hreidarsson AB, Gundersen HJG, 1985. The papillary response to light in type 1 diabetes. *Diabetologia* 28;815-21
277. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG, 2004. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood Type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med.* 140: 882-6.
278. Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson J, 1995. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia.* 38(6):685-92.
279. Iafusco D, Rea F, Prisco F, 1998. Hypoglycemia and reduction of insulin requirement as a sign of coeliac disease in children with IDDM. *Diabetes Care.* 21:1379-80.

280. Ide A, Eisenbarth GS, 2003. Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders. *Rev Endocrinol Metab Dis* 4:243–53.
281. Ikeda T, Matsubara T, Sato Y, Sakamoto N, 1993. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Hypertens*: 11(5):581-587.
282. Ilonen J, Reijonen H, Green A, Reunanen A, Knip M, Simell O, 2000. Geographical differences within Finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 27: 225–230.
283. Im S, Kim SR, Park JH, Kim YS, Park GY, 2012. Assessment of the medial dorsal cutaneous, dorsal sural, and medial plantar nerves in impaired glucose tolerance and diabetic patients with normal sural and superficial peroneal nerve responses. *Diabetes Care* 35(4):834-9.
284. Inaba M, Maede Y, 1986. NaK ATPase in dog red cells. *J Biol Chem* 261:16099-16105.
285. Inanir A, Basol N, Karakus, Yigit S, 2013. The importance of association between angiotensin-converting enzyme (ACE) Gene I/D polymorphism and diabetic peripheral neuropathy. *Gene* 530: 253–256
286. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas, 2007. Available at <http://www.eatlas.idf.org/>.
287. Ishii DN, 1993. Insulin and related neurotrophic factors in diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 10 Suppl 2:14S-15S.
288. Ishii DN, 1995. Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Brain Res Brain Res Rev.* 20(1):47-67.
289. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi IT, Groop L, et al, 1999. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care*, 22, 1347-1353.
290. Ito H, Tsukui S, Kanda T, Utsugi T, Ohno T, Kurabayashi M, 2002. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and polyneuropathy in type 2 diabetes without macroalbuminuria. *J. Int. Med. Res.* 30: 476-482.
291. Jaap AJ, Shore AC, Gamble J, Gartside IB, Tooke JE, 1994. Capillary filtration coefficient in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *J Diabetes Complications.* 8(2):111-6.
292. Jaap AJ, Tooke JE, 1994. Is microvascular disease important in the diabetic foot? In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh RR (eds): *The Foot in Diabetes*. J Wiley and Sons, Chichester 1994: 49-56
293. Jackson CE, Barohn RJ, 1998. Diabetic neuropathic cachexia: report of a recurrent case. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 64:785-787
294. Jannot MF, Raccach D, Dufayet De La Tour D, Coste T, Vague P, 2002. Genetic and Environmental Regulation of Na/K Adenosine Triphosphatase Activity in Diabetic Patients. *Metabolism* 51(3): 284-291
295. Jaradeh S, Peltier W, Barboi A, Yellick M, Ho H, 2003. Idiopathic painful small-fiber neuropathies: a prospective study of 30 patients. *J Peripheral Nervous System* 8:26-33
296. Jensen SB, Hilsted J, 1979. [Respiratory sinus arrhythmia (beat-to-beat variation) in insulin-treated diabetics]. *Ugeskr Laeger*: 141(44): 3028-3031.
297. Jermendy G, Ferenczi J, Hernandez E, Farkas K, Nádas J, 1996. Day-night blood pressure variation in normotensive and hypertensive NIDDM patients with asymptomatic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*:34(2):107-114.
298. Jesić M, Jesić M, Sajić S, Bogićević D, Buljugić S, Maglajlić S, 2013. The effect of metabolic and hormonal parameters on microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Srp Arh Celok Lek* 141(5-6):315-319.

299. Jofre-Monseny L, Minihane AM, Rimbach G, 2008. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. *Mol Nutr Food Res* 52: 131-45.
300. Johnson PC, Doll SC, Cromey DW, 1986. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 19(5):450-7.
301. Johnston, C.I., 1994. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. *Hypertension* 23 (2):258-268.
302. Judzewitsch RG, Jaspán JB, Polonsky KS, Weinberg CR, Halter JB, Halar E, et al, 1983. Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *N Engl J Med* 308:119-125.
303. Jun HS, Khil LY, Yoon JW, et al, 2002. Role of glutamic acid decarboxylase in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Cell Mol Life Sci*. 59(11):1892-901.
304. Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B, Willgerodt H, Stäblein W, Singendonk W, et al, 2003. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol*. 148(3):301-7.
305. Kakizawa H, Itoh M, Itoh Y, Imamura S, Ishiwata Y, Matsumoto T, et al, 2004. The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients. *Metabolism*. 53:550-55.
306. Kakleas K, Karayianni C, Critselis E, Papatheodoriou A, Petrou V, Fotinou A, et al, 2010. The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 90(2):202-8.
307. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, et al, 2009. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci*. 114(4):214-20.
308. Kaloumenou L, Duntas L, Alevizaki M, Mastorakos G, Mantzou E, Antoniou A, et al, 2007. Thyroid volume, prevalence of subclinical hypothyroidism and autoimmunity in children and adolescents. *Journal of the Greek Paediatric Society*. 70:107-14.
309. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, 1974. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*: 34(1): 29-34.
310. Kanter IC, Huttner HB, Staykov D, Biermann T, Struffert T, Kerling F, et al, 2008. Cyclophosphamide for anti-GAD antibody-positive refractory status epilepticus. *Epilepsia* 49:914-920.
311. Kao YL, Donaghue K, Chan A, Knight J, Silink M, 1999. An aldose reductase intragenic polymorphism associated with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 46:155-160.
312. Karachaliou F, Karavanaki K, Greenwood R, Baum JD, 1997. Consistency of pupillary abnormality in children and adolescents with diabetes. *Diabet Med*. 14(10):849-53.
313. Karandreas N, Papatheodorou A, Triantaphilos I, Mavridis M, Lygidakis C, 1995. Sensory nerve conduction studies of the less frequently examined nerves. *Electromyogr Clin Neurophysiol*;35:169-173.
314. Karavanaki K, Baum JD, 1999. Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12:411-22.
315. Karavanaki K, Davies AG, Hunt LP, Morgan MH, Baum JD, 1994. Pupil size in diabetes. *Arch Dis Child*. 71(6):511-5
316. Karavanaki K, Davies AG, Morgan MH, Braun JD, 1997. Autonomic function in a cohort of children with diabetes. *J pediatric endocrinol metab*. 10(6):599-607.

317. Karavanaki K, Kazianis G, Kakleas K, Konstantopoulos I, Karayianni C, 2007. QT interval prolongation in association with impaired circadian variation of blood pressure and heart rate in adolescents with type 1 diabetes. *Diabet.Med.* 24(11):1247-53.
318. Karavanaki K, Kazianis G, Konstantopoulos I, Tsouvalas E, Karayianni C, 2008. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus the importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate., *J endocrinol invest.* 31(4):289-96
319. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, 2009. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res.* 71(4):201-206.
320. Karavanaki-Karanassiou K, 2001. Autonomic neuropathy in children and adolescents with diabetes mellitus. Review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 14(5):1379-86.
321. Karsidag S, Morali S, Sargin M, Salman S, Karsidag K, Us O, 2005. The electrophysiological findings of subclinical neuropathy in patients with recently diagnosed T1DM. *Diab Res Clin Pract* 67:211-219.
322. Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ, 1992. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 89:283-292.
323. Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J, 1999. Coeliac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 44:1428-43.
324. Kawai H, Yasuda H, Terada M, Omatsu-Kanbe M, Kikkawa R, 1997. Axonal contact regulates expression of alpha 2 and beta 2 isoforms of Na⁺, K⁺ ATPase in schwann cells: Adhesion molecules and nerve regeneration. *J Neurochem* 69:330-339.
325. Kayali H, Kahraman S, Sirin S, Bedük A, Timurkaynak E, 2003. Bilateral Carpal tunnel syndrome with type 1 diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Neurosurg.* 38(5):262-4.
326. Kennedy AJ, Wellmer A, Facer P, Saldanha G, Kopelman P, Lindsay RM, Anand P, 1998. Neurotrophin-3 is increased in skin in human diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65 393-395.
327. Keogh RJ, Dunlop ME, Larkins RG, 1997. Effect of inhibition of aldose reductase on glucose flux, diacylglycerol formation, protein kinase C, and phospholipase A2 activation. *Metabolism.* 46(1):41-7.
328. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, et al, 2005. Insulin needs after CD3- antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 352:2598-2608
329. Khan MW, Banga K, Mashal SN, Khan WA, 2011. Detection of autoantibodies against reactive oxygen species modified glutamic acid decarboxylase-65 in type 1 diabetes associated complications. *BMC Immunol.* 8:12:19.
330. Kilo C, Vogler BS, and Williamson JR, 1972. Muscle capillary basement membrane changes related to aging and to diabetes mellitus. *Diabetes* 21:881-905
331. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, 2007. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 30(3):707-712.
332. Kim J, Richter W, Aanstoot H-J, Shi Y, Fu Q, Rajotte R, et al, 1993. Differential expression of GAD65 and GAD67 in human, rat, and mouse pancreatic islets. *Diabetes* 42:1799-1808.
333. Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, et al, 2002. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased

- genetic susceptibility to Type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 4572-4579.
334. King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE, 1983. Cocksackie-virus specific IgM responses in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:1397-1399.
335. Ko GT, Cockram CS, Critchley JA, Lau MS, Chan JC, 2000. No relationship between antibodies to GAD and microangiopathic complications in young Chinese diabetic patients. *Diabetes Care.* 23:1045-1046.
336. Kokotis P, Kolovou D, Papagianni A, Zambelis T, Karandreas N, 2009. The two sensory branches of the superficial peroneal nerve: electrophysiological differences and correlations with gender, age, height and BMI. *Neurophysiol Clin.*39(3):143-7.
337. Kolb H, Dannehl K, Gruneklee D, Zielasek J, Hiibinger A, Gries FA, 1988. Prospective analysis of islet cell antibodies in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 31:189-194.
338. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED, 1998. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest.* 101(1):160-9.
339. Konietzny F, 1984. Peripheral neural correlates of temperature sensations in man. *Human Neurobiol* 3:21-32.
340. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Webert G, Müller C, Sarioglu N, et al, 2000. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 17(6):441-444.
341. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A, 2005. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* 90:411-4.
342. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot HJ, Menon PS, et al 2014. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 15(20):270-278.
343. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Keslich A, Grabert M, Holl RW, 2002. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 24:1346-50.
344. Korff CM, Parvex P, Cimasoni L, Wilhelm-Bals A, Hampe CS, Schwitzgebel VM, et al, 2011. Encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase autoantibodies in a child. *Arch Neurol* 68:1065-1068.
345. Kostraba JN, 1994. What can epidemiology tell us about the role of infant diet in the etiology of IDDM? *Diabetes Care* 17:87-91.
346. Kowluru RA, Jirousek MR, Stramm L, Farid N, Engerman RL, Kern TS, 1998. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. Relationship between protein kinase C and ATPases. *Diabetes* 47:464-469.
347. Krämer HH, Rolke R, Bickel A, Bircklein F, 2004. Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies. *Diabetes Care.* 27(10):2386-91.
348. Kuehl M, Stevens MJ, 2012. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol:* 8: 405-416.
349. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A, Simell S, Korhonen S, Ilonen J, 2004. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care* 27: 676-681.

350. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D, Kapadia D, Yamashita PH, Lee M, 1993. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes* 42: 1351-1363.
351. Kumar S, Fernando DJ, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJ, 1991. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991 13(1-2):63-67.
352. LaGasse JM, BrantleyMS, Leech NJ, RoweRE, MonksS, Palmer JP, 2002. Successful prospective prediction of type 1 diabetes in schoolchildren through multiple defined autoantibodies: an 8-year follow-up of the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes Care* 25:505–511.
353. Lajer M, Tarnow L, Fleckner J, Hansen BV, Edwards DG, Parving HH, et al, 2004. Association of aldose reductase gene Z_2 polymorphism with reduced susceptibility to diabetic nephropathy in Caucasian type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 21: 867-873.
354. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EA, et al, 2004. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(8):4037-43.
355. Lamontagne A, Buchthal F, 1970. Electrophysiological studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 33(4):442-452.
356. Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Venerando A, Chiumello G, Bosi E, et al, 1999. Antibodies to tissue transglutaminase C in type I diabetes. *Diabetologia.* 42(10):1195-8.
357. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, et al, 1998. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. *Diabetes* 47:980–984
358. Landin-Olsson 1992. Landin-Olsson M, Karlsson FA, Lernmark A, Sundkvist G. Diabetes Incidence Study in Sweden Group. Islet cell and thyrogastic antibodies in 633 consecutive 15- to 34-yr-old patients in the Diabetes Incidence Study in Sweden. *Diabetes.* 1992;41:1022-7.
359. Landin-Olsson M, Karlsson A, Dahlquist G, Blom L, Lernmark A, Sundkvist G, 1989. Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia* 32: 387-395.
360. Lauria G, Pareyson D, Pitzolu MG, Bazzigaluppi E, 2003. Excellent response to steroid treatment in anti-GAD cerebellar ataxia. *Lancet Neurol* 2:634–635.
361. Lawrence 1961. Lawrence DG, Locke S. Motor nerve conduction velocity in diabetes. *Arch Neurol.* 1961 Nov;5:483-9.
362. Leather RP, Shan DM, Karmody AM, 1981. Infrapopliteal arterial bypass for limb salvage: increased patency and utilization of the saphenous vein used "in situ". *Surgery* 90(6):1000-1008.
363. Lee 1996. Lee DA, Gross L, Wittrock DA, Windebank AJ: Localization and expression of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in postmortem sciatic nerve from patients with motor neuron disease and diabetic neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:915–923, 1996
364. Lee SS, Han HS, Kim H, 2010. A 5-yr follow-up nerve conduction study for the detection of subclinical diabetic neuropathy in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 11:521-28.

