



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική εργασία**

**Ο λόγος του ύψους του σύνθετου αισθητικού δυναμικού ενεργείας  
του επιπολής κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του σε δύο σημεία,  
ως δείκτης αρχόμενης πολυνευροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.**

**Ευθυμία Κορώνα**

*Αθήνα 2023*

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Επιβλέπων: Καρανδρέας Νικόλαος, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας και Κλινικής  
Νευροφυσιολογίας ΕΚΠΑ

Μέλος τριμελούς: Κοκότης Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας και  
Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΕΚΠΑ

Μέλος τριμελούς: Αναγνώστου Ευάγγελος, Νευρολόγος, Εργαστηριακό Διδακτικό  
Προσωπικό ΕΚΠΑ

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

Στη μητέρα μου

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Η διαβητική πολυνευροπάθεια αποτελεί συχνή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη. Η νευροφυσιολογική μελέτη μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωσή της όταν υπάρχουν ενδεικτικά σημεία ή συμπτώματα, αλλά και να εντοπίσει υποκλινικές διαταραχές. Η διαβητική πολυνευροπάθεια είναι μια μηκοεξαρτώμενη αξονική κυρίως πολυνευροπάθεια, όπου παρατηρείται το φαινόμενο της παλίνδρομης νέκρωσης και τα περιφερικά τμήματα των νευρών προσβάλλονται πιο πρώιμα από τα κεντρικά. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να μελετήσει το λόγο του ύψους του σύνθετου αισθητικού δυναμικού ενεργείας (ΣΑΔΕ) του κερκιδικού νεύρου, κατά την καταγραφή του σε δύο σημεία, το ένα κεντρικότερα στον καρπό και το άλλο περιφερικότερα στον έσω κλάδο, τόσο σε υγιείς μάρτυρες, όσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ώστε να διερευνηθεί η πιθανή χρησιμότητά του ως τρόπου ελέγχου μιας αρχόμενης πολυνευροπάθειας.

**Μεθοδολογία- Υλικό:** Πρόκειται για συγχρονική μελέτη ασθενών μαρτύρων. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει 28 υγιείς ενήλικες (10 άνδρες, 18 γυναίκες) που δεν πάσχουν από παθήσεις των περιφερικών νευρών και η δεύτερη 25 διαβητικούς ασθενείς (10 άνδρες, 15 γυναίκες), οι οποίοι δεν πληρούν τα κλινικά και νευροφυσιολογικά κριτήρια της τυπικής διαβητικής πολυνευροπάθειας.

**Αποτελέσματα:** Στην ομάδα των υγιών η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον καρπό ήταν  $54,29 \pm 14,63 \mu\text{V}$ , ενώ στην ομάδα των διαβητικών  $44,76 \pm 13,02 \mu\text{V}$ . Τα ύψη παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική ελάττωση στην ομάδα των διαβητικών, η οποία εξακολουθούσε να είναι σημαντική, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος ( $\beta = -5,63$ ,  $\text{SE} = 2,77$ ,  $p = 0,045$ ). Αντίστοιχα, στην ομάδα των υγιών, η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα ήταν  $13,59 \pm 4,46 \mu\text{V}$  και στην ομάδα των διαβητικών  $11,14 \pm 4,87 \mu\text{V}$ . Οι τιμές λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μη ( $\beta = -0,84$ ,  $\text{SE} = 1,01$ ,  $p = 0,407$ ). Η μέση τιμή του λόγου του ύψους των ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου στο περιφερικό προς το κεντρικό σημείο καταγραφής ήταν  $0,26 \pm 0,08$  για τους υγιείς και  $0,25 \pm 0,1$  για τους διαβητικούς ασθενείς, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά. Όσον αφορά την επίδραση της ηλικίας στο λόγο, ο λόγος έτεινε να μειωθεί με την ηλικία, ενώ η συνύπαρξη διαβήτη και

μεγαλύτερης ηλικίας οδηγούσε σε στατιστικά σημαντική ελάττωση του λόγου. Η μέση τιμή των ταχυτήτων αγωγής κατά την καταγραφή στον καρπό ήταν για τα άτομα χωρίς διαβήτη  $60,61 \pm 4,28$  m/s και για τα άτομα με διαβήτη  $60,15 \pm 5,44$  m/s. Κατά την καταγραφή του έσω κλάδου (στον αντίχειρα) η μέση τιμή της αισθητικής ταχύτητας αγωγής (ATA) ήταν  $53,8 \pm 8,12$  m/s για τα άτομα χωρίς διαβήτη και  $54,9 \pm 8,2$  m/s στην ομάδα των διαβητικών ασθενών. Οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

**Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν τη σημαντική ελάττωση του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον καρπό, σε διαβητικούς ασθενείς, υποδηλώνοντας πως πρώιμες νευροφυσιολογικές διαταραχές παρατηρούνται και στα άνω άκρα σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς. Λόγω της ταυτόχρονης ελάττωσης του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα, ο λόγος δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά πρώιμα στους διαβητικούς ασθενείς. Η συνύπαρξη διαβήτη και μεγαλύτερης ηλικίας οδηγούσε σε στατιστικά σημαντική ελάττωση του λόγου, πιθανά λόγω του εντονότερου φαινομένου της παλίνδρομης αξονικής εκφύλισης, σε αυτή την ομάδα ασθενών. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να καταγράψουν το ύψος του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία και το λόγο τους σε μεγαλύτερο αριθμό ατόμων και σε ασθενείς με ήπια πολυνευροπάθεια και να ελέγξουν τη μεταβολή του σε συνάρτηση με την εξέλιξη της πολυνευροπάθειας ώστε να κατανοηθεί καλύτερα η φυσική ιστορία της νόσου.

## SUMMARY

**Objective:** Diabetic neuropathy is a common long-term complication of diabetes mellitus. Nerve conduction studies can be used to confirm diagnosis of diabetic neuropathy when there are signs or symptoms as well as to enable detection of subclinical abnormalities. Diabetic neuropathy is a length dependent neuropathy and distal parts of the nerves are affected first. The purpose of this study was to examine the ratio of the amplitude of the superficial radial nerve (SRN) sensory action potential (SNAP) recorded at the palm to the amplitude when it is recorded more distally, at the medial branch, and investigate its usefulness in the early diagnosis of diabetic neuropathy.

**Methods and materials:** In this case control study SNAP was recorded in the superficial branch and medial branch of the radial nerve in 28 healthy subjects (18 female, 10 male) and 25 diabetic patients (15 female, 10 male). Diabetic patients with neurophysiological findings consistent with neuropathy were excluded. The ratio of radial medial branch/radial SNAP was examined in both groups.