365. Lehmann WP, Haslbeck M, Mfiller J, Mehnert H, Strian F, 1985. Friihdiagnose der autonomen Diabetes-Neuropathie mit Hilfe derTemperatursensibilitit. Dtsch Med Wschr 110: 639-642.
366. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL, 1999. Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 42: 3–14.
367. Levy DM, Abraham RR, Abraham RM, 1987. Small and large fibre involvement in early diabetic neuropathy: A study with the median plantar response and sensory thresholds. *Diabetes Care* 10: 441-447.
368. Lewis DA, Volk DW, Hashimoto T, 2004. Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction. *Psychopharmacology* 174:143-150.
369. Li L, Hagopian WA, Brashear HR, Daniels T, Lernmark A, 1994. Identification of autoantibody epitopes of glutamic acid decarboxylase in stiff-man syndrome patients. *J Immunol* 152 :930-934.
370. Lindsay TJ, Vitrikas K, Temporal M, Herndon CM, 2012. Diabetic neuropathic pain: real world treatment options. *ClinicalMedicine Insights:Therapeutics* 4, 169-183.
371. Liu F, Ma F, Kong G, Wu K, Deng Z, Wang H, 2014. Zinc supplementation alleviates diabetic peripheral neuropathy by inhibiting oxidative stress and upregulating metallothionein in peripheral nerves of diabetic rats. *Biol Trace Elem Res*. 2014 May;158(2):211-8. doi: 10.1007/s12011-014-9923-9. Epub 2014 Mar 11.
372. Llewelyn JG et al, 2005. Diabetic neuropathies. In *Peripheral Neuropathy*, vol 2, 1951–1991 (Eds Dyck PJ and Thomas PK) Philadelphia: Elsevier Saunders
373. Llewelyn JG, Gilbey SG, Thomas PK, King RH, Muddle JR, Watkins PJ, 1991. Sural nervemorphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy.Aclinicopathological study. *Brain* 114:867–892
374. Lockshin MD, 1993. Preventing antiphospholipid antibody-induced fetal loss: a new idea. *J Clin Invest*. 91(4): 1267.
375. Lockshin MD, 1993. Preventing antiphospholipid antibody-induced fetal loss: a new idea. *J Clin Invest*: 91(4): 1267.
376. LoGerfo FW, Coffman JD, 1984. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med*. 20: 311(25): 1615-1619.
377. Logerfo FW, Coffman JD, 1984. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med*. 20;311(25):1615-1619.
378. Lonrot M, Salminen K, Knip M, Savola K, Kulmala P, Leinikki P, et al, 2000. Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. J Med Virol* 61: 214–220.
379. Lopez-Vazquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, Garcia-Fernandez S, et al, 2002. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut*. 50(3):336-340.
380. Lorenzen T, Pociot F,Hougaard P,Nerup J, 1994. Longterm risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 37: 321–327.
381. Louraki M, Tsentidis C, Kallinikou D, Katsalouli M, Kanaka-Gantenbein C, Kafassi N, et al, 2013. Reproducibility of vibration perception threshold values in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and associated factors. *Prim Care Diabetes*. 2014 Jul;8(2):147-57. doi: 10.1016/j.pcd.2013.11.002.

382. Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu MA, Secci G, Atzeni F, et al, 2001. Sardinian Schoolchildren Study Group. The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid*. 11(9):849-57.
383. Low PA, Lagerlund TD, McManis PG, 1989. Nerve blood flow and oxygen delivery in normal, diabetic, and ischemic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 31: 355-438.
384. Lucchetta M, Rudilosso S, Costa S, Bruttomesso D, Ruggero S, Toffanin E, et al, 2010. Anti-ganglioside autoantibodies in type 1 diabetes. *Muscle Nerve*.: 41:50-53.
385. Ludvigsson J, 2010. GAD-alum (Diamyd)--a new concept for preservation of residual insulin secretion. *Expert Opin Biol Ther*. 2010; 10(5): 787-99. doi: 10.1517/14712591003742920.
386. Ludvigsson J, Chéramy M, Axelsson S, Pihl M, Akerman L, Casas R, 2014. Clinical GAD-Study Group in Sweden. GAD-treatment of children and adolescents with recent-onset type 1 diabetes preserves residual insulin secretion after 30 months. *Diabetes Metab Res Rev*.: 30(5):405-414. doi: 10.1002/dmrr.2503.
387. Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, Axelsson S, Chéramy M, Pihl M, et al, 2008. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359:1909–1920
388. Ludvigsson J, Johannesson G, Heding L, Hager A, Larsson Y, 1979. Sensory nerve conduction velocity and vibratory sensibility in Juvenile Diabetics. *Acta Paediatr Scand*: 68: 739-743.
389. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J, 2008. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*:68: 654-659.
390. Maclaren NK, Riley WJ, 1985. Thyroid, gastric, and adrenal autoimmunities associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*: 8(Suppl.):34-38.
391. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al, 2005. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*.48(3):578-85. Epub 2005 Feb 24.
392. Malik RA, 1997. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 46 Suppl 2: S50-53.
393. Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, Jennings A, Ah-See AK, Mayhew TM, et al, 1989. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. *Diabetologia*: 32: 92–102
394. Malik RA, Veves A, Masson EA, Sharma AK, Ah-See AK, Schady W, et al, 1992. Endoneurial capillary abnormalities in mild human diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*: 55: 557–561
395. Malik RA, Williamson S, Abbott CA, 1998. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandapril on human diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Lancet*: 352: 1979-1981.
396. Malik RA, Veves A, Walker D, Siddique I, Lye RH, Schady W, Boulton AJ, 2001. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathol*.: 101(4): 367-374.
397. Malliani A, Lombardi F, Pagani M, 1994. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*: 71:1-2.
398. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancina G, 1996. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 14(7):897-901.

399. Manto MU, Laute MA, Aguera M, Rogemond V, Pandolfo M, Honnorat J, 2007. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol* 61(6):544-551.
400. Marcovecchio ML, Chiarelli F, 2011. Microvascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes and obesity. *Pediatr Nephrol.*: 26: 365-375.
401. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Dunger DB, 2010. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *Br Med Bull.*: 94: 145-64
402. Martin MM, 1953. Diabetic neuropathy; a clinical study of 150 cases. *Brain*: 76(4): 594-624.
403. Martínez-Blasco A, Bosch-Morell F, Trenor C, Romero FJ, 1998. Experimental diabetic neuropathy: role of oxidative stress and mechanisms involved. *Biofactors.*: 8(1-2):41-3.
404. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al, 1989. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*: 38: 1456–1461.
405. Mata S, Muscas GC, Naldi I, Rosati E, Paladini S, Cruciatti B, et al, 2008. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol* 199:155-159
406. Maugendre D, Guilhem I, Karacatsanis C, Poirier JY, Leguerrier AM, Lorcy Y , et al, 2000. Anti-TPO antibodies and screening of thyroid dysfunction in type 1 diabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris)*: 61: 524–30.
407. Mayhew JA, Gillon KRW, Hawthorne JN, 1893. Free and lipid inositol, sorbitol, and sugars in sciatic nerve obtained post-mortem from diabetic patients and control subjects. *Diabetologia*: 24: 13-15.
408. Mazzi G, Roia DD, Cruciatti B, Matà S, Catapano R, 2008. Plasma exchange for anti-GAD associated non-paraneoplastic limbic encephalitis. *Transfus Apher Sci* 39:229-233.
409. McGill M, Molyneaux L, Bolton T, Ioannou K, Uren R, Yue DK, 2000. Response of Charcot's arthropathy to contact casting: assessment by quantitative techniques. *Diabetologia* 43(4):481-484.
410. McHugh JC, Murray B, Renganathan R, Connolly S, Lynch T, 2007. GAD antibody positive paraneoplastic stiff person syndrome in a patient with renal cell carcinoma. *Mov Disord* 22: 1343-1346.
411. Meh D, Denislic M, 1998. Subclinical neuropathy in type I diabetic children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*: 109: 274-280.
412. Mehta JA, Brown C, Sargeant N, 1998. Charcot restraint orthotic walker. *Foot Ankle Int.* 19(9):619-623.
413. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al, 2003. “Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study,” *Pain*: 106: 1-2: 151–158.
414. Meijer JW, Smit AJ, Sondersen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP, 2002. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom Score. *Diabet Med*: 19:962–965.
415. Melton JL, Dyck PJ, 1987. Epidemiology. In Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK (eds). *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia, WB Saunders: p.27-35.
416. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER, 1983. Insulin-like growth factors: studies in diabetics with and without retinopathy. *N Engl J Med*: 309: 527-530.

417. Mishra N, Rodan LH, Nita DA, Gresa-Arribas N, Kobayashi J, Benseler SM, 2014. Anti glutamic Acid decarboxylase antibody associated limbic encephalitis in a child: expanding the spectrum of pediatric inflammatory brain diseases. *J Child Neurol.* 29(5):677-683.
418. Mistry KP, Beyer-Mears A, Diecke FP, 1993. Mechanisms for D-glucose inhibition of myo-inositol influx into rat lens. *Diabetes.*: 42: 1737-1744.
419. Mitchell EA, Wealthall SR, Elliott RB, 1985. Tests for autonomic neuropathy in diabetic children. *Aust Paediatr J.*: 21:105-109.
420. Mizisin AP, Shelton GD, Burgers ML, Powell HC, Cuddon PA, 2002. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol.* 61:872–884
421. Mohsin F, Craig ME, Cusumano J, Chan AK, Hing S, Lee JW, et al, 2005. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care.*: 28: 1974-1980.
422. Monastiriotis C, Papanas N, Veletza S, Maltezos E, 2012. APOE gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy. *Arch Med Sci.*: 8(4): 583-588.
423. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA, 1989. Biosynthesis of nitric oxide from L-Arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol.* 38: 1709-1715.
424. Monti MC, Lonsdale JT, Montomoli C, Montross R, Schlag E, Greenberg DA, 2007. Familial risk factors for microvascular complications and differential male-female risk in a large cohort of American families with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:4650-4655.
425. Morales A, 2009. A better future for children with type 1 diabetes: Review of the conclusions from the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *J Ark Med Soc.*: 106: 90-93.
426. Morano S, Tiberti C, Cristina G, Sensi M, Cipriani R, Guidobaldi L, et al, 1999. Autoimmune markers and neurological complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol* 60(9):848-854.
427. Morran MP, Casu A, Arena VC, Pietropaolo S, Zhang YJ, Satin LS, et al, 2010. Humoral autoimmunity against the extracellular domain of the neuroendocrine autoantigen IA-2 heightens the risk of Type 1 diabetes. *Endocrinology.* 151: 2528–2537.
428. Moryiama T, Garcia-Perez A, Burg MB, 1989. High extracellular NaCl stimulates synthesis of aldose reductase, an osmoregulatory protein, in renal medullary cells. *Kidney Int.* 35: 499-504.
429. Moser JT, Langdon DR, Finkel RS, Ratcliffe SJ, Foley LR, Andrews-Rearson ML, et al, 2013. The evaluation of peripheral neuropathy in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.*:100(1):e3-6.
430. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM, 2008. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2008 25(10):1245-50.
431. Mziaut H, Kersting S, Knoch KP, Fan WH, Trajkovski M, Erdmann K, et al, 2008. ICA512 signaling enhances pancreatic β -cell proliferation by regulating cyclins D through STATs. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:674–679.
432. Mziaut H, Kersting S, Ehninger A, Altkrüger A, Lemaitre RP, Schmidt D, et al, 2006. Synergy of glucose and growth hormone signaling in islet cells through ICA512 and STAT5. *Nat Cell Biol* 8:435–445.

433. Nasser K, Strijers RLM, Dekhuijzen LS, Buster M, Bertelsmann FW, 1998. Reproducibility of different methods for diagnosing and monitoring diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 38:295–299.
434. Nathan 1996. Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med.* 1996;124:86-89.
435. Neiman HL, Brandt TD, Greenberg M, 1981. Percutaneous transluminal angioplasty: an angiographer's viewpoint. *Arch Surg.* 116(6):821-828.
436. Nejentsev S, Sjoroos M, Soukka T, Knip M, Simell O, Lövgren T, et al, 1999. Population-based genetic screening for the estimation of Type 1 diabetes mellitus risk in Finland: selective genotyping of markers in the HLA-DQB1, HLA-DQA1 and HLADRB1 loci. *Diabet Med:* 16: 985–992.
437. Nelson D, Mah JK, Adams C, Hui S, Crawford S, Darwish H, et al, 2006. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.*: 7(6): 305-310.
438. Nelson P, Smith N, Ciupe S, Zou W, Omenn GS, Pietropaolo M, 2009. Modeling dynamic changes in type 1 diabetes progression: quantifying β -cell variation after the appearance of islet-specific autoimmune responses. *Math Biosci Eng:* 6:753–778
439. Nerup J, Platz P, Andersen OO, Christy M, Lyngsoe J, Poulsen JE, 1974. HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet.*:12:2(7885):864-6.
440. Nery Ferreira BE, Silva IN, de Oliveira JT, 2005. High prevalence of diabetic polyneuropathy in a group of Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.*: 18: 1087-1094.
441. Nesto RW, Phillips RT, 1986. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med:* 30;80(4C):40-47.
442. Nicoloff G, Weiss AS, Iotova V, Tzaneva V, Petrova C, Domuschieva N, et al. Abnormal levels of serum antielastin antibodies in children with diabetes mellitus type 1. *J Investig Med* 2006: 54: 461-467.
443. Nicolucci A, Carinci F, Cavaliere D, Scorpiglione N, Belfiglio M, Labbrozzi D, et al, 1996. A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. The Italian Study Group. The St. Vincent Declaration. *Diabet Med.*: 13:1017-1026.
444. Nikitin AG, Chudakova DA, Stokov IA, Bursa TR, Chistiakov DA, Nosikov VV, 2008. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.*: 79(3): 446-452.
445. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al, 2000. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature:* 404: 787-790.
446. Nordwall M, Hyllienmark L, Ludvigsson J, 2006. Early diabetic complications in a population of young patients with T1DM despite intensive treatment. *J Ped End Met:* (19):45-54.
447. Nuchtern 1989. Nuchtern JG, Bonifacino JS, Biddison WE, Klausner RD. Brefeldin A implicates egress from endoplasmic reticulum in class I restricted antigen presentation. *Nature.* 18;339(6221):223-6.
448. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A, 2001. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med:* 250: 361-366.

449. O'Hare JA, Abuaisa F, Geoghegan M, 1994. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Irish Journal of Medical Science*: 163: 132–135.
450. O'Brien IA, Corrall RJ, 1985. Cardiovascular autonomic function testing: an automated method for measuring heart rate variation. *Diabet Med.*: 2:143-144.
451. Olsen BS, Johannesen J, Sjølie AK, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Thorsteinsson B, et al, 1999. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med.* 1999; 16(1): 79-85.
452. Olsen BS, Nir M, Kjaer I, 1994. Elevated vibration perception threshold in young patients with type 1 diabetes in comparison to nondiabetic children and adolescents. *Diabet Med*: 15: 888-892.
453. Olsen BS, Sjølie A, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K et al, 2000. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications*: 14: 295-300.
454. Onofri M, Ciccocioppo F, Varanese S, di Muzio A, Calvani M, Chiechio S, et al, 2013. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond. *Expert Rev Neurother.* 2013; 13(8): 925-936. doi: 10.1586/14737175.2013.814930.
455. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, 1990. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Diabetes*: 39: 1116-1124.
456. Otto M, Bak S, Bach FW, Jensen TS, Sin-drup SH, 2003. Pain phenomena and possible mechanism in patients with painful polyneuropathy. *Pain*: 101:187-192.
457. Ou D, Mitchell LA, Metzger DL, Gillam S, Tingle AJ, 2000. Cross-reactive rubella virus and glutamic acid decarboxylase (65 and 67) protein determinants recognized by T cells of patients with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*: 43: 750–762
458. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, et al, 1983. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science.*: 23:222(4630):1337-1339.
459. Papanas N, Maltezos E, 2010. The diabetic hand: a forgotten complication? *J Diabetes Complications.*: 24(3): 154-62.
460. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al, 2008. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J*: 84(990):205-10.
461. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M, 1995. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 13;333(2):89-94
462. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnson M, et al, 1988. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ*: 296: 156-160.
463. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Bonfanti R, Dozio N, Sergi A, Balini A, et al, 1998. Two-step islet autoantibody screening for risk assessment of Type 1 diabetes in relatives. *Diabetes Care*: 21: 1445-1450.
464. Patel A, Hibberd ML, Millward BA, 1996. Chromosome 7q35 and susceptibility to diabetic microvascular complications. *J Diabetes Complications*: 10: 62-67.

465. Patel A, Ratanachaiyavong S, Milward BA, 1993. Polymorphisms of the aldose reductase locus (ALR2) and susceptibility to diabetic microvascular complications. *Adv Exp Med Biol*: 328: 325-332.
466. Peeraer E, Van Lutsenborg A, Verheyen A, De Jongh R, Nuydens R, Meert TF, 2011. Pharmacological evaluation of rat dorsal root ganglion neurons as an in vitro model for diabetic neuropathy. *J Pain Res*.14:55-65.
467. Peig M, Gomis R, Ercilla G, Casamitjana R, Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, 1989. Correlation between residual B-cell function and islet cell antibodies in newly diagnosed type I diabetes: follow-up study. *Diabetes* 38:1396-1401.
468. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, et al, 2000. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology* 12: 55(1):46-50.
469. Perkins BA, Greene DA, Bril V, 2001. Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care*. 24:748-752.
470. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V, 2001. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 24:250-256.
471. Perkins BA, Dholasania A, Buchanan RA, Bril V, 2010. Short-term metabolic change is associated with improvement in measures of diabetic neuropathy: a 1-year placebo cohort analysis. *Diabet Med*. 27(11):1271-1279.
472. Petersen J, Dyrberg T, Karlsen A, Molvig J, Michelsen B, Nerup J, et al, 1994. Glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies in prediction of beta-cell function and remission in recent-onset IDDM after cyclosporin treatment. *Diabetes* 43: 1291-1296.
473. Petersen JS, Russel S, Marshall MO, Kofod H, Buschard K, Cambon N, et al, 1993. Differential expression of glutamic acid decarboxylase in rat and human islets. *Diabetes* 42: 484-495.
474. Pickup CJ, Williams G (eds), 1994. *Chronic Complications of Diabetes*. Balckwell Scientific Publications, Oxford.
475. Pietri A, Ehle AL, Raskin P, 1980. Changes in nerve conduction velocity after six weeks of glucoregulation with portable insulin infusion pumps. *Diabetes* 29(8): 668-671.
476. Pirart J, 1978. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168–188 and 252–263
477. Pitas R, Boyles J, Lee S, Foss D, Mahley R, 1987. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 917: 148-161.
478. Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, Edmonds ME, 1994. The value of the Neurometer in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabet Med*. 11(9):872-876.
479. Pittenger GL, Malik RA, Burcus N, Boulton AJ, Vinik AI, 1999. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes. *Diabetes Care* 22:1839–1844.
480. Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, et al, 2006. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc* 81:1207-1214.
481. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Hilgertova J, Prazna J, et al 2005. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 54: 41-48.

482. Preston DC, Shapiro B, 2005. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical, Electrophysiologic Correlations*, 2nd Edition, Elsevier.
483. Prina Cerai LM, Weber G, Meschi F, Mora S, Bognetti E, Siragusa Y, et al, 1994. Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 17:782-783.
484. Pugliese A, Bugawan T, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Jackson RA, et al 1994. Two subsets of HLA-DQA1 alleles mark phenotypic variation in levels of insulin autoantibodies in first degree relatives at risk for insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest.* 93(6):2447-2452.
485. Qiao Q, Osterholm AM, He B, Pitkäniemi J, Cordell HJ, Sarti C, et al, 2007. A genome-wide scan for Type 1 diabetes susceptibility genes in nuclear families with multiple affected siblings in Finland. *BMC Genet.* 8: 84.
486. Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, Smith AM, 1990. Complement-fixing antibodies to sympathetic and parasympathetic tissues in IDDM. Autonomic brake index and heart-rate variation. *Diabetes Care* 13:1084-1088.
487. Raccach D, Fabreguettes C, Azulay JP, Vague P, 1996. Erythrocyte NaK ATPase activity, metabolic control and neuropathy in insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 19:564-568.
488. Raccach D, Gallice P, Pouget J, Vague P, 1987. Hypothesis low Na/K ATPase activities of the red cell membrane, a potential marker of the predisposition to diabetic neuropathy. *Diabetes Metab* 18:236-241.
489. Rahman M, Griffin SJ, Rathmann W, Wareham NJ, 2003. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. *Diabet Med.* 20(5):368-374.
490. Raju R, Foote J, Banga JP, Hall TR, Padoa CJ, Dalakas MC, et al, 2005. Analysis of GAD65 autoantibodies in Stiff-Person syndrome patients. *J Immunol.* 1: 175(11):7755-7762.
491. Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, Dalakas MC, 2006. Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology* 67:1068-1070.
492. Ramakrishnan PK, Henry BM, Vikse J, Roy J, Saganiak K, Mizia E, et al, 2015. Anatomical variations of the formation and course of the sural nerve: A systematic review and meta-analysis. *Ann Anat* 202:36-44. doi: 10.1016/j.aanat.2015.08.002. Epub 2015 Aug 20.
493. Rattarasarn C, Diosdado MA, Ortego J, Leelawattana R, Soonthornpun S, Setasuban W, et al, 2000. Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetes Res Clin Pract.* 49:107-111.
494. Redmond JMT, McKenna MJ, Feingold M, Ahmad BK, 1992. Sensory testing versus nerve conduction velocity in diabetic neuropathy, *Muscle Nerve* 15:1334-1339.
495. Regnault F, and Kern P, 1974. Age-related changes of capillary basement membrane. *Pathol Biol* 22: 737-739.
496. Reinhold RB, Gibbons GW, Wheelock FC, Hoar CS Jr, 1979. Femoropopliteal bypass in elderly diabetic patients. *Am J Surg.* 137(4):549-555.
497. Reske-Nielsen E, Lundbaek K, 1968. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. II. The spinal cord and peripheral nerves. *Diabetologia* 4(1):34-43.
498. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, 2014. ISPAD Clinical

- Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 15(20):102-114.
499. Ribak S, Fonseca JR, Tietzmann A, Gama SA, Hirata HH, 2015. The Anatomy and Morphology of the Superficial Peroneal Nerve. *J Reconstr Microsurg*. 2015 Dec 16. [Epub ahead of print]
500. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG, 2009. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 52:1143-1151.
501. Richter W, Shi Y, Baekkeskov S, 1993. Autoreactive epitopes defined by diabetes-associated human monoclonal antibodies are localized in the middle and C-terminal domains of the smaller form of glutamate decarboxylase. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA* 90: 2832–2836
502. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F, 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 86(4):1343-1346.
503. Riihimaa PH, Suominen K, Tolonen U, Jantti V, Knip M, Tapanainen P, 2001. Peripheral nerve function is increasingly impaired during puberty in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:1087-1092.
504. Ringel RE, Chalew SA, Armour KA, McLaughlin J, McCarter RJ Jr, Kramer WE, 1993. Cardiovascular reflex abnormalities in children and adolescents with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 16(5):734-41.
505. Roll U, Nuber A, Schröder A, Gerlach E, Janka HU, Ziegler AG, 1995. No association of antibodies to glutamic acid decarboxylase and diabetic complications in patients with IDDM. *Diabetes Care* 18:210-215.
506. Rollins MD, Jenkins JG, Carson DJ, McClure BG, Mitchell RH, Imam SZ, 1992. Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia* 35(5):452-455.
507. Rose NR, Rasooly L, Saboori AM, Burek CL, 1999. Linking iodine with autoimmune thyroiditis. *Environ Health Perspect*. 107:749-152.
508. Rowley MJ, Mackay IR, Chen QY, Knowles WJ, Zimmet PZ, 1992. Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 41:548-551.
509. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A, 1972. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*:30(6):595-602.
510. Rudofsky G Jr, Reismann P, Witte S, Humpert PM, Isermann B, Chavakis T, et al, 2004. Asp299Gly and Thr399Ile genotypes of the TLR4 gene are associated with a reduced prevalence of diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27(1):179-183.
511. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonrot M, Koskela P, Virtanen Sm, et al, 2003. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 132: 271–277.
512. Said G, 1996. Diabetic neuropathy: an update. *J. Neurol*. 243 431-440.
513. Said G, 2007. Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol*. 3(6):331-340.
514. Said G, Lacroix C, Lozeron P, Ropert A, Planté V, Adams D, 2003. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain* 126:376-385.
515. Said G, Bigo A, Améri A, Gayno JP, Elgrably F, Chanson P, et al, 1998. Uncommon early onset neuropathy in diabetic patients. *J Neurol* 245: 61–68

516. Said G, Goulon-Goeau C, Slama G, Tchobroutsky G, 1992. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. A clinical and pathological study. *N Engl J Med.* 7: 326(19):1257-1263.
517. Saidha S, Murphy S, Ronayne A, McCarthy P, Hennessy MJ, Counihan T, 2010. Treatment of anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated limbic encephalitis with mycophenolate mofetil. *J Neurol* 257:1035-1038.
518. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al, 2008. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: Diagnostic clues for this association. *Brain* 131:1553-1263.
519. Saltık S, Türkeş M, Tüzün E, Cakır A, Ulusoy C, 2013. Peripheral neuropathy associated with antiglutamic acid decarboxylase antibodies. *Pediatr Neurol.* 48:403-406.
520. Sategna-Guidetti C, Grosso S, Pulitano R, Benaduce E, Dani F, Carta Q, 1994. Celiac disease and insulin-dependent diabetes mellitus, screening in an adult population. *Dig Dis Sci.* 39:1633-1637.
521. Saukonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK, 1996. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996;13:464-70.
522. Savola K, Sabbah E, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, Knip M, 1998. Autoantibodies associated with Type I diabetes mellitus persist after diagnosis in children. *Diabetologia.* 41(11):1293-1297.
523. Scarpello JH, Hague RV, Cullen DR, Sladen GE, 1976. The ¹⁴C-glycocholate test in diabetic diarrhoea. *Br Med J.* 18;2(6037):673-675.
524. Scarpini E, Bianchi R, Moggio M, Sciacco M, Fiori MG, Scarlato G, 1993. Decrease of nerve Na⁺K⁺ ATPase activity in the pathogenesis of human diabetic neuropathy. *J Neurol Sci* 120:159-167.
525. Schalkwijk CG, Stehouwer CD, 2005. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 109, 143–159.
526. Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, et al, 1994. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest.* 93: 2403-2407.
527. Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC, Hendler RS, Harford WV, Fordtran JS, 1982. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus: evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med.* 30;307(27):1666-1671.
528. Schwingshandl J, Simpson JM, Donaghue K, Bonney MA, Howard NJ, Silink M, 1993. Pupillary abnormalities in type I diabetes occurring during adolescence. Comparisons with cardiovascular reflexes. *Diabetes Care.* 16(4):630-633.
529. Seissler J, Amann J, Mauch L, Haubruck H, Wolfahrt S, Bieg S, et al, 1993. Prevalence of autoantibodies to the 65- and 67-kD isoforms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 92:1394-1399.
530. Sekido H, Suzuki T, Jomori T, Takeuchi M, Yabe-Nishimura C, Yagihashi S, 2004. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. *Biochem Biophys Res Commun* 320:241–248.
531. Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, Harris ND, Shaw PJ, Witte DR, 2006. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 29(12):2664-2669.
532. Sequeira SM, Malva JO, Carvalho AP, Carvahlo CM, 2001. Presynaptic NMDA receptor activation inhibits neurotransmitter release through nitric oxide formation in rat hippocampal nerve terminals. *Brain Res Mol Brain Res* 89:111-118.