**Results:** In healthy controls, the mean amplitude of the superficial radial nerve SNAP was  $54.29 \pm 14.63 \mu\text{V}$  and in diabetics  $44.76 \pm 13.02 \mu\text{V}$ . SNAP amplitude in the diabetic group was lower even when multiple linear regression was used to test the correlation between amplitude as a dependent factor and diabetes, BMI, height and age as independent factors ( $\beta = -5.63$ ,  $\text{SE} = 2.77$ ,  $p = 0.045$ ).

The mean amplitude of the medial branch SNAP was  $13.59 \pm 4.46 \mu\text{V}$  in healthy controls and  $11.14 \pm 4.87 \mu\text{V}$  in diabetic patients. Diabetes displayed a negative correlation with amplitude. After the linear regression model was applied the correlation was not confirmed ( $\beta = -0.84$ ,  $\text{SE} = 1.01$ ,  $p = 0.407$ ). The mean ratio of medial branch to superficial radial nerve SNAP amplitude was  $0.26 \pm 0.08$  in healthy controls and  $0.25 \pm 0.1$  in the diabetic group. There was no statistically significant difference between the two groups. Age displayed a negative correlation with ratio in diabetic patients.

The mean sensory conduction velocity (SCN) for SRN was  $60.61 \pm 4.28 \text{ m/s}$  in healthy controls groups and  $60.15 \pm 5.44$  in the diabetic group. The mean SCV for medial branch was  $53.8 \pm 8.12$  in healthy controls and  $54.9 \pm 8.2 \text{ m/sec}$  in diabetic patients. There was no statistically significant difference between the two groups.

**Conclusions:** The superficial radial nerve SNAP amplitude was significantly lower in diabetic patients, showing that axonal dysfunction of the sensory nerves of upper arm is prominent in asymptomatic diabetic patients. Due to simultaneous decrease in the SNAP amplitude of the medial branch, their ratio did not prove to be early affected in diabetic patients. The ratio was significantly lower in diabetic patients with older age, result which could be attributed to the more intense phenomenon of dying back degeneration in this group of patients. In conclusion, further studies which would evaluate nerve conduction studies of both radial sensory nerve and its medial branch as well as their ratio progression rate in a larger population, including patients with mild neuropathy, are suggested in order to provide further understanding regarding the natural history of the disease.

**Key words:** radial nerve, medial branch of SRN, diabetic polyneuropathy,

**Abbreviations:** SNAP sensory nerve action potential, SRN sensory radial nerve, BMI body mass index,  $\beta$  beta coefficient , SE standard error

# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	10
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	13
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	13
1.2.1 Διαγνωστικά κριτήρια - Ταξινόμηση - Επιδημιολογία.....	13
1.2.3 Επιπλοκές σακχαρώδους διαβήτη.....	14
1.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ.....	15
1.3.1 Ορισμός.....	15
1.3.2 Ταξινόμηση διαβητικών νευροπαθειών.....	15
1.3.3 Περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια.....	16
1.3.4 Κλινική εκτίμηση συμπτωμάτων και σημείων συμμετρικής πολυνευροπάθειας.....	17
1.3.5 Διαγνωστικές μέθοδοι.....	19
1.3.6 Παθογένεια συμμετρικής περιφερικής πολυνευροπάθειας.....	20
1.3.7 Φυσική ιστορία της συμμετρικής περιφερικής πολυνευροπάθειας.....	25
1.3.8 Νευροφυσιολογικές δοκιμασίες στη διάγνωση της συμμετρικής περιφερικής πολυνευροπάθειας.....	27
1.4 ΚΕΡΚΙΔΙΚΟ ΝΕΥΡΟ.....	31
1.4.1 Στοιχεία ανατομίας.....	31
1.4.2 Μέθοδοι ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου του ΣΑΔΕ του επιπολής κλάδου του κερκιδικού νεύρου.....	32
1.4.3 Κερκιδικό νεύρο και πολυνευροπάθειες.....	35
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	36
2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	36
2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	36
2.2.1 Πληθυσμός μελέτης.....	36
2.2.2 Στοιχεία Νευροφυσιολογικής μελέτης.....	37
2.2.3 Τεχνική καταγραφής των σύνθετων προκλητών δυναμικών ενεργείας.....	38
2.2.5 Χαρακτηριστικά καταγραφών.....	39
2.2.6 Στατιστική επεξεργασία.....	40



3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	41
3.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	41
3.2 ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	42
3.2.1 Μελέτη του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία και του λόγου τους.....	43
3.2.2 Ανάλυση υποομάδων πληθυσμού.....	45
3.2.4 Μελέτη ταχυτήτων αγωγής κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία.....	49
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	50
4.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΙΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟ ΥΨΟΣ ΤΟΥ ΣΑΔΕ ΤΟΥ ΚΕΡΚΙΔΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ.....	55
4.2 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	58
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	59
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	60

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AANEM	American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ADA	American Diabetes Association
AGEs	Advanced Glycosylation Endproducts
AIDP	Acute inflammatory demyelinating neuropathy
ALR 2	Aldose reductase
ATP	Adenosine triphosphate
Bcl-2	B-cell leukemia
BMI	Body Mass Index
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating neuropathy
CVD	Conduction velocity distribution
DRG	Dorsal root ganglion
DSRAR	Dorsal sural to radial amplitude ratio
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin A1c
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
MPZ	Myelin protein zero
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase
NF-κB	Nuclear factor kappa-light chain enhancer of activated B cells
NGF	Nerve growth factor
OGTT	Oral Glucose intolerance test
ONLS	Overall neuropathy limitations score
PARP	Poly-ADP ribose polymerase
PKC	Protein kinase C
RAGE	Receptors for advanced glycation end products
ROS	Reactive oxygen species
SD	Standard deviation
SNAP	Sensory Nerve Action Potential
SRAR	Sural to Radial amplitude ratio
TCNS	Toronto Clinical Neuropathy Scale

ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> - ATP άσης	Αντλία Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>
NOS συνθετάση	Συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου
ΣΑΔΕ	Σύνθετο αισθητικό δυναμικό ενεργείας
ΣΔτ1	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
ΣΔτ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
ΣΜΔΕ	Σύνθετο μυικό προκλητό δυναμικό ενεργείας
ΣΠΝ	Συμμετρική Αισθητικοκινητική Περιφερική Νευροπάθεια

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όσους και όσες με βοήθησαν να ολοκληρώσω τη διπλωματική αυτή εργασία.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Νευρολογίας – Κλινικής Νευροφυσιολογίας και επιβλέποντα κ. Νικόλαο Καρανδρέα για την πολύτιμη καθοδήγησή του σε όλη τη διαδρομή της εκπόνησης και συγγραφής της εργασίας αυτής. Η αγάπη του για την έρευνα και τη διδασκαλία, ο τρόπος σκέψης του κατά την κλινική και ερευνητική διαδικασία και οι γνώσεις του αποτέλεσαν και αποτελούν έμπνευση και οδηγό στην πορεία μου στη Νευρολογία γενικότερα.

Επίσης ευχαριστώ πολύ τον κ. Ευάγγελο Αναγνώστου, Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό και τον κ. Παναγιώτη Κοκότη, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας- Κλινικής Νευροφυσιολογίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής και για το εκπαιδευτικό τους έργο καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ιατρούς του Νευρολογικού τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο» για τη στήριξή τους και τη δυνατότητα που μου δόθηκε να εκπονήσω τη μελέτη αυτή στο νευροφυσιολογικό εργαστήριο του τμήματος.

Η εκπόνηση της μελέτης δε θα ήταν δυνατή χωρίς την πολύτιμη συνδρομή των ιατρών του Διαβητολογικού τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο», κ. Αλέξανδρου Καμαράτου, Διευθυντή και Επιστημονικού υπεύθυνου, και της κ. Αθανασίας Παπαζαφειροπούλου, επιμελήτριας Α .

Ευχαριστώ πολύ την κ. Σκοπελίτη Νίκη για την άρτια συνεργασία μας στο κομμάτι της στατιστικής ανάλυσης.

Δε θα μπορούσα να ξεχάσω τη σημαντικότερη συμβολή της οικογένειάς μου και ειδικά της μητέρας και της αδερφής μου σε όλη τη διάρκεια της συγγραφικής διαδικασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω φίλες και φίλους που συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της εργασίας και παρείχαν αμέριστα τη στήριξη τους.

Τέλος, αλλά εξίσου σημαντική ήταν η συμβολή όλων των ατόμων που προθυμοποιήθηκαν να συμμετέχουν στην παρούσα εργασία με μοναδικό σκοπό να συνδράμουν σε μια ερευνητική διαδικασία.

# 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα μεταβολικό νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία προκαλούμενη είτε από πλήρη, λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων, ανεπάρκεια ινσουλίνης (ΣΔ τ 1), είτε από σχετική ανεπάρκεια, προκαλούμενη δευτερογενώς ως αποτέλεσμα της σχετικής αντίστασης των κυττάρων στην ινσουλίνη (ΣΔ τ 2).<sup>1</sup>

Η διαβητική νευροπάθεια είναι η πιο συχνή μακροχρόνια επιπλοκή του διαβήτη και μια από τις πιο συχνές αιτίες νευροπάθειας. Η διάρκεια της νόσου και του γλυκαιμικού ελέγχου είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νευροπάθειας.<sup>2</sup>

Ο επιπολασμός της διαβητικής νευροπάθειας αν και ποικίλλει στις διάφορες καταγραφές παγκοσμίως, είναι υψηλός. Υπολογίζεται μεταξύ ασθενών με διαβήτη τύπου 1 από 10- 66% και από 50-59% σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Εάν συμπεριληφθούν η υποκλινική νευροπάθεια και η νευροπάθεια που σχετίζεται με την προδιαβητική κατάσταση, τα ποσοστά των ασθενών που προσβάλλονται φαίνονται να είναι ακόμα υψηλότερα.<sup>3,4</sup>

Οι επιπλοκές της διαβητικής νευροπάθειας περιλαμβάνουν τον πόνο και τις διαταραχές αισθητικότητας, τις διαταραχές βάδισης και τον αυξημένο κίνδυνο ελκών κάτω άκρων. Επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ τα έλκη των κάτω άκρων μπορεί να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμούς και αύξηση της θνητότητας από τη νόσο.<sup>5</sup> Συμπερασματικά, η πρόωμη διάγνωση της νευροπάθειας συμβάλει σημαντικά στην αποφυγή των επιπλοκών και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με διαβήτη.

## 1.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

### 1.2.1 Διαγνωστικά κριτήρια–Ταξινόμηση–Επιδημιολογία

Τα κριτήρια της διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη σύμφωνα με την American Diabetes Association περιλαμβάνουν τη διαπίστωση ενός από τα παρακάτω: HbA1c  $\geq$  6,5%, γλυκόζη ορού νηστείας  $\geq$  126 mg/dL, γλυκόζη ορού  $\geq$  200 mg/dL σε καμπύλη σακχάρου (καμπύλη γλυκόζης, OGTT) σε ασθενή με την κλασική συμπτωματολογία της υπεργλυκαιμίας, τυχαίος έλεγχος γλυκόζης  $\geq$  200 mg/dL.<sup>1</sup>

Ο προ-διαβήτης τεκμηριώνεται με αύξηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας ή 2 ώρες μετά την φόρτιση με 75g γλυκόζης (καμπύλη γλυκόζης, OGTT) σε επίπεδα τα οποία είναι μεν

υψηλότερα από τα φυσιολογικά, αλλά όχι αρκετά υψηλά ώστε να θέσουν τη διάγνωση του κλινικού ΣΔ τύπου 2.<sup>1</sup>

Αναγνωρίζονται τέσσερις γενικές κατηγορίες διαβήτη με βάση την παθογένεια τους: ΣΔ τύπου 1, ΣΔ τύπου 2, ΣΔ κύησης (εμφανίζεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης) και άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ (οφειλόμενοι σε γενετικές μεταλλάξεις, σε ενδοκρινοπάθειες ή σε φάρμακα όπως πχ κορτιζόνη). Οι ΣΔ τύπου 1 και 2 παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τις αρχικές κλινικές εκδηλώσεις, αλλά και την κλινική πορεία.<sup>1</sup>

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται μια από τις μεγαλύτερες επιδημίες του αιώνα. Παγκοσμίως υπολογίζεται να πάσχουν από διαβήτη περίπου μισό δισεκατομμύριο ασθενείς.<sup>6</sup> Οι περισσότεροι ασθενείς πάσχουν από ΣΔ τύπου 2 (90% του συνόλου των περιπτώσεων) και ακολουθεί ο ΣΔ τύπου 1 (5%-10% του συνόλου των περιπτώσεων). Η επίπτωσή του, ιδιαίτερα του διαβήτη τύπου 2 και λιγότερο του τύπου 1, αυξάνεται διαρκώς τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ υπολογίζεται μέχρι το 2030 να αυξηθεί κατά 50% σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές.<sup>6,7</sup> Στην Ελλάδα, η επίπτωση του ΣΔ έχει υπολογισθεί στο 8% του πληθυσμού και ο επιπολασμός στο 11,8%.<sup>8</sup>

### 1.2.2 Επιπλοκές σακχαρώδους διαβήτη

Οι επιπλοκές του διαβήτη μπορούν να ταξινομηθούν σε οξείες και χρόνιες. Οι χρόνιες εντάσσονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: αυτές που σχετίζονται με μακροαγγειοπάθεια όπως η στεφανιαία νόσος, η νόσος καρωτίδων, τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αγγειοπάθεια, όπου κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η εγκατάσταση και εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, καθώς και στις μικροαγγειακές επιπλοκές, όπως η νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νευροπάθεια. Στις τελευταίες παρατηρείται βλάβη των τροφικών αγγείων των αγγείων (vasa vasorum), η οποία προκαλεί επακόλουθη διαταραχή των μεσαίου και μικρού μεγέθους αρτηριών. Όσον αφορά τη νευροπάθεια, σύμφωνα με τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα, η παθογένεσή της δε σχετίζεται μόνο με τις μικροαγγειακές αλλαγές, αλλά επιπρόσθετα και με διαταραχές του νευράξονα και των γλοιακών κυττάρων. Η παρατήρηση της εκλεκτικότητας στην προσβολή μερικών ινών έναντι άλλων -αισθητικών και νευρώνων του αυτονόμου έναντι των κινητικών- οδήγησε στην υπόθεση πως η συμμετοχή της διαταραχής των αγγείων θα μπορούσε να είναι δευτερογενής.<sup>2,4,7,9</sup>

Οι συνέπειες της περιφερικής νευροπάθειας περιλαμβάνουν τη διαταραχή της αισθητικότητας, το έντονο άλγος και τις διαταραχές βάδισης.<sup>2,4,9</sup> Η διαταραχή της αισθητικότητας ευνοεί την παραμέληση επαναλαμβανόμενων τραυματισμών των κάτω άκρων

που μπορεί να προκαλέσουν έλκη και καταστροφή των περιφερικών αρθρώσεων (ακροδυστροφική νευροπάθεια).<sup>5</sup> Τα έλκη των κάτω άκρων αποτελούν από τις πιο καταστροφικές συνέπειες του διαβήτη, καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμούς. Εμφανίζονται στο 4-10% των ασθενών σε συνέπεια συνδυασμού παραμελημένων τραυματισμών, αγγειακής ανεπάρκειας και δευτεροπαθών λοιμώξεων. Η ελάττωση της εφίδρωσης υποβοηθά τη δημιουργία εξέλκωσης. Η θνησιμότητα των ασθενών που εμφανίζουν εξελκώσεις στα κάτω άκρα είναι 50% στα πέντε έτη και 71% στα δέκα έτη.<sup>10</sup>

Η νευροαρθροπάθεια Charcot ή ακροδυστροφική νευροπάθεια συνιστά μια σπάνια επιπλοκή που οδηγεί σε καταστροφή των οστικών δομών και των αρθρώσεων των κάτω άκρων. Θεωρείται φλεγμονώδες σύνδρομο, όπου συμμετέχουν οι μηχανισμοί της νευροπάθειας, του τραύματος και της διαταραχής του μεταβολισμού των οστών. Εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα με ακινητοποίηση και εγκατασταθεί η παραμόρφωση του άκρου λόγω της καταστροφής της άρθρωσης, αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό και ο κίνδυνος εξέλκωσης.<sup>11</sup>

## **1.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**

### **1.3.1 Ορισμός**

Η διαβητική πολυνευροπάθεια αποτελεί από τις πιο συχνές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή αναπηρία. Με το γενικό όρο διαβητική πολυνευροπάθεια, εννοούμε την παρουσία συμπτωμάτων και σημείων ενδεικτικών διαταραχής της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αφού αποκλειστούν άλλα αίτια νευροπάθειας.<sup>3</sup> Η πιο συχνή μορφή είναι η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια, αποτελώντας περίπου το 75- 90% του συνόλου των ειδών της διαβητικής νευροπάθειας.<sup>1,7,11</sup> Στη συνέχεια θα αναλύσουμε λεπτομερέστερα τόσο την ταξινόμηση, όσο και τα κριτήρια για τη διάγνωση της συμμετρικής αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας.

### **1.3.2 Ταξινόμηση διαβητικών νευροπαθειών**

Έχουν καταγραφεί πολλές απόπειρες διαχρονικά για την ταξινόμηση των διαβητικών νευροπαθειών, τόσο με βάση κλινικά κριτήρια, όσο και παθοφυσιολογικά, χωρίς οι περισσότερες από αυτές να είναι ικανοποιητικές, καθώς δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως ο παθογενετικός μηχανισμός για κάθε υποκατηγορία.<sup>4,11</sup> Μία από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες ταξινομήσεις παρατίθεται στον **πίνακα 1** που ακολουθεί:

**Πίνακας 1: Ταξινόμηση διαβητικών νευροπαθειών<sup>5</sup>**

A. Διάχυτες νευροπάθειες
Περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια (ΣΠΝ)
Πρωτοπαθώς νευροπάθεια λεπτών ινών Πρωτοπαθώς νευροπάθεια εμύελων μεγάλης διαμέτρου νευρικών ινών Μικτή νευροπάθεια λεπτών και μεγάλης διαμέτρου εμύελων ινών (πιο συχνή)
Νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος
Καρδιαγγειακή νευροπάθεια Γαστρεντερική νευροπάθεια Ουρογεννητική νευροπάθεια Νευροπάθεια με διαταραχή του αξονικού ιδρωτοποιού αντανακλαστικού (sudomotor) Διαταραχή κορικής λειτουργίας Απώλεια αντίληψης υπογλυκαιμιών
B. Μονονευρίτιδες
Κρανιακές νευρίτιδες Πολλαπλή μονονευρίτιδα
Γ. Ριζοπάθειες ή Πολυριζοπάθειες
Νευροπάθεια ριζών ή πλέγματος (οσφυοϊερά πολυνευροπάθεια- εγγύς κινητική αμυατροφία) Θωρακική ριζοπάθεια
Μη διαβητικές νευροπάθειες συχνές στο διαβήτη
Παράλυση εκ πίεσεως Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια Οξεία επώδυνη νευροπάθεια λεπτών- ινών (επαγόμενη από τη θεραπεία)

**Πηγή: Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association, Diabetes Care 2017, Pop-Busui R et al**

### **1.3.3 Περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια**

Η περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια είναι μια μορφή αξονικής μηκοεξαρτώμενης νευροπάθειας. Χαρακτηρίζεται από την αξονική εκφύλιση κυρίως των



αισθητικών, με μικρότερη συμμετοχή των κινητικών νευρικών ινών, με τη διαδικασία της παλίνδρομης νέκρωσης. Επίσης μπορεί να συνυπάρχουν διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η ανάπτυξη της συνδέεται με τη χρόνια υπεργλυκαιμία, τις συνδεδεμένες μεταβολικές διαταραχές, καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και μικροαγγειοπάθεια. Μπορεί σε ένα ποσοστό ασθενών έως 50%, να μην ακολουθείται από τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα, αλλά να διαπιστώνεται με νευροφυσιολογικά κριτήρια («υποκλινική μορφή»)<sup>4,13,16</sup>

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της παρουσιάζουν ποικιλομορφία. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, στο ΣΔτ1, εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 20% μετά εικοσαετή διάρκεια νόσου, ενώ μπορεί να είναι ήδη εγκατεστημένη σε ποσοστό 10-15% σε ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ΣΔτ2. Το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει το 50% μετά από 10 έτη νόσου.<sup>2,4,7</sup> Ο επιπολασμός εξαρτάται και από τα κλινικά και τα νευροφυσιολογικά κριτήρια, ενώ είναι σχετικά ίδιος στα δύο είδη σακχαρώδους διαβήτη. Η επίπτωση είναι υψηλότερη στους ασθενείς με ΣΔτ2, πιο συγκεκριμένα 6,1 % άνθρωποι/έτος, συγκριτικά με το ΣΔτ1 όπου υπολογίζεται στο 2,8% άνθρωποι/έτος.<sup>7,13</sup>

Παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο επιπολασμό της νευροπάθειας είναι η υπεργλυκαιμία, το κάπνισμα, το αυξημένο σωματικό βάρος, η ηλικία, η διάρκεια της νόσου, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το ύψος.<sup>5,7</sup> Γενετικοί παράγοντες όπως οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο ACE που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και στο MTHFR, έχουν μελετηθεί για τη συμμετοχή τους στη ΣΠΝ, ωστόσο χρειάζονται περαιτέρω ερευνητικά δεδομένα για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος τους.<sup>7,12,13</sup>

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για το σακχαρώδη διαβήτη, όλοι οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για διαβητική περιφερική νευροπάθεια, ξεκινώντας με τη διάγνωση, για το ΣΔτ2 και πέντε έτη μετά τη διάγνωση, για το ΣΔτ1, και έπειτα ετησίως.<sup>5</sup>

#### **1.3.4 Κλινική εκτίμηση συμπτωμάτων και σημείων συμμετρικής περιφερικής πολυνευροπάθειας**

Η *συμπτωματολογία* της ΣΠΝ συνήθως εγκαθίσταται προοδευτικά. Όταν προεξάρχει η διαταραχή των μεγάλων εμμέλων ινών, περιγράφεται κυρίως υπαισθησία. Συνηθέστερα συνυπάρχει άλγος, αίσθημα καύσου ή ψύχους των άκρων (διαταραχή θερμού/ψυχρού), αιμωδίες, αλλοδυνία και δυσαισθητικά συμπτώματα, υποδηλώνοντας και συμμετοχή των λεπτών αμμέλων ινών. Χαρακτηριστικά, ο νευροπαθητικός πόνος παρουσιάζει νυχτερινή

επιδείνωση, επιδρώντας δυσμενώς και στην ποιότητα του ύπνου, ενώ βελτιώνεται με την κίνηση. Η ανωτέρω συμπτωματολογία παρουσιάζεται αρχικά στα κάτω άκρα, επεκτείνεται αργότερα στα άνω άκρα, με κατανομή τύπου «κάλτσα - γάντι», ακολουθώντας το μηκοεξαρτώμενο μοτίβο.<sup>2,4,7,9,12</sup> Μπορεί σπανιότερα, σε προχωρημένη νόσο, να επεκταθεί στην πρόσθια θωρακική και κοιλιακή χώρα, λόγω διαταραχής των θωρακικών μεσοπλεύριων νεύρων.<sup>9,18</sup>

Όταν προεξάρχει η διαταραχή των μεγάλης διαμέτρου εμμύελων ινών οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν επίσης διαταραχές ισορροπίας, οφειλόμενες στην αισθητική αταξία. Διαταραχές της κινητικότητας μπορεί επίσης να παρατηρηθούν κυρίως λόγω ατροφίας των μυών του άκρου ποδός, καθώς συνηθέστερα είναι μικρή η κινητική συμμετοχή.<sup>2,9,11,19</sup>

Λόγω της προσβολής των λεπτών αμύελων ινών και των ινών του αυτονόμου μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα ανεπάρκειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. (ορθοστατική υπόταση, διαταραχές κινητικότητας του γαστρεντερικού, ορθοκυστικές/στυτικές διαταραχές και περιφερική ανιδρωσία). Τα νευροπαθητικά συμπτώματα, όπως ο πόνος και οι παραισθησίες, μπορεί να αντανakλούν περισσότερο τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς και όχι την καταστροφική βλάβη των λεπτών αμύελων και εμμύελων ινών.<sup>9,19,20</sup>

Από την *κλινική εξέταση* συνηθέστερα διαπιστώνεται διαταραχή της επιτολής ή της εν τω βάθει αισθητικότητας σύμφωνα με το μηκοεξαρτώμενο πρότυπο. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμος ο έλεγχος όλων των ειδών της αισθητικότητας, ώστε να εκτιμηθεί ακριβέστερα το προεξάρχον είδος της αισθητικής διαταραχής (συμμετοχή μεγάλης διαμέτρου εμμύελων ινών, συμμετοχή λεπτών αμύελων ινών, μικτή συμμετοχή). Η συμμετοχή των μεγάλης διαμέτρου εμμύελων ινών εκτιμάται με την εξέταση της αδρής αφής και της παλλαισθησίας, ελέγχοντας τους μηχανοποδοχείς για την αφή, την πίεση και την παλλαισθησία που διαμεσολαμβάνεται από τις τύπου Α-β (τύπου Β) νευρικές ίνες. Η ανάδειξη ελαττωμένων ή κατηργημένων αντανακλάσεων, αρχικά των αχίλλειων και πιο όψιμα των επιγονάτιων εκτιμά τη λειτουργία των υποδοχέων των μυικών ατράκτων που σχετίζονται με τους τύπου Α-α (τύπου Ι) υποδοχείς. Η ανάδειξη αισθητικής αταξίας ή διαταραχής της θέσης μελών στο χώρο, διαμεσολαμβάνεται επίσης από τις τύπου Ι (Α-α) αισθητικές νευρικές ίνες, που συμμετέχουν στην ιδιοδεκτική νεύρωση των αρθρώσεων. Για τον έλεγχο της συμμετοχής των λεπτών ινών χρησιμοποιείται η εκτίμηση του άλγους, που ελέγχει τους μηχανοποδοχείς που σχετίζονται με τις Α-δ (τύπου ΙΙΙ) αισθητικές νευρικές ίνες. Η επισκοπική εξέταση μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανάδειξη τροφικών ή αγγειοκινητικών αλλοιώσεων ή διαταραχών της εφίδρωσης. Τέλος, αναλόγως της βαρύτητας της προσβολής, μπορεί να παρατηρηθούν ατροφίες ιδίως στους ακρομελικούς μύς των κάτω άκρων και δεσμιδώσεις.<sup>17</sup>

### 1.3.5 Διαγνωστικές μέθοδοι

Σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας και Αμερικανικής Ένωσης Διαβήτη, η διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας στοιχειοθετείται με την καταγραφή 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.<sup>21</sup>

Στη διάγνωση της ΣΠΝ χρήσιμη είναι η καταγραφή συμπτωμάτων μέσω σταθμισμένων εργαλείων – ερωτηματολογίων, η χρήση των οποίων προτείνεται για την εκτίμηση της βαρύτητας της. Τα περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι τα εξής: Michigan neuropathy screening instrument (MNSI), Toronto Clinical Neuropathy Scale (TCNS), Neuropathy symptom score (NSS), Neuropathy Disability Score (NDS). Με τα ανωτέρω εργαλεία καταγράφονται συμπτώματα ενδεικτικά νευροπάθειας (άλγος, καύσος, αιμωδίες κλπ) και ευρήματα από την κλινική εξέταση όπως διαταραχή του άλγους, του θερμού/ψυχρού, της παλλαισθησίας και των τενοντίων αντανάκλασεων. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, οι κλίμακες αυτές παρουσίαζαν σημαντικό βαθμό συμφωνίας στα αποτελέσματά τους ακόμα και όταν εκτελούνταν από διαφορετικούς εξεταστές. Ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μια μέθοδο αναφοράς, ενώ κάποιες από αυτές έχουν επιπλέον χρησιμότητα στην παρακολούθηση της βαρύτητας και της εξέλιξης της ΣΠΝ στο ίδιο άτομο, μέσα στο χρόνο. Η κλίμακα TCNS φάνηκε να έχει υψηλή ευαισθησία (98%), ειδικότητα 97%, θετική προγνωστική αξία 99% και αρνητική προγνωστική αξία 94%.<sup>15,21</sup>

Στην κλινική πράξη, προτείνεται ο έλεγχος για ΣΠΝ να περιλαμβάνει τη λήψη αναλυτικού ιστορικού και την εξέταση της θερμοκρασίας και του άλγους (λεπτές ίνες) και της παλλαισθησίας με τη χρήση διαπασών 128Hz (για την εκτίμηση των ινών μεγάλης διαμέτρου), σε ετήσια βάση.<sup>5</sup>

Τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια, σύμφωνα με το Toronto Expert Panel είναι τα εξής:

- *Ενδεχόμενη περιφερική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια*: παρουσία συμπτωμάτων όπως η υπαισθησία ή τα θετικά νευροπαθητικά αισθητικά συμπτώματα, ή σημείων όπως η ελάττωση της περιφερικής αισθητικότητας, η ελάττωση ή απουσία των αχίλλειων αντανάκλαστικών.

- *Πιθανή περιφερική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια*: παρουσία συνδυασμού συμπτωμάτων και σημείων νευροπάθειας που περιλαμβάνει δύο ή παραπάνω από τα ακόλουθα:

νευροπαθητικά συμπτώματα, ελάττωση της περιφερικής αισθητικότητας ή ελάττωση/κατάργηση των αχίλλειων αντανακλαστικών.

- *Βέβαιη περιφερική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια*: παρουσία διαταραχής από τη μελέτη αγωγιμότητας των νεύρων και συμπτώματα ή σημεία που υποδηλώνουν νευροπάθεια. Εάν ο κλασσικός νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικός, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο νευροφυσιολογικός έλεγχος των λεπτών ινών.

- *Υποκλινική περιφερική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια*: απουσία σημείων ή συμπτωμάτων, με συνοδό παρουσία διαταραχής από τη μελέτη αγωγιμότητας των νεύρων με τις κλασσικές νευροφυσιολογικές μεθόδους είτε με τη μελέτη των λεπτών ινών.<sup>16,19</sup>

Πολλά από τα διαγνωστικά εργαλεία που εμπεριέχουν δεδομένα από την κλινική εξέταση, βασίζονται στην άποψη ότι η ΣΠΝ ξεκινάει με τη διαταραχή των λεπτών ινών Αδ και C που διαμεσολαβούν το άλγος και τη θερμοκρασία καθώς και λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και επακόλουθα προσβάλλονται οι μεγάλης διαμέτρου εμμύελες ίνες.<sup>20</sup> Ωστόσο, η άποψη αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί από διαχρονικές προοπτικές μελέτες.<sup>22,23</sup> Σημειώνεται η παράδοξη παρατήρηση ότι το 50% των διαβητικών ατόμων με υποκλινική νευροπάθεια δεν αναφέρει επώδυνα συμπτώματα, ενώ το 25% των διαβητικών ασθενών αναπτύσσει επώδυνη πολυνευροπάθεια.<sup>23</sup>

Τα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιούνται έχουν αρκετούς περιορισμούς. Αρχικά, η εκτίμηση των συμπτωμάτων ακόμα και με σταθμισμένες κλίμακες, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την υποκειμενική αντίληψη των ασθενών. Η νευρολογική εξέταση και ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι περισσότερο αντικειμενικές μέθοδοι, ωστόσο είναι εξετάσεις που απαιτούν χρόνο και ειδικό εξοπλισμό. Επίσης όταν θέτουν τη διάγνωση της ΣΠΝ, η βλάβη είναι ήδη εγκατεστημένη και η νευροπαθητική διαδικασία δεν μπορεί να αναστραφεί.<sup>21</sup> Τέλος, η προτεινόμενη εφαρμογή χρήσης συνδυασμού συμπτωμάτων, σημείων και επιβεβαιωτικών εξετάσεων, χωρίς να διευκρινίζεται η βαρύτητα των επιμέρους παραμέτρων, εισάγει σφάλμα καθώς τα νέα διαγνωστικά μέσα εμπεριέχουν δεδομένα από τα τεστ αναφοράς, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας του νέου διαγνωστικού μέσου (incorporation bias). Το αποτέλεσμα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά την ερευνητική και λιγότερο στην κλινική χρήση τους.<sup>22</sup>

### **1.3.6 Παθογένεια συμμετρικής περιφερικής νευροπάθειας**

Η παθογένεια της διαβητικής πολυνευροπάθειας θεωρείται πολυπαραγοντική. Περιλαμβάνει γενετικούς παράγοντες καθώς και διαφορετικές αλλά αλληλοσυνδεδεμένες

μεταβολικές και μοριακές διαταραχές οφειλόμενες κυρίως στην υπεργλυκαιμία και στην ανεπάρκεια ινσουλίνης και πεπτιδίου C. Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να επιδρά στο μονοπάτι των πολυολών και του οξειδωτικού στρες, ενώ η ανεπάρκεια ινσουλίνης και πεπτιδίου C στην έκφραση και ρύθμιση νευροτροφικών παραγόντων. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις των μηχανισμών αυτών και κατά τη φυσική πορεία του νοσήματος και αναλόγως της κατάταξης (ΣΔ τ 1 ή 2). Το γεγονός αυτό έχει ως συνέπεια τη δυσκολία να βρεθούν κατάλληλοι θεραπευτικοί στόχοι και την ανεπιτυχή έκβαση πολλών θεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν.<sup>12,24</sup>

Η περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια χαρακτηρίζεται από διαταραχή τόσο των εμμύελων όσο και των αμύελων περιφερικών νεύρων. Η επώδυνη μορφή σχετίζεται κυρίως με διαταραχή των λεπτών ινών Aδ (εμμύελες) και C (αμύελες), ενώ η ανώδυνη μορφή που προεξάρχει κυρίως η υπαισθησία ή αναισθησία, σχετίζεται πρωτογενώς με διαταραχή των τύπου A μεγάλης διαμέτρου εμμύελων ινών. Σε πολλές περιπτώσεις συνυπάρχει διαταραχή και των δύο κατηγοριών. Συνδέεται επίσης με μικροαγγειοπάθεια και διαταραχή στη μικροαγγειακή αιματική ροή.<sup>12,24</sup>

Από τη μελέτη των Malik και συν. το 2005 όπου έγιναν νευροφυσιολογικές καταγραφές και βιοψίες του γαστροκνημιαίου νεύρου σε ασθενείς με πρώιμη νευροπάθεια και καθώς η νόσος εξελίχθηκε εννέα έτη αργότερα, παρατηρήθηκε πρώιμη διαταραχή της μυελίνης των εμμύελων ινών, ενώ δε διαπιστώθηκε αξονική εκφύλιση, η οποία είναι μια διαδικασία που εκτιμάται να επηρεάζει πιο όψιμα τις νευρικές ίνες. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε πρώιμη διαταραχή των αμύελων και των λεπτών εμμύελων (Aδ) ινών, και διαπιστώθηκαν τόσο σημεία εκφύλισης όσο και αναγέννησης των ινών. Σημαντική ήταν η παρατήρηση συμμετοχής των κυττάρων του Schwann στην παθογένεια της νόσου. Τα κύτταρα Schwann κατέχουν σημαντικό ρόλο στην υποστήριξη των αξόνων ρυθμίζοντας τις ιδιότητες του κυτταροσκελετού και της μεταφοράς πρωτεϊνών ενώ η υπεργλυκαιμία μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων και να οδηγήσει στην απόπτωσή τους.<sup>11,14</sup>

Η αξονική εκφύλιση επηρεάζει τόσο τις εμμύελες, όσο και τις αμύελες ίνες με βάση το μηκοεξαρτώμενο μοτίβο και επηρεάζοντας περισσότερο τα περιφερικά τμήματα των νεύρων. Μια άλλη παρατήρηση που προέκυψε από πειραματικά μοντέλα είναι ότι παρά το μηχανισμό της παλίνδρομης νέκρωσης, μια παράλληλη διαταραχή προσβάλλει το κυτταρικό σώμα, στο αισθητικό γάγγλιο, εισάγοντας την υπόθεση να ξεκινάει η διαταραχή εκεί και έπειτα να σηματοδοτείται η περιφερική εκφύλιση.<sup>12</sup>

Οι ιστοπαθολογικές μελέτες μέσω βιοψιών καταδεικνύουν σημαντικές αλλαγές στη μικροαγγείωση των νεύρων, όπως πάχυνση της βασική μεμβράνης των τριχοειδών του ενδονευρίου, διαταραχή στη λειτουργία του περικάρυου, στην ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων και το σχηματισμό αρτηριοφλεβωδών επικοινωνιών.<sup>24</sup> Από αρκετές μελέτες επιβεβαιώνεται η συσχέτιση των μικραγγειακών αλλαγών με τη βαρύτητα προσβολής των νεύρων. Η μικροαγγειοπάθεια θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας για τη ΣΠΝ και η βαρύτητά της συσχετίζεται με κλινικά και νευροφυσιολογικά ευρήματα όπως η διαταραχή των ταχυτήτων αγωγής των νεύρων.<sup>12,26</sup>

Τα περισσότερα δεδομένα για τα μεταβολικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην παθολογία της διαβητικής νευροπάθειας προκύπτουν από μελέτες σε πειραματόζωα. Πιο συγκεκριμένα έχουν χρησιμοποιηθεί δύο είδη: τα πειραματικά μοντέλα με διαβητικά ποντίκια, όπου ο διαβήτης επάγεται μέσω του αντινεοπλασματικού παράγοντα της στρεπτοζοκίνης που είναι τοξικός στα β- κύτταρα, και τα διαβητικά ποντίκια τύπου WW/Wor rat, τα οποία αποκτούν ένα διαβητικό σύνδρομο που προσομοιάζει το ΣΔ τ 1 και παρουσιάζουν εικόνα πολυνευροπάθειας που δε φαίνεται να αναστρέφεται μετά τη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας.<sup>24</sup> Οι προτεινόμενοι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι κυρίως οι εξής: η αυξημένη ροή μέσω της μεταβολικής οδού των πολυολών, ο αυξημένος σχηματισμός τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGE s), η επαγόμενη από τη γλυκόζη ενεργοποίηση των ισομορίων της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και η αυξημένη παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS).<sup>11,12,14</sup>

Από τα σημαντικότερα μεταβολικά μονοπάτια που διαταράσσονται στη διαβητική νευροπάθεια είναι αυτό των πολυολών. Η οδός των πολυολών σε φυσιολογικές συνθήκες αποτελεί εναλλακτική οδό μεταβολισμού της γλυκόζης (συμμετέχει σε ποσοστό 3%) και περιλαμβάνει την μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη, μέσω της αναγωγής της αλδόζης, και έπειτα σε φρουκτόζη, μέσω της αφυδρογόνωσης της σορβιτόλης. Η αναγωγή της αλδόζης (ALR 2) ανευρίσκεται στα παρακομβικά κύτταρα του Schwann και στα ενδονεύρια αγγεία. Συνέπεια της υπεργλυκαιμίας είναι η αυξημένη συμμετοχή του μονοπατιού αυτού (σε ποσοστό 30%) με επακόλουθη ενδοκυττάρια αύξηση σορβιτόλης και φρουκτόζης, προκαλώντας οσμωτικό stress, διαταραχές της κυτταρικής μεμβράνης και αντιρροπιστική ελάττωση των επιπέδων ταυρίνης και μωινοσιτόλης. Η ταυρίνη αποτελεί εκτός από οσμωτικό παράγοντα, ενδογενές αντιοξειδωτικό παράγοντα και νευροτροφικό παράγοντα και η έλλειψή της προάγει τη νευρική εκφύλιση.<sup>12</sup> Η μωινοσιτόλη συμμετέχει στη μετατροπή της φωσφοινοσιτόλης σε διακυλγλυκερόλη και ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC),

που συνεισφέρει στην δραστηριότητα της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ΑΤΡάσης, επηρεάζοντας έτσι τη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων. Πιο συγκεκριμένα, η ελαττωμένη δραστηριότητα της ΑΤΡάσης οδηγεί σε ελαττωμένα δυναμικά  $\text{Na}^+$  στη μεμβράνη, αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$  στο νευρικό άξονα και εξοίδηση στις κομβικές και παρακομβικές περιοχές των νευρικών ινών με τελικό αποτέλεσμα την ελαττωμένη αγωγιμότητα τους.<sup>14</sup> Επίσης συμβάλει σε αγγειοσύσπαση και επακόλουθη ελαττωμένη νευροαγγειακή αιματική ροή.<sup>11</sup>

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μη ενζυματική γλυκοζυλίωση που έχει ως αποτέλεσμα τη μη ενζυματική γλυκοοξειδωση πολλών δομικών και λειτουργικών πρωτεϊνών, προάγοντας τη παραγωγή τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs). Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάζεται στην αλληλεπίδραση των AGEs με ειδικούς υποδοχείς τους RAGE που σηματοδοτούν τον πυρηνικό παράγοντα NF-κB, ο οποίος επάγει περαιτέρω φλεγμονώδεις διεργασίες που έχουν ως αποτέλεσμα τη νευροεκφύλιση και τη διαταραχή της αυτό-επιδιόρθωσης. Η συσσώρευση των AGE στον οργανισμό επάγει την αθηροσκληρωτική διεργασία με αυτόν και άλλους διάφορους μηχανισμούς.<sup>12</sup> Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η γλυκοζυλιωμένη μυελίνη αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς RAGE και φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα, προκαλώντας τελικά τμηματική απομυελίνωση.<sup>14</sup> Στα περιφερικά νεύρα, παρατηρείται γλυκοζυλίωση μεγάλων πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού, όπως η τουμπουλίνη, η ακτίνη και το νευροϊνίδιο, προκαλώντας καθυστέρηση στην αξονική μεταφορά. Παράλληλα η γλυκοζυλίωση της λαμινίνης, που περιέχεται στα κύτταρα Schwann και είναι σημαντική στο φαινόμενο παραγωγής νέων αισθητικών απολήξεων από παρακείμενες (sprouting), μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της αναγεννητικής ικανότητας των νευρικών αξόνων.<sup>24</sup>

Αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει εκτός από τη μελέτη των μηχανισμών που προκαλεί η υπεργλυκαιμία και οι διαταραχές που προκαλούνται από την έλλειψη της ινσουλίνης και/ή του πεπτιδίου C. Και τα δύο μόρια κατέχουν νευροπροστατευτικές και αντιαποπτωτικές ιδιότητες.

Το πεπτίδιο C φαίνεται να προκαλεί αυξημένη ενδονευρική αιματική ροή, ενεργοποιώντας τη NOS συνθετάση στο ενδοθήλιο των αγγείων. Επίσης ενεργοποιεί τη  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ΑΤΡάση των νευρικών κυττάρων. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η χορήγηση πεπτιδίου C φάνηκε να βελτιώνει παραμέτρους που αντανακλούν τη λειτουργία των αυτόνομων νευρικών ινών, όπως η διακύμανση της καρδιακής συχνότητας, και των αισθητικών ινών, βελτιώνοντας την αντίληψη θερμού/ψυχρού. Σε πειραματόζωα η χορήγηση πεπτιδίου C οδήγησε σε βελτίωση των ταχυτήτων αγωγής των νεύρων, αποτρέποντας τις παθολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στους κόμβους των νεύρων.<sup>12</sup>

Η ινσουλίνη επίσης εμπλέκεται στο μεταβολικό μονοπάτι της αναγέννησης των νευρικών ινών, συμμετέχοντας μαζί με άλλους ως σημαντικός νευροτροφικός παράγοντας. Η χορήγηση ινσουλίνης έχει θεραπευτικό όφελος στη ΣΠΝ του ΣΔ τ 1, αλλά όχι του τύπου 2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται σε υπόλοιπους ιστούς, φαίνεται να αναπτύσσεται και στους νευρώνες στο ΣΔ τ 2, εμποδίζοντας τη νευροπροστατευτική της δράση.<sup>11</sup> Η σηματοδότηση της ινσουλίνης, προϋποθέτει την αλληλεπίδραση της με τον υποδοχέα ινσουλίνης (IR). Ο υποδοχέας της ινσουλίνης εκφράζεται στους νευρώνες, τόσο