533. Sethi RK, Thomson LL, 1989. *The Electromyographer's Handbook*, 2nd edition. Little Brown & Co, UK.
534. Shakher J, Stevens MJ, 2011. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 4: 289-305.
535. Shaw JE, Gokal R, Hollis S, Boulton AJM, 1998. Does peripheral neuropathy invariably accompany nephropathy in type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 39: 55-61.
536. Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, et al, 2003. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 25:60(6):898-904.
537. Siljander HT, Simell S, Hekkala A, Lähde J, Simell T, Vähäsalo P, et al, 2009. Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA conferred disease susceptibility in the general population. *Diabetes* 58:2835-2842.
538. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al, 2005. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28(1):186-212.
539. Sima AA, 2003. C-peptide and diabetic neuropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 12: 1471-1488.
540. Sima AA, Bril V, Nathaniel V, McEwen TA, Brown MB, Lattimer SA, et al, 1988. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *N Engl J Med* 319:548-55.
541. Sima AA, Brismar T, 1985. Reversible diabetic nerve dysfunction: structural correlates to electrophysiological abnormalities. *Ann Neurol* 18:21-29.
542. Sima AA, Nathaniel V, Prashar A, Bril V, Greene DA, 1991. Endoneurial microvessels in human diabetic neuropathy: endothelial cell dysfunction and lack of treatment effect by aldose reductase inhibitor. *Diabetes* 40: 1090-1099.
543. Sima AA, Prashar A, Nathaniel V, 1993. Overt diabetic neuropathy: repair of axo-glial dysfunction and axonal atrophy by aldose reductase inhibition and its correlation to improvement in nerve conduction velocity. *Diabet Med* 10: 115-121.
544. Simsek DG, Aycan Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abalı S, et al, 2013. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 5(1):20-26.
545. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP, 1972. Neuropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 51: 191-210
546. Sivenius K, Pihlajamaki J, Partanen J, Niskanen L, Laakso M, Uusitupa M, 2004. Aldose reductase gene polymorphisms and peripheral nerve function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2021-2026.
547. Sjöberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, Eriksson S, 1998. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 243:133-140.
548. Skillman TG, Johnson EW, Hamwi GJ, Driskell HJ, 1961. Motor nerve conduction in diabetes mellitus, *Diabetes* 10: 46:88-92.

549. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, et al, 2005. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 28:1068-1076.
550. Smith SA, Dewhirst RR, 1986. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 3:38-41
551. Smith SA, Smith SE, 1983. Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 24:330-332.
552. Snieder H, Sawtell PA, Ross L, Walker J, Spector TD, Leslie RD, 2001. HbA1c levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins. *Diabetes* 50(12):2858-2863.
553. Sobel DO, Ahvazi B, Amjad F, Mitnau L, Pontzer C, 2008. Interferon-tau inhibits the development of diabetes in NOD mice. *Autoimmunity* 41(7): 543-553.
554. Solders G, Thalme B, Aguirre-Aquino M, Berg U, Persson A, 1997. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10 year follow-up study. *Acta Paediatr* 86: 361-366.
555. Somogyi P, Klausberger T, 2005. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol* 562:9-26.
556. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK, 2006. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 29:883-887.
557. Sosenko JM, Boulton AJ, Kubrusly DB, Weintraub JK, Skyler JS, 1985. The vibratory perception threshold in young diabetic patients: Associations with glycaemia and puberty. *Diabetes Care* 8:605-7.
558. Sosenko JM, Kato M, Soto R, Goldberg RB, 1990. The relation between the plasma lipoprotein pattern and the waist/hip ratio in non-diabetic individuals. *J Clin Epidemiol.* 43(11):1149-1156.
559. Sosenko JM, Kato M, Soto RA, Gadia MT, Ayyar DR, 1988. Specific assessments of warm and cool sensitivities in adult diabetic patients. *Diabetes Care* 11(6):481-483.
560. Sosenko JM, Miettinen OS, Williamson JR, Gabbay KH, 1984. Muscle capillary basement membrane thickness and long-term glycaemia in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 31:694-698.
561. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Soldà P, Maiello MR, Calciati A, et al, 1993. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes:* 42(12): 1745-1752.
562. Spallone, V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G, 1997. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulindependent and non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 34: 169-179.
563. Sprayregen S, Sniderman KW, Sos TA, Vieux U, Singer A, Veith FJ, 1980. Popliteal artery branches: percutaneous transluminal angioplasty. *AJR Am J Roentgenol.* 135(5):945-950.
564. Srinivasan S, Stevens MJ, Sheng H, Hall KE, Wiley JW, 1998. Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest* 102:1454-1462.
565. Stayoussef M, Benmansour J, Al-Irhayim AQ, Said HB, Rayana CB, Mahjoub T, et al, 2009. Autoimmune Type 1 diabetes genetic susceptibility encoded by human leukocyte antigen DRB1 and DQB1 genes in Tunisia. *Clin Vaccine Immunol* 16: 1146-1150.

566. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fialloscharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ, 2005. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 28: 296–300.
567. Steel JM, Young RJ, Lloyd GG, Clarke BF, 1987. Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: associations with painful neuropathy and other complications. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294:859-862.
568. Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, Van Huysen C, Sima AA, Greene DA, 1993. Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia* 36:608-614.
569. Strange K, Morrison R, Shrode L, Putnam R, 1993. Mechanism and regulation of swelling-activated inositol efflux in brain glial cells. *Am J Physiol* 265: C244-C256.
570. Strebellow M, Schlosser M, Ziegler B, Rjasanowski I, Ziegler M, 1999. Karlsburg type 1 diabetes risk study of a general population: frequencies and interactions of the four major type 1 diabetes-associated autoantibodies studied in 9419 schoolchildren. *Diabetologia* 42:661–670
571. Strieder TG, Tijssen JG, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga WM, 2008. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) score. *Arch Intern Med* 168:1657–1663.
572. Stokov IA, Bursa TR, Drepa OI, Zotova EV, Nosikov VV, Ametov AS, 2003. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta Diabetol.* 40 (2): S375-379.
573. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S, 2008. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des.* 14:953-961.
574. Sugimura K, Dyck PJ, 1981. Sural nerve myelin thickness and axis cylinder caliber in human diabetes. *Neurology.* 1981 31(9):1087-1091.
575. Sultan 2008. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Andrew RA, 2008. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurology*, vol Aug 1;8:29.
576. Summary 1992. Summary and recommendations. *Diabetes Care* 1992;15:suppl 3:1104-1107.
577. Sumnik Z, Cinek O, Bratanic N, Lebl J, Rozsai B, Limbert C, et al, 2006. Thyroid autoimmunity in children with coexisting type 1 diabetes mellitus and celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19: 517–522.
578. Sumnik Z, Drevinek P, Snajderova M, Kolouskova S, Sedlakova P, Pechova M, Vavrinec J, Cinek O, 2006. HLA-DQ polymorphisms modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:851–858.
579. Taïeb A, Picardo M, 2009. Clinical Practice. Vitiligo. *N Engl J Med* 360:160-169.
580. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME, 2013. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes*: 14(4):239-248.
581. Tang TS, Prior SL, Li KW, Ireland HA, Bain SC, Hurel SJ, et al, 2012. Association between the rs1050450 glutathione peroxidase-1 (C > T) gene variant and peripheral neuropathy in two independent samples of subjects with diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 22(5):417-425.
582. Tanner JM, Buckler JM, 1997. Revision and update of Tanner-Whitehouse clinical longitudinal charts for height and weight. *Eur J Pediatr.* 1997;156(3):248-249.

583. Taplin CE, Barker JM, 2008. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 41(1):11-18.
584. Terenghi G, Mann D, Kopelman PG, Anand P, 1997. TrkA and trkC expression is increased in human diabetic skin. *Neurosci Lett* 228:33–36.
585. Tesfaye S, 2009. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 3:136-143.
586. Tesfaye S, Malik R, and Ward JD, 1994. Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 37: 847-854.
587. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al, 1996. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39:1377-1384.
588. Thamotharampillai K, Chan AK, Bennetts B, Craig ME, Cusumano J, Silink M, et al, 2006. Decline in neurophysiological function after 7 years in an adolescent diabetic cohort and the role of aldose reductase gene polymorphisms. *Diabetes Care* 29:2053–2057
589. Thibault A, Forget R, Lambert J, 1994. Evaluation of cutaneous and proprioceptive sensation in children: a reliability study. *Dev Med Child Neurol*. 36(9):796-812.
590. Thomas PK, 1997. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 46:S54-57.
591. Thomas PK, Lascelles RG, 1965. Schwann-cell abnormalities in diabetic neuropathy. *Lancet* 26:1(7400):1355-1357
592. Thomas PK, Ward JD, Watkins PJ, 1982. Diabetic neuropathy. In: Keen H, Jarrett J (eds) *Complications of diabetes*. Arnold, London, pp 109–136
593. Thomas PK, Beamish NG, Small JR, King RH, Tesfaye S, Ward JD, et al, 1996. Paranodal structure in diabetic sensory polyneuropathy. *Acta Neuropathol*. 92(6):614-620.
594. Thrainsdottir S, Malik RA, Dahlin LB, Wiksell P, Eriksson KF, Rosén I, et al, 2003. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. *Diabetes* 52(10):2615-2622.
595. Tilikete C, Vighetto A, Trouillas P, Honnorat J, 2005. Anti-GAD antibodies and periodic alternating nystagmus. *Arch Neurol* 62: 1300-1303.
596. Tillakaratne N, Erlander M, Collard M, Greif KF, Tobin A, 1992. Glutamate decarboxylase in nonneural cells of rat testis and oviduct: Differential expression of GAD65 and GAD67. *J Neurochem*. 58: 618–627
597. Tilton RG, Faller AM, Burkhardt JK, Hoffman PL, Kilo C, Williamson JR, 1985. Pericyte degeneration and acellular capillaries are increased in the feet of human diabetic patients. *Diabetologia* 28: 895-900.
598. Timperley WR, Boulton AJM, Davies-Jones G, Jarrett JA, Ward JD, 1985. Small vessel disease in progressive diabetic neuropathy associated with good metabolic control. *J Clin Pathol* 38: 1030-1038.
599. Timperley WR, Preston FE, Ward JD, 1974. Cerebral intravascular coagulation in diabetic ketoacidosis. *Lancet* i: 952-956
600. Timperley WR, Ward JD, Preston FE, Duckworth T, O'Mally BC, 1976. Clinical and histological studies in diabetic neuropathy: a reassessment of vascular factors in relation to vascular coagulation. *Diabetologia* 12: 237-243.
601. Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Jeunemaitre X, et al., 1998. Gene polymorphisms of the renin–angiotensin system in relation to

- hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke. *J Hypertens.* 16: 37–44.
602. Tkac I, Bril V, 1998. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorymotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 21:1749-1752.
603. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ, 2008. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 51:846–852.
604. Tovey FI, 1985. Establishing a diabetic shoe service. *Practical Diabetes* 2: 5-8
605. Trajkovski M, Mziaut H, Schubert S, Kalaidzidis Y, Altkrüger A, Solimena M, 2008. Regulation of insulin granule turnover in pancreatic β -cells by cleaved ICA512. *J Biol Chem* 283:33719-3729
606. Tridgell DM, Spiekerman C, Wang RS, Greenbaum CJ, 2011. Interaction of onset and duration of diabetes on the percent of GAD and IA-2 antibody-positive subjects in the type 1 diabetes genetics consortium database. *Diabetes Care.* 2011 34(4):988-93.
607. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al, 2011. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diab Care* 34(5):1211-1213.
608. Trotta D, Verrotti A, Salladini C, Chiarelli F, 2004. Diabetic neuropathy in children and adolescents (Review). *Pediatric Diabetes* 5:44-57.
609. Tsai LH, Taniyama K, Tanaka C, 1987. Gamma-aminobutyric acid stimulates acid secretion from the isolated guinea pig stomach. *Am J Physiol.* 253:G601-606.
610. Tsuzuki S, Murano T, Watanabe H, Itoh Y, Miyashita Y, Shirai K, 1998. The examination of apoE phenotypes in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Rinsho Byori* 46: 829-833.
611. Tu E, Twigg SM, Semsarian C, 2010. Sudden death in type 1 diabetes: The mystery of the ‘dead in bed’ syndrome. *Int J Cardiol:* 138: 91-93.
612. Tuomi T, Zimmet PZ, Rowley MJ, Serjeantson SW, Mackay IR, 1993. Persisting antibodies to glutamic acid decarboxylase in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus are not associated with neuropathy (Letter). *Diabetologia* 36:685.
613. Uchida S, Nakanishi T, Kwon HM, 1991. Taurine behaves as an osmolyte in MDCK cells: protection by polarized, regulated transport of taurine. *J Clin Invest* 88: 656-662.
614. Uzun N, Sarikaya S, Uluduz D, Aydin A, 2005. Peripheric and automatic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 45:343-51.
615. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P, 2009. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 6:230-236.
616. Valls-Canals J, Povedano M, Montero J, Pradas J, 2002. Diabetic polyneuropathy: axonal or demyelinating? *Electromyogr Clin Neurophysiol* 42:3–6
617. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C, 2009. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: A clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine* 67, 376-387.
618. Van Deursen RW, Sanchez MM, Derr JA, Becker MB, Ulbrecht JS, Cavanagh PR, 2001. Vibration perception threshold testing in patients with diabetic neuropathy: ceiling effects and reliability. *Diabet Med.* 18(6):469-475.

619. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al, 1995. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 43:55-68.
620. Vandewalle CL, Falomi A, Svanholm S, Lernmark A, Pipeleers DG, Gorus FK, 1995. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 846-851.
621. Velloso LA, Kampe O, Hallberg A, Christmansson L, Betsholtz C, Karlsson FA, 1993. Demonstration of GAD-65 as the main immunogenic isoform of glutamate decarboxylase in type 1 diabetes and determination of autoantibodies using a radioligand produced by eukaryotic expression. *J Clin Invest* 91:2084-2090.
622. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al, 1996. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 45:926-933
623. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio PL, Morgese G, 1995. Skin diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 4: 41-43.
624. Verrotti A, Chiarelli F, Blasetti A, Morgese G, 1995. Autonomic neuropathy in diabetic children. *J Paediatr Child Health* 31: 545-548.
625. Verrotti A, Guiva T, Morgese G, Chiarelli F, 2001. New trends in the etiopathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *J Child Neurol* 16:389-394.
626. Vianello M, Keir G, Giometto B, Betterle C, Tavolato B, Thompson EJ, 2005. Antigenic differences between neurological and diabetic patients with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol* 12:294 -299.
627. Vincent AM, Brownlee M, Russell JW, 2002. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Ann NY Acad Sci* 959:368-383
628. Vinik A, 1999. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 107: 17-26
629. Vinik AI, Freeman R, Erbas T, 2003. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol*: 23(4):365-372. Review.
630. Vinik AI, Pittenger GL, Mcnitt P, Stansberry KB, 2000. Diabetic neuropathies. An overview of clinical aspects, pathogenesis and treatment. In: LE ROITH D, TAYLOR SI, OLEFSKY JM, eds. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*, 2nd edition. Philadelphia: Lipincott, Williams & Wilkins, 910-934.
631. Vinik AI, Ullal J, Parson HK, Casellini CM, 2006. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2:269-281.
632. Vinik AI, Ziegler D, 2007. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*: 115(3): 387-397. Review.
633. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB, 1992. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 15(12):1926-1975.
634. Vlassara H, 1997 Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes*. 46(2):S19-25.
635. Vlassara H, Browlee M, Cerami A, 1985. Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes* 34:553-557.
636. Von Herrath MG, Fujinami RS, Witton JL, 2003. Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nat Rev Microbiol* 1:151-157.
637. Voron'ko OE, Yakunina NIu, Stokov IA, Lavrova IN, Nosikov VV, 2005. Association of polymorphic markers of the lipid metabolism genes with diabetic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Mol Biology* 39: 206-209.(abstract)

638. Vracko R, and Benditt EP, 1970. Capillary basal lamina thickening: its relationship to endothelial cell death and replacement. *Cell Biol* 47: 281-285.
639. Vracko R, and Benditt EP, 1972. Basal lamina: scaffold for orderly cell replacement. Observations of regeneration of injured skeletal muscle fibers and capillaries. *J Cell Biol* 55: 406-419.
640. Vracko RA, 1982. A comparison of the microvascular lesions in diabetes mellitus with those in normal aging. *J Am Geriatr Soc* 30: 201-205.
641. Vrancken AF, Notermans NC, Wokke JH, Franssen H, 2008. The realistic yield of lower leg SNAP amplitudes and SRAR in the routine evaluation of chronic axonal polyneuropathies. *J Neurol* 255:1127–1135
642. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Saraheimo M, Rosengård-Bärlund M, Heikkilä O, et al. FinnDiane Study Group, 2009. Adult stature and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the FinnDiane Study and the diabetescontrol and complications trial. *Diabetes*. 58(8):1914-1920.
643. Wald A, 1995. Incontinence and anorectal dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 7(8):737-739.
644. Walikonis JE, Lennon VA, 1998. Radioimmunoassay for glutamic acid decarboxylase [GAD65] autoantibodies as a diagnostic aid for stiffman syndrome and a correlate of susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 73:1161-1166.
645. Wall MJ, 2003. Endogenous nitric oxide modulates GABAergic transmission to granule cells in adult rat cerebellum. *Eur J Neurosci* 18:869-878.
646. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD, 1992. The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabet Med*. 9(8):710-715.
647. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD, 1992. The distribution and severity of diabetic foot disease: a community study with comparison to a non-diabetic group. *Diabet Med*. 9(4):354-358.
648. Wang C, Lu J, Lu W, Yu H, Jiang L, Li M, et al, 2014. Evaluating peripheral nerve function in asymptomatic patients with type 2 diabetes or latent autoimmune diabetes of adults (LADA): results from nerve conduction studies. *J Diabetes Complications* 29(2):265-9.
649. Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL, 2012. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care* 35(3):465-470.
650. Ward JD, 1973: The polyol pathway in the neuropathy of early diabetes. In *Vascular and Neurological Changes in Early Diabetes*. Camerini-Davalos RA, Cole HS, Eds. New York, Academic, p425
651. Ward JD, Barnes CG, Fisher DJ, Jessop JD, Baker RW, 1971. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet* 27;1(7696): 428-430.
652. Warnmoltz JS, Mendell JR, O'Dorisio TM, Catland S, 1981. Evaluation of portable infusion pump on peripheral nerve function in diabetes mellitus. *Neurology* 31:129-133
653. Wawryk AM, Bates DJ, Couper JJ, 1997. Power spectral analysis of heart rate variability in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 20:1416-1421.
654. Wegener M, Börsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F, 1990. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Dig Dis*. 8(1):23-36.

655. Weintrob N, Amitay I, Lilos P, Shalitin S, Lazar L, Josefberg Z, 2007. Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *J Diab Complic* 21:13-19.
656. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Said HB, Rayana CB, Mahjoub T, et al, 2007. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human Type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104: 17040-17045.
657. Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ, Frisch LM, Yu L, Eisenbarth GS, et al, 2010. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(10):4712-4719.
658. Westin L, Lilja B, Sundkvist G, 1986. Oesophagus scintigraphy in patients with diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 21(10):1200-1204.
659. White NH, Waltman SR, Krupin T, Sandiago JV, 1981. Reversal of neuropathic and gastrointestinal complications related to diabetes mellitus in adolescents with improved metabolic control. *J Paediatr* 99:41-45.
660. Wilbourn AJ, 1999. Diabetic entrapment and compression neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Diabetic neuropathy*, 2nd edition. Toronto: W.B. Saunders, 481-508.
661. Williams E, Timperley WR, Ward JD, and Duckworth T, 1980. Electron microscopical studies of vessels on diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Pathol* 33: 472-470.
662. Williamson JR, Chang K, Rowold E, Marvel J, Tominson M, Kilo C, 1985. Diabetes-induced increases in vascular permeability are prevented by castration and by sorbinil (abstract). *Diabetes* 34 (1):108A.
663. Wilmot-Roussel H, Lévy DJ, Carette C, Caillat-Zucman S, Boitard C, Timsit J, et al, 2013. Factors associated with the presence of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibodies in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 39(3):244-249.
664. Wilson JL, Sokol DK, Smith LH, Snook RJ, Waguespack SG, Kincaid JC, 2003. Acute painful neuropathy (insulin neuritis) in a boy following rapid glycemic control for type 1 diabetes mellitus. *J Child Neurol*. 18(5):365-367.
665. Winegrad AI: Banting lecture 1986: Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes? *Diabetes* 36:396-406.
666. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1:Diagnosis and Classification. WHO/NCD/NCS/99.2. 1999. Geneva, World Health Organization.
667. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S, 2009. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clinical Journal of Pain* 25(5):376-385.
668. Yagihashi S, 1990. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Peripheral Nerve* 1: 4349
669. Yagihashi S, 1995. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev*. 11:193-225.
670. Yamada A, Ishimaru N, Arakaki R, Katunuma N, Hayashi Y, 2010. Cathepsin L inhibition prevents murine autoimmune diabetes via suppression of CD8(+) T cell activity. *PloS One* 5(9): e 12894. Doi.1371/journal.pone.0012894.
671. Yarnitsky D, Sprecher E, 1994. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 125:39-45.

672. Yasuda H, Dyck PJ, 1987. Abnormalities of endoneurial microvessels and sural nerve pathology in diabetic neuropathy. *Neurology* 37(1):20-28.
673. Yerneni KK, Bai W, Khan BV, Medford RM, Natarajan R, 1999. Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 48(4):855-864.
674. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL, 1979. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 300: 1173-1179.
675. Young MJ, Boulton AJM, McLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH, 1993. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. *Diabetologia* 36:150-156.
676. Young MJ, Every N, Boulton AJ, 1993. A comparison of the neurothesiometer and biothesiometer for measuring vibration perception in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 20(2):129-131.
677. Young RJ, Macintyre CC, Martyn CN, Prescott RJ, Ewing DJ, Smith AF, et al, 1986. Progression of subclinical polyneuropathy in young patients with type 1 (insulin-dependent diabetes: associations with glycaemic control and microangiopathy (microvascular complications). *Diabetologia* 29:156-161.
678. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF, 1983. Nerve function and metabolic control in teenage diabetics. *Diabetes* 32:142-147.
679. Yu L, Brewer KW, Gates S, Wang T, Babu S, Goulieb PA, et al, 1999. DRB1 04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 328-335.
680. Yu L, Eisenbarth GS, 2007. Type 1 diabetes: molecular, cellular and clinical immunology. *Humoral Autoimmunity*. Online edition, 2 February 2007.
681. Yu L, Robles DT, Abiru N, Kaur P, Rewers M, Kelemen K, et al 2000. Early expression of antiinsulin autoantibodies of humans and the NOD mouse: evidence for early determination of subsequent diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:1701-1706.
682. Zamrazil V, Pohunkova D, Vavrejnova V, Nemecek J, Vana S, 1989. Prevalence of thyroid diseases in two samples of Czech population. A preliminary study. *Endocrinol Exp.* 23:97-104.
683. Zanone MM, Burchio S, Quadri R, Pietropaolo M, Sacchetti C, Rabbone I, et al, 1998. Autonomic function and autoantibodies to autonomic nervous structures, glutamic acid decarboxylase and islet tyrosine phosphatase in adolescent patients with IDDM. *J Neuroimmunol.* 87:1-10.
684. Zanone MM, Favaro E, Catalfamo E, Quadri R, Sacchetti C, Cerutti F, et al, 2003. Autonomic function and autoantibodies to autonomic nervous tissues at follow-up in a cohort of young patients with type 1 diabetes. Effects of serum from diabetic patients on human adrenergic cells. *J Neuroimmunol.* 139:66-75.
685. Zanone MM, Peakman M, Purewal T, Watkins PJ, Vergani D, 1993. Autoantibodies to nervous tissue structures are associated with autonomic neuropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36:564-569.
686. Zanone MM, Petersen JS, Peakman M, Mathias CJ, Watkins PJ, Dyrberg T, Vergani D. High prevalence of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in long-standing IDDM is not a marker of symptomatic autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1994;43:1146-1151.
687. Zanone MM, Catalfamo E, Pietropaolo SL, Rabbone I, Sacchetti C, Cerutti F, et al, 2003. Glutamic acid decarboxylase and ICA512/IA-2 autoantibodies as disease markers and relationship to residual beta-cell function and glycemic control in young type 1 diabetic patients. *Metabolism.* 52(1):25-29.

688. Zhang H, Zhou C, Wu L, Ni F, Zhu J, Jin T, 2013. Are onconeural antibodies a clinical phenomenology in paraneoplastic limbic encephalitis? *Mediators Inflamm.*;2013:172986. doi: 10.1155/2013/172986. Epub 2013 Jul 25.
689. Zhang L, Eisenbarth GS, 2011. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 3(1):48-57.
690. Zhang XM, Wang HY, Luo YY, Ji LN, 2009. HLA-DQ, DR allele polymorphism of Type 1 diabetes in the Chinese population: a meta-analysis. *Chin Med J.* 122: 980-986.
691. Zhou Z, Hoke A, Cornblath DR, Griffin JW, Polydefkis M, 2005. APOE epsilon4 is not a susceptibility gene in idiopathic or diabetic sensory neuropathy. *Neurology* 64: 139-41.
692. Ziegler 1991. Ziegler D, Mayer P, Mühlen H, Gries FA: The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34:822-829.
693. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E, 1999. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with Type 1 diabetes. The 2-year analysis of the German BabyDIAB study. *Diabetes* 48: 460-468.
694. Ziegler AG, Herskowitz RD, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS, 1990. Predicting type I diabetes. *Diabetes Care.* 13(7):762-765.
695. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M, Hummel M, Mollenhauer U, et al, 1993. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 36(5):402-408.
696. Ziegler AG, Vardi P, Gross DJ, Bonner-Weir S, Villa-Komaroff L, Halban PA, et al, 1989. Production of insulin antibodies by mice rejecting insulin transfected cells. *J Autoimmun.* 2(3):219-227.
697. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al, 2006. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* 29:2365-2370.
698. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F, 1992. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: the epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 6: 49-57.
699. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al, 1999. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Diabetes Care* 22:1296-1301.
700. Ziegler D, Mayer P, Gries FA, 1988. Evaluation of thermal, pain and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type 1 diabetic patients. *J Neurol Psychiatr* 51:1420-1424.
701. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA, 2004. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 21:114-121.
702. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al, 2007. Effect of 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes* 56 (suppl 1): A2.
703. Ziegler D, Siekierka-Kleiser E, Meyer B, Schweers M, 2005. Validation of a novel screening device (NeuroQuick) for quantitative assessment of small nerve fiber dysfunction as an early feature of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 28(5):1169-1174.

704. Zinman LH, Bril V, Perkins BA, 2004. Cooling detection thresholds in the assessment of diabetic sensory polyneuropathy: comparison of CASE IV and Medoc instruments. *Diabetes Care* 27(7):1674-1679
705. Zivotofsky AZ, Siman-Tov T, Gadoth N, Gordon CR, 2006. A rare saccade velocity profile in stiff-person syndrome with cerebellar degeneration. *Brain Res* 1093: 135-40.
706. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, et al, 2003. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece. *Thyroid* 13:485-489
707. Zotova EV, Chistiakov DA, Savost'ianov KV, Bursa TR, Galeev IV, Stokov IA, et al, 2003. Association of the SOD2 Ala(-9)Val and SOD3 Arg213Gly polymorphisms with diabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type 1. *Mol Biol (Mosk)* 37:404-408.
708. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al, 2003. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 21;299(5610):1240-1243.
709. Βασιλόπουλος Δ, 2003. Επιλεκτικές ανατομικές υπομνήσεις. Από: Βασιλόπουλος Δ:Νευρολογία. Επιτομή Θεωρίας και πράξης. Ιατρ.Εκδ: Π.Χ.Πασχαλίδης, Αθήνα 2003:63
710. Γρηγοράς 2002. Γρηγοράς Γ. Νευρικό σύστημα. Από: Γρηγοράς Γ (επιστ. Εκδ): Επιτομή Παθολογικής Φυσιολογίας. Εκδ ΖΗΤΑ, Αθήνα 2002: 436-465
711. Μπενρουμπή ΜΔ. Διαβητικές επιπλοκές του γαστρεντερικού συστήματος. Από: Μυγδάλης ΗΝ (επιστ.εκδ): Στρατηγικές στη διερεύνηση και αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. Εκδ ΖΗΤΑ, Αθήνα 2000: 109-118.
712. Μυγδάλης 1987. Μυγδάλης ΗΝ, Watkins PJ. Η φυσική εξέλιξη της νευροπαθητικής αρθροπάθειας (άρθρωση Charcot) στο σακχαρώδη διαβήτη. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1987: 4: 208-210
713. Μυγδάλης 1997. Μυγδάλης ΗΝ, Βαρβαρίγος Ν, Κερκουλάς Ε, Ταραβήρα Α. Νευροπαθητική αρθροπάθεια (άρθρωση Charcot) στο σακχαρώδη διαβήτη. *Ελλ.Ρευματολογία* 1997:8:279-282.
714. Μυγδάλης 2002. Μυγδάλης ΗΝ. Νευροπαθητικής αρθροπάθειας ή άρθρωση Charcot. Από: Μυγδάλης ΗΝ (επιστ.εκδ.): Το Διαβητικό Πόδι. Εκδ ΖΗΤΑ, Αθήνα 2002: 163-182
715. Μυγδάλης 2008. Διαβητική Νευροπάθεια. Εκδ. ΖΗΤΑ, Αθήνα
716. Τεντολούρης Ν, Λινού Α, Σταμπουλής Ε, Παπαγεωργίου Κ, Κατσιλάμπρος Ν, 1999. Συμπτωματική περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια στα διαβητικά άτομα. *Ιατρική*: 75: 218-224.
717. Φιλιππίδης 2004. Φιλιππίδης ΦΠ. Παθογενετικοί μηχανισμοί νευροπάθειας: οδός πολυόλης, οξειδωτική καταπόνηση. Από: Μυγδάλης ΗΝ (επιστ. Εκδ.): Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη 2004. Εκδ ΖΗΤΑ, Αθήνα 2004: 73-84

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

I) ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (ΑΣΘΕΝΕΙΣ)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:.....ΚΩΔΙΚΟΣ:.....
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:.....
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:.....ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ:.....
ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ:..... (ΕΤΗ) ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ:..... (ΕΤΗ)
ΤΗΛΕΦΩΝΟ:.....ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:.....

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Νευροπάθεια/νευρολογικές νόσοι (μη διαβητικής αιτιολογίας): Ναι/Όχι

Εαν ναι δώστε περαιτέρω πληροφορίες (ποιός, ηλικία διάγνωσης, αιτιολογία)

.....

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (εκτός ΣΔ 1): Ναι/Όχι

Εαν ναι δώστε περαιτέρω πληροφορίες (ποιό, ηλικία διάγνωσης, αγωγή)

.....

ΠΡΟΦΑΤΟΣ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ/ΕΠΕΜΒΣΗ ΣΕ ΑΚΡΟ: Ναι/Όχι

ΟΞΕΙΑ ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΝΟΣΟΣ: Ναι/Όχι

ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΣΥΝΗΘΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ:.....IU (.....IU/kg)

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ:

Εαν ναι δώστε περαιτέρω πληροφορίες.....

ΣΥΝΟΔΟΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ: Ναι/Όχι

Εαν ναι δώστε περαιτέρω πληροφορίες (ποιό, ηλικία διάγνωσης, αγωγή)

.....

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Υ.Σ:.....(cm), Β.Σ:.....(kg), BMI (kg/m²):.....

Υ.Σ SDS:....., BMI SDS:.....

Α.Π.:.....(mmHg)

Στάδιο ενήβωσης:.....(Tanner)

Μυϊκός τόνος/ισχύς:.....

Αντανακλαστικά:.....

Λοιπά ευρήματα:.....

ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΑΔ (V)

ΔΕΙΚΤΗΣ

ΔΕ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

ΑΡ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

μέσος όρος ΔΕΙΚΤΗ:.....

ΑΝΤΙΧΕΙΡΑΣ

ΔΕ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

ΑΡ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

μέσος όρος ΑΝΤΙΧΕΙΡΑΣ:.....

ΜΕΓΑΛΟ ΔΑΚΤΥΛΟ ΠΟΔΙΟΥ

ΔΕ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

ΑΡ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

μέσος όρος ΜΕΓΑΛΟΥ ΔΑΚΤΥΛΟΥ ΠΟΔΙΟΥ:.....

ΕΞΩ ΣΦΥΡΟ

ΔΕ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

ΑΡ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

μέσος όρος ΕΞΩ ΣΦΥΡΟΥ:.....

HNF

| | | |
|----------------------|-----------------------------|--|
| | | |
| | Περωνιαίο νεύρο | |
| Αισθητικό κλάδος | ΛX (msec) | |
| | CNAP (μV) | |
| | ATA (m/sec) | |
| Κινητικός κλάδος | TΛX (msec) | |
| | CMAP (mV) | |
| | KTA (m/sec) | |
| | Γαστροκνημιαίο νεύρο | |
| | ΛX (msec) | |
| | CNAP (μV) | |
| | ATA (m/sec) | |
| | Μέσο νεύρο | |
| Αισθητικός κλάδος | ΛX (msec) | |
| | CNAP (μV) | |
| | ATA (m/sec) | |
| Κινητικός κλάδος | TΛX (msec) | |
| | CMAP (mV) | |
| | KTA (m/sec) | |

ΒΥΘΟΣΚΟΠΗΣΗ:**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

HbA1c μετρήσεις τελευταίου έτους:.....
παρούσα HbA1c:.....μέση τιμή

HbA1c:.....

GADA:.....IU/ml +/-

IA-2A:.....IU/ml +/-

Μικρολευκωματίνη ούρων 24ώρου:.....mg/dl/24h

Επί μικρολευκωματινουρίας: μικρολευκωματίνη ούρων 12ώρου
(ημέρας) :.....mg/dl

μικρολευκωματίνη ούρων 12ώρου (νύκτας):.....mg/dl

Επί θετικής ολονύκτιας συλλογής: μικρολευκωματίνη ούρων 24ώρου
(2^η):...mg/dl/24h, μικρολευκωματίνη ούρων 24ώρου(3^η) :...mg/dl/24h

Υπαρξη επίμονης μικρολευκωματινουρίας: Ναι./Όχι

II) ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (ΜΑΡΤΥΡΕΣ)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:.....ΚΩΔΙΚΟΣ:.....

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:.....

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:.....

ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ:..... (ΕΤΗ)

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:.....ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:.....

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Νευροπάθεια/νευρολογικές νόσοι (μη διαβητικής αιτιολογίας): Ναι/Όχι

Εαν ναι δώστε περαιτέρω πληροφορίες (ποιός, ηλικία διάγνωσης, αιτιολογία)

.....

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Χρόνια νοσήματα: Ναι/Όχι

Εαν ναι δώστε περαιτέρω πληροφορίες (ποιό, ηλικία διάγνωσης, αγωγή)

.....

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ:

Εαν ναι δώστε περαιτέρω πληροφορίες.....

ΠΡΟΦΑΤΟΣ ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ/ΕΠΕΜΒΣΗ ΣΕ ΑΚΡΟ: Ναι/Όχι

ΟΞΕΙΑ ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΝΟΣΟΣ: Ναι/Όχι

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Υ.Σ:.....(cm), Β.Σ:.....(kg), BMI (kg/m²):.....

Υ.Σ SDS:....., BMI SDS:.....

Α.Π.:.....(mmHg)

Στάδιο ενήβωσης:.....(Tanner)

Μυϊκός τόνος/ισχύς:.....

Αντανακλαστικά:.....

Λοιπά ευρήματα:.....

ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΑΔ (V)

ΔΕΙΚΤΗΣ

ΔΕ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

ΑΡ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

μέσος όρος ΔΕΙΚΤΗ:.....

ΑΝΤΙΧΕΙΡΑΣ

ΔΕ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

ΑΡ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

μέσος όρος ΑΝΤΙΧΕΙΡΑΣ:.....

ΜΕΓΑΛΟ ΔΑΚΤΥΛΟ ΠΟΔΙΟΥ

ΔΕ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

ΑΡ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

μέσος όρος ΜΕΓΑΛΟΥ ΔΑΚΤΥΛΟΥ ΠΟΔΙΟΥ:.....

ΕΞΩ ΣΦΥΡΟ

ΔΕ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

ΑΡ: (1^η).....(2^η).....(3^η).....

μέσος όρος ΕΞΩ ΣΦΥΡΟΥ:.....

III) ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΠΡΟΣ ΓΟΝΕΙΣ/ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Καλείστε να διαβάσετε το παρακάτω έντυπο για να διασφαλιστεί ότι έχετε ενημερωθεί για τη φύση της συγκεκριμένης κλινικοεργαστηριακής μελέτης και για τον τρόπο συμμετοχής σας σε αυτή, εφόσον δώσετε τη συγκατάθεσή σας.

Κρίνεται σκόπιμη η ενημέρωσή σας ώστε να κατανοήσετε τη φύση, τα οφέλη αλλά και τους πιθανούς κινδύνους από τη συμμετοχή σας. Στη συνέχεια θα μπορείτε ελεύθερα και έχοντας επίγνωση όλων των ανωτέρω να αποφασίσετε εάν θα συμμετάσχετε ή όχι. Υπογράφοντας το αντίστοιχο έντυπο παρέχετε τη συγκατάθεσή σας για τη συμμετοχή σας στην εν λόγω μελέτη.

ΓΙΑΤΙ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΑΥΤΗ Η ΜΕΛΕΤΗ

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί μία από τις κύριες επιπλοκές του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, η οποία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη μακρά διάρκεια νόσου και τον καό γλυκαιμικό έλεγχο. Ως εκ τούτου, τα συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας εμφανίζονται συχνότερα σε ενήλικες. Είναι όμως πιθανό οι διαταραχές της λειτουργικότητας των νεύρων να εκδηλώνονται πρώιμα, σε παιδική ή εφηβική ηλικία. Ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να ανιχνεύσει έγκαιρα αυτές τις βλάβες και να τις συσχετίσει με παράγοντες που ενδεχομένως τις προκαλούν ή τις συνοδεύουν.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα σας ζητηθεί να δώσετε πληροφορίες σχετικά με την προγενέστερη αλλά και την τωρινή κατάσταση της υγείας σας καθώς και το φαρμακευτικό και οικογενειακό σας ιστορικό. Θα γίνει επίσης εκτίμηση της αίσθησης των δονήσεων στα άνω και κάτω άκρα με το μηχάνημα biothesiometer.

Όσον αφορά τα παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, θα γίνει αιμοληψία για τη μέτρηση αντιπαγκρεατικών αυτοαντισωμάτων (GADA και IA-2A). Εξειδικευμένη νευρολόγος θα καταγράψει με ηλεκτρονευρογράφο τις ταχύτητες αγωγής των κινητικών και αισθητικών νεύρων των άνω και κάτω άκρων. Πρόκειται για τελείς ακίνδυνες και ανώδυνες μετρήσεις, οι οποίες δεν προκαλούν επιβάρυνση της υγείας του εξεταζόμενου.

Τονίζεται ότι η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική και θα είστε σε θέση να τη διακόψετε οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμείτε. Η απόφασή σας να αποσυρθείτε από τη μελέτη δε θα επηρεάσει την ιατρική σας φροντίδα. Εάν αποφασίσετε να διακόψετε τη συμμετοχή σας στη μελέτη, σας ενθαρρύνουμε να συζητήσετε την απόφασή σας με την ιατρό σας.

ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ

Εκτός και αν απαιτείται από το νόμο, μόνο η ιατρός σας, οι συμμετέχοντες στη μελέτη, και η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας μπορούν να έχουν πρόσβαση στα εμπιστευτικά στοιχεία όπου η ταυτότητά σας αναγράφεται ονομαστικώς. Όλοι οι αντιπρόσωποι αυτών των ομάδων συμμορφώνονται με αυστηρούς κανόνες εμπιστευτικότητας.

Τα αποτελέσματα και άλλες πληροφορίες από αυτή τη μελέτη μπορούν να υποβληθούν σε κρατικές υπηρεσίες ή να δημοσιοποιηθούν. Σε οποιοδήποτε αναφορές παρόμοιου είδους αναφέρονται οι ασθενείς μόνο με έναν ανώνυμο αριθμό. Καμία πληροφορία που να αποκαλύπτει την ταυτότητά σας δε θα εμφανίζεται σε οποιοδήποτε αναφορές ή δημοσιεύσεις που προκύπτουν από τη μελέτη αυτή.

ΠΟΙΟΙ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόκειται για εξετάσεις μη επεμβατικές, ανώδυνες και απόλυτα ασφαλείς. Σε καμία περίπτωση δε θα πραγματοποιηθεί κανένας χειρισμός που θα οδηγήσει στη δυσφορία ή την επιβέρυνση της υγείας του παιδιού σας.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΟΦΕΛΗ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Οι μετρήσεις που θα γίνουν θα αποτελέσουν τη βάση για την περαιτέρω παρακολούθηση της πειφερικής αισθητικότητας σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη για την ενδεχόμενη ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας.

IV) ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟ ΕΝΤΥΠΟ ΕΓΓΡΑΦΗΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ

Αριθμός πρωτοκόλλου:

Ημερομηνία:

Τίτλος πρωτοκόλλου: **ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ
ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΣΑΚΧΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

Κωδικός ασθενούς στη μελέτη:

ΕΠΩΝΥΜΟ:

ΟΝΟΜΑ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

1. Η ιατρός.....είχε μαζί μου μία ενημερωτική συζήτηση γύρω από την προαναφερόμενη μελέτη. Είχα επίσης την ευκαιρία να διαβάσω το ενημερωτικό δελτίο και να θέσω σχετικές ερωτήσεις.
2. Συμφωνώ να γίνουν οι μετρήσεις του ουδού αισθητικότητας των δονήσεων. Επιπλέον οι μετρήσεις με τον ηλεκτρονευρογράφο και αιμοληψία για τη μέτρηση αντιπαγκρεατικών αυτοαντισωμάτων GADA και IA-2A (μόνο για τους ασθενείς). Η συγκατάθεσή μου προϋποθέτει ότι δε θα έχω/έχει το παιδί μου καμία αρνητική συνέπεια από τις παραπάνω μετρήσεις.
3. Δηλώνω ότι κατανόησα τις προφορικές και γραπτές εξηγήσεις οι οποίες μου δόθηκαν για τη μελέτη. Οποιαδήποτε στιγμή μπορώ να θέσω ερωτήματα που αφορούν τη μελέτη αυτή.
- 4.

Αθήνα,

.....

.....

(υπογραφή κηδεμόνα/ασθενούς)

(υπογραφή ιατρού)

V) ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

A. Ατομικά στοιχεία

Όνοματεπώνυμο: Μαρία Λουράκη

Ημερομηνία γέννησης: 8 Δεκεμβρίου 1983

Τόπος γέννησης: Αθήνα

Υπηκοότητα: Ελληνική

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμη, μητέρα δύο παιδιών

Διεύθυνση: Φορμίωνος 10, Παιανία

Τηλέφωνο: 2106641059, 6944147129

B. Εκπαίδευση

1995-1998: 2^ο Γυμνάσιο Παιανίας (βαθμός απολύσεως: 19^{11/13})

1998-2001: Δημοσθένειο Λύκειο Παιανίας (βαθμός απολύσεως: 19,8)

2001-2007: Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (βαθμός πτυχίου: 8,31, «Λίαν Καλώς»)

Γ. Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά: Άριστη γνώση [Πτυχίο Certificate of Proficiency (βαθμός: B)]

Γερμανικά: Πολύ καλή γνώση [Πτυχίο Zertifikat (βαθμός: sehr gut)]

Δ. Κλινική- Ερευνητική Εμπειρία

1/12/2007-30/5/2009: Εξωτερική συνεργάτης στο Ενδοκρινολογικό Τμήμα του Γ.Ν. Παίδων «Π.&Α. Κυριακού»

2008-2011: Εξωτερική συνεργάτης στο Διαβητολογικό Ιατρείο της Β΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής, Γ.Ν. Παίδων «Π.&Α. Κυριακού»

2008- : Υποψήφια Διδάκτορας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (τίτλος υποψήφιας διατριβής: Περιφερική νευροπάθεια σε παιδιά και εφήβους με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη)

Ιούνιος 2009-Νοέμβριος 2010: Υπηρεσία υπαίθρου στο νομό Λακωνίας, ανήκουσα στην 6^η Υ.Πε. Πελοποννήσου- Γ.Ν. Σπάρτης

Ιούλιος 2011-Οκτώβριος 2013: Ειδικότητα Παιδιατρικής στο Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Μάρτιος 2014- : Ειδικότητα Παιδιατρικής στο Γ.Ν. Παίδων «Π.&Α. Κυριακού»

Ε. Συμμετοχή σε συνέδρια-ειδικά σεμινάρια:

9-11/11/2012: APLS (Advance Pediatric Life Support) in Greece-Completion Certificate

Ιούλιος 2013: Σεμινάριο Εισαγωγής στη Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία (CLEO: Collaborative Center for Clinical Epidemiology and Outcomes Research-Κέντρο Κλινικής Επιδημιολογίας και Έκβασης Νοσημάτων Α και Β Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών) (ώρες παρακολούθησης: 24)

26/09/2015: NLS (Neonatal Life Support)- Completion Certificate

Παρακολούθηση συνεδρίων σε ελληνικό και ευρωπαϊκό χώρο: >180 μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης

ΣΤ. Επιστημονικές εργασίες

I. Ανακοινώσεις ελληνικά και διεθνή συνέδρια:

1. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 46^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στην Κέρκυρα (14-16 Ιουνίου 2008): «Καθυστερημένη διάγνωση ασθενούς με βαρύ πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό». Βασίλειος Πέτρου, Νικόλαος Βάλβης, Θωμάς Γεωργούλας, Δημήτριος Ιωαννίδης, Ελένη Παπαστάθη, Μαρία Λουράκη, Ασπασία Φωτεινού, Αστερούλα Καϊμάρα- Παπαθανασίου.
2. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 47^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στα Χανιά (6-8 Ιουνίου 2009): «Η επίπτωση παθολογικής περιφερικής αισθητικότητας σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1)». Μαρία Λουράκη, Κυριακή Καραβανάκη, Μαρίνα Κατσαλούλη, Εμμανουήλ Τσουβαλάς, Παρασκευή Καρανίκα, Αστερούλα Παπαθανασίου, Χριστίνα Καραγιάννη
3. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 47^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στα Χανιά (6-8 Ιουνίου 2009): «Αγόρι με χαμηλό ανάστημα οφειλόμενο σε σπάνια χρωμοσωμική ανωμαλία: 45XO, SRY+». Μαρία Δολιανίτη, Ελένη Φρυσίρα, Μαρία Λουράκη, Ελένη Παπαστάθη, Θωμάς Γεωργούλας, Κωνσταντίνος Ανυφαντάκης, Βασίλειος Πέτρου, Ασπασία Φωτεινού, Αστερούλα Καϊμάρα- Παπαθανασίου.
4. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 47^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στα Χανιά (6-8 Ιουνίου 2009): «Πρώτη περιγραφή περίπτωσης παραγαγγλιώματος τύπου 4 (PGL 4) οφειλόμενου σε μετάλλαξη του συμπλέγματος SDHB σε παιδί». Μαρία Δολιανίτη, Ελένη Γεωργούλη, Μαρία Λουράκη, Ελένη Παπαστάθη, Θωμάς Γεωργούλας, Βασίλειος Πέτρου, Ασπασία Φωτεινού, Αστερούλα Καϊμάρα- Παπαθανασίου.
5. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 47^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στα Χανιά (6-8 Ιουνίου 2009): «Συμπτωματολογία άποιου διαβήτου σε παιδί οφειλόμενη

- σε πρωτογενή πολυδιψία». Μ.Δολιανίτη, Λ. Δημητρίου, Α. Γαρούφη, Μ.Λουράκη, Θ. Γεωργούλας Κ. Ανυφαντάκης, Β. Πέτρου, Α. Φωτεινού, Α. Καϊμάρα- Παπαθανασίου.
6. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 36^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού 2009): «Εκδήλωση πρωτογενούς πολυδιψίας σε παιδί με συμπτωματολογία άποιοι διαβήτου». Μαρία Δολιανίτη, Λίζα Δημητρίου, Ιωάννα Λογοθέτη, Αναστασία Γαρούφη, Μαρία Λουράκη, Θωμάς Γεωργούλας Βασίλειος Πέτρου, Ασπασία Φωτεινού, Ασταρούλα Καϊμάρα- Παπαθανασίου.
 7. Ελεύθερη Ανακοίνωση στο 36^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού στην Αλεξανδρούπολη (8-11 Απριλίου 2009): «Παραγαγγλίωμα τύπου 4 (PGL 4) οφειλόμενο σε μετάλλαξη του συμπλέγματος SDHB: περιγραφή πρώτης περίπτωσης σε παιδί». Μαρία Δολιανίτη, Ελένη Γεωργούλη, Μαρία Λουράκη, Ελένη Παπαστάθη, Θωμάς Γεωργούλας, Κωνσταντίνος Ανυφαντάκης, Ασπασία Φωτεινού, Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου.
 8. Ελεύθερη Ανακοίνωση στο 36^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού στην Αλεξανδρούπολη (8-11 Απριλίου 2009):«Μελέτη του Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) σε παχύσαρκα παιδιά». Μαρία Δολιανίτη, Βασίλειος Πέτρου , Θωμάς Γεωργούλας, Ελένη Παπαστάθη, Ελένη Μαμέλη, Μαρία Λουράκη, Αναστάσιος Χατζής, Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου.
 9. Ελεύθερη Ανακοίνωση στο 36^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού στην Αλεξανδρούπολη (8-11 Απριλίου 2009): «Χαμηλό ανάστημα άρρενος ασθενούς οφειλόμενο σε σπάνια χρωμοσωμική ανωμαλία: 45 ΧΟ, SRY +». Μαρία Δολιανίτη, Έλενα Φρυσίρα, Μαρία Λουράκη, Ελένη Παπαστάθη, Θωμάς Γεωργούλας, Κωνσταντίνος Ανυφαντάκης, Ασπασία Φωτεινού, Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου.
 10. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 35^η ετήσια συνάντηση του ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) στη Σλοβενία (Lubljana, 2-5 Σεπτεμβρίου, 2009). “The prevalence of peripheral sensation abnormalities in children and adolescents with type 1 diabetes”. Maria Louraki, Kyriaki Karavanaki, Marina Katsalouli, Emmanouil Tsouvalas, Paraskevi Karanika, Asteroula Papathanasiou, Christina Karayianni.
 11. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 8^η ετήσια συνάντηση του LWPES/ESPE στις Η.Π.Α. (Νέα Υόρκη, 9-12 Σεπτεμβρίου 2009) “Paraganglioma type 4 (PGL 4) caused by a mutation in the SDHB complex: first description of a case in a child”. Eleni Georgouli, Maria Dolianiti, Maria Louraki, Eleni Papastathi, Eleni Kousta, Konstantinos Stefanidis, Vasileios Petrou, Asteroula Papathanasiou.
 12. Ελεύθερη Ανακοίνωση στο 4^{8ο} Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στη Μύκονο (22-24 Μαΐου 2010): «Καρκίνος θυρεοειδούς στην παιδική ηλικία». Μαρία Δολιανίτη, Δέσποινα Μπουχούτσου, Αθανασία Τερτίπη, Κωνσταντίνος Ανυφαντάκης, Γεωργία Ντάλη, Αφροδίτη Κιτσιπούλου, Βασίλειος Πέτρου, Μαρία Λουράκη, Μαρίνα Βακάκη, Ελένη Βασιλάτου-Κοσμίδη, Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου.

13. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 48^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στη Μύκονο (22-24 Μαΐου 2010): «Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και συσχέτιση με δείκτες επιπλοκών ΣΔ1». Μαρίνα Κατσαλούλη, Μαρία Λουράκη, Χριστίνα Καραγιάννη, Εμμανουήλ Τσουβαλάς, Κωνσταντίνος Ανυφαντάκης, Νικολίτσα Καφάση, Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου, Κυριακή Καραβανάκη.
14. Αναρτημένη ανακοίνωση στην 3^η Συνεδρία της European Academy of Paediatric Societies (EAPS) στην Κοπενχάγη της Δανίας (23-26 Οκτωβρίου 2010): “Epidemiological characteristics of children and adolescents with autoimmune thyroid disease”. Asteroula Papathanasiou, Eleni Kousta, Konstantinos Anyantakis, Maria Dolianiti, Marina Vakaki, Liza Lekka, Maria Louraki, Christos Kallergis, Aspasia Fotinou.
15. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 50^η ετήσια συνάντηση του ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) στην Τσεχία (Πράγα, 22-25 Σεπτεμβρίου 2010): “Increased prevalence of impaired nerve conduction abnormalities in children and adolescents with Type 1 Diabetes (T1DM)”. Marina Katsalouli, Maria Louraki, Christina Karayanni, Emmanouil Tsouvalas, Konstantinos Anyfantakis, Nikolitsa Kafassi, Asteroula Papathanasiou, Kyriaki Karavanaki.
16. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 4^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο στην Πύλο Μεσσηνίας (10-12 Ιουνίου 2011): «Επίπτωση παθολογικών δεικτών περιφερικής και αυτόνομης νευροπάθειας σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της». Μαρία Λουράκη, Μαρίνα Κατσαλούλη, Χριστίνα Κανακά-Gantenbein, Δήμητρα Καλλινίκου, Κωνσταντίνος Ανυφαντάκης, Νικολίτσα Καφάση, Εμμανουήλ Τσουβαλάς, Αστερούλα Καϊμάρα-Παπαθανασίου, Κυριακή Καραβανάκη.
17. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 50^η ετήσια συνάντηση του ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) στη Γλασκώβη της Μεγάλης Βρετανίας (25-28 Σεπτεμβρίου 2011): “Prevalence of impaired indices of peripheral and autonomic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes (T1DM)”. Maria Louraki, Marina Katsalouli, Christina Kanaka-Gantenbein, Dimitra Kallinikou, Konstantinos Anyfantakis, Nikolitsa Kafassi, Emmanouil Tsouvalas, Asteroula Papathanasiou, Kyriaki Karavanaki.
18. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 50^η ετήσια συνάντηση του ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) στη Γλασκώβη της Μεγάλης Βρετανίας (25-28 Σεπτεμβρίου 2011): Gastric autoimmunity in children and adolescents with T1DM: follow-up after 3 years. Kyriaki Karavanaki, Kostantinos Kakleas, Ilias Haramaras, Eleni Critselis, Kostantinos Anyfantakis, Maria Louraki, Christina Karayianni, Aspasia Fotinou, Asteroula Papathanasiou, Maria Kostaki.
19. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 50^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο (Ιωάννινα, 1-3 Ιουνίου 2012): «Η επαναληψιμότητα της μέτρησης του ουδού αισθητικότητας των δονήσεων (ΟΑΔ) σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και οι σχετιζόμενες παράμετροι. Μαρία Λουράκη, Χαράλαμπος Τσεντίδης, Μαρίνα Κατσαλούλη, Χριστίνα Κανακά-Gantenbein,

Κωνσταντίνος Ανυφαντάκης, Νικολίτσα Καφάση, Αστερούλα Παπαθανασίου, Κυριακή Καραβανάκη.

20. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 51^η ετήσια συνάντηση του ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) στη Λειψία της Γερμανίας (20-23 Σεπτεμβρίου 2012). “Reproducibility of vibration sensation threshold (VST) values in children and adolescents with type 1 diabetes (T1DM) and associated factors”. Maria Louraki , Charalampos Tsentidis, Marina Katsalouli, Christina Kanaka-Gantenbein, Nikolitsa Kafassi, Asteroula Papathanasiou, Kyriaki Karavanaki.
21. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 51^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, στην Αλεξανδρούπολη (21-23 Ιουνίου 2013): «Περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔΝ) σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1): συσχέτιση με την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (anti-GAD)». Μαρία Λουράκη, Χαράλαμπος Τσεντίδης, Μαρίνα Κατσαλούλη, Νικολίτσα Καφάση, Δήμητρα Καλλινίκου, Χριστίνα Κανακά-Gantenbein, Κυριακή Καραβανάκη.
22. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 51^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, στην Αλεξανδρούπολη (21-23 Ιουνίου 2013): «Καλοήθης παροδική υπερφωσφατασαιμία: περιγραφή περίπτωσης. Μαρία Λουράκη, Κωνσταντίνα Πατούνη, Αλεξάνδρα Παλίλη, Αγγελική Μουδάκη, Κωνσταντίνα Κατόπη, Χαρίκλεια Χριστοπούλου, Χρήστος Τράσιας, Σταυρούλα Παπαδάκου.
23. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 51^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, στην Αλεξανδρούπολη (21-23 Ιουνίου 2013): «Μαθησιακές δυσκολίες και συναισθηματικές επιπτώσεις». Ευαγγελία Γκολέ, Καλλιόπη Κουλουφάκου – Γρατσία, Κωνσταντίνα Κατόπη, Μαρία Λουράκη, Αλεξάνδρα Παλίλη, Χαρίκλεια Χριστοπούλου, Χρήστος Τράσιας, Σταυρούλα Παπαδάκου.
24. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 51^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, στην Αλεξανδρούπολη (21-23 Ιουνίου 2013): «Διαπίστωση έκθεσης σε υδράργυρο σε παιδί με διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού». Κωνσταντίνα Πατούνη, Χαρίκλεια Χριστοπούλου, Μαρία Λουράκη, Δάφνη Μαργώνη, Καλλιόπη Κουλουφάκου – Γρατσία, Αλεξάνδρα Παλίλη, Χρήστος Τράσιας, Sheena Νάκου, Σταυρούλα Παπαδάκου.
25. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 39^η ετήσια συνάντηση του ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) στη Σουηδία (Gothenburg 16-19 Οκτωβρίου 2013). “Peripheral diabetic neuropathy (PDN) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM): correlation with glutamic acid decarboxylase autoantibodies (anti-GAD)”. Maria Louraki, Charalampos Tsentidis, Marina Katsalouli, Dimitra Kallinikou, Christina Kanaka-Gantenbein, Nikolitsa Kafassi, Asteroula Papathanasiou, Kyriaki Karavanaki.
26. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 52^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, στη Ρόδο (6-8 Ιουνίου 2014): «Η ποιότητα του μεταβολικού ελέγχου ως παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας (ΠΔΝ) σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1)». Μαρία Λουράκη, Ελένη

- Κριτσέλη, Μαρίνα Κατσαλούλη, Χριστίνα Κανακά-Gantenbein , Χαράλαμπος Τσεντίδης, Δήμητρα Καλλινίκου, Κυριακή Καραβανάκη
27. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 40^η ετήσια συνάντηση του ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) στο Τορόντο του Καναδά (3-6 Σεπτεμβρίου 2014) ως αναρτημένη ανακοίνωση. “Metabolic control as a risk factor for peripheral diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes”. Maria Louraki , Dimitra Kallinikou, Marina Katsalouli, Eleni Critselis, Christina Kanaka-Gantenbein, Nikolitsa Kafassi, Charalampos Tsentidis, Kyriaki Karavanaki.
 28. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 53^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, στη Θεσσαλονίκη (29-31 Μαΐου 2015): «Εστίες εξωμυελικής αιμοποίησης στο σπλήνα σε ασθενή με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Περιγραφή περιστατικού». Μαρία Λουράκη, Παναγιώτα Κουάκη, Γεώργιος Καψούρης, Εμμανουήλ Βούμβας, Ευτυχία Νικολαΐδου, Αικατερίνη Κουμπαρέλου, Μαρίνα Βακάκη, Μαριάνθη Γαλετσέλη
 29. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 53^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, στη Θεσσαλονίκη (29-31 Μαΐου 2015): «Επίκτητη διαταραχή της πήξης με θετικά LA σε κορίτσι 6,5 ετών. Περιγραφή περίπτωσης». Ευαγγελία Αχλαδά, Βασίλης Αγκοκυριακιάτης, Ευάγγελος Γραμματικός, Γεώργιος Καψούρης, Μαρία Λουράκη, Μυρτώ Μπονατάκη, Αικατερίνη Κουμπαρέλου, Ελένη Περγάντου, Μαρία Λύρα
 30. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 53^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, στη Θεσσαλονίκη (29-31 Μαΐου 2015): «Οξεία παγκρεατίτιδα από Legionella pneumophila σε αγόρι 14 ετών. Παρουσίαση περιστατικού. Παναγιώτα Κουάκη, Εμμανουήλ Βούμβας, Ευάγγελος Γραμματικός, Μαρία Λουράκη, Αφροδίτη Σακελλαροπούλου, Μαριάνθη Γαλετσέλλη.
 31. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 31^η ετήσια συνάντηση του EASD (European Association for the Study of Diabetes) στη Στοκχόλμη της Σουηδίας (14-18 Σεπτεμβρίου 2015): “The prevalence of early somatic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes and its association with the persistence of GAD-65 and IA-2 autoantibodies”. Maria Louraki, Feneli Karachaliou, Marina Katsalouli, Christina Kanaka-Gantenbein, Eleni Critselis, Nikolitsa Kafasi, Dimitra Kallinikou, Charalampos Tsentidis, Kyriaki Karavanaki.
 32. Αναρτημένη Ανακοίνωση στην 54^η ετήσια συνάντηση του ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) στη Βαρκελώνη της Ισπανίας (1-3 Σεπτεμβρίου 2015): “ Acute painful neuropathy in a teenager with type 1 diabetes (T1D) and eating disorders”. Maria Louraki, Marina Katsalouli, Dimitra Kallinikou, Christina Kanaka-Gantenbein, Betina Kandyla, Eirini Sakkou, Kyriaki Karavanaki.

II. Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά:

1. Louraki M, Karayianni C, Kanaka-Gantenbein C, Katsalouli M, Karavanaki K. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2012 Oct;38(4):281-9. doi: 10.1016/j.diabet.2012.02.006. Epub 2012 Apr 12. Review.
2. Louraki M, Tsentidis C, Kallinikou D, Katsalouli M, Kanaka-Gantenbein C, Kafassi N, Papathanasiou A, Karavanaki K. Reproducibility of vibration perception threshold values in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and associated factors. *Prim Care Diabetes*. 2014 Jul;8(2):147-57. doi: 10.1016/j.pcd.2013.11.002. Epub 2013 Dec 4.
3. Louraki M, Katsalouli M, Kanaka-Gantenbein C, Kafassi N, Critselis E, Kallinikou D, Tsentidis C, Karavanaki K. The prevalence of early subclinical somatic neuropathy in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus and its association with the persistence of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) and islet antigen-2 (IA-2). *Diabetes research and clinical practice*. 2016 Jul;117:82-90. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.044. Epub 2016 Apr 29.

III. Δημοσιευμένες περιλήψεις σε διεθνή περιοδικά:

1. M. Louraki, K. Karavanaki, M. Katsalouli, E. Tsouvalas, P. Karanika, A. Papathanasiou, C. Karayianni. The prevalence of peripheral sensation abnormalities in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; Abstracts for the 35th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), 10 (suppl 11), p42
2. E. Georgouli, M. Dolianiti, M. Louraki, E. Papastathi, E. Kousta, K. Stefanidis, V. Petrou, A. Papathanasiou. Paraganglioma type 4 (PGL 4) caused by a mutation in the SDHB complex: first description of a case in a child. *Hormone Research* 2009; Abstracts LWPES/ESPE 8th Joint Meeting Global Care in Pediatric Endocrinology, 72 (suppl 3), p74
3. A. Papathanasiou, E. Kousta, K. Anyfandakis, M. Dolianiti, M. Vakaki, L. Lekka, M. Louraki, C. Kallergis, A. Fotinou. Epidemiological Characteristics of Children and Adolescents with Autoimmune Thyroid Disease. *Pediatric Research* 11/2010; 68:209-209. DOI:10.1203/00006450-201011001-00406
4. M. Katsalouli, M. Louraki, C. Karayanni, E. Tsouvalas, K. Anyfantakis, N. Kafassi, A. Papathanasiou, K. Karavanaki. Increased prevalence of impaired nerve conduction abnormalities in children and adolescents with Type 1 Diabetes (T1DM). *Hormone Research in Paediatrics* 2010; Abstracts 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 74 (suppl 3), p121
5. M. Louraki, M. Katsalouli, C. Kanaka-Gantenbein, D. Kallinikou, K. Anyfantakis, N. Kafassi, E. Tsouvalas, A. Papathanasiou, K. Karavanaki. Prevalence of impaired indices of peripheral and autonomic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes (T1DM). *Hormone Research in*

- Paediatrics 2011; Abstracts 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 76(suppl 2), p 73
6. K.Karavanaki K.Kakleas , I.Haramaras, E.Critselis, K.Anyfantakis, M. Louraki, C.Karayianni, A.Fotinou, A.Papathanasiou, M.Kostaki . Gastric autoimmunity in children and adolescents with T1DM: follow- up after 3 years. Hormone Research in Paediatrics 2011; Abstracts 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 76(suppl2), p 155
 7. M. Louraki , C. Tsentidis, M. Katsalouli, C. Kanaka-Gantenbein, N. Kafassi, A. Papathanasiou, K. Karavanaki. Reproducibility of vibration sensation threshold (VST) values in children and adolescents with type 1 diabetes (T1DM) and associated factors. Hormone Research in Paediatrics 2012; Abstracts 51th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 78 (suppl 1), p 62-63
 8. M. Louraki, C. Tsentidis, M. Katsalouli, D. Kallinikou, C. Kanaka-Gantenbein, N. Kafassi, A. Papathanasiou, K. Karavanaki. Peripheral diabetic neuropathy (PDN) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM): correlation with glutamic acid decarboxylase autoantibodies (anti-GAD). Pediatric Diabetes 2013; Abstracts for the 39th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), 14 (suppl 18), p 63-64
 9. M. Louraki, D. Kallinikou, M. Katsalouli, E. Critselis, C. Kanaka-Gantenbein, N. Kafassi, C. Tsentidis, K. Karavanaki. Metabolic control as a risk factor for peripheral diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2014; Abstracts for the 40th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), 15 (suppl 19), p 81-82
 10. M. Louraki, M. Katsalouli, D. Kallinikou, C. Kanaka-Gantenbein, B. Kandyla, E. Sakkou, K. Karavanaki. Acute painful neuropathy in a teenager with type 1 diabetes (T1D) and eating disorders. Hormone Research in Paediatrics 2015; Abstracts 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), 84 (suppl 1), p 383-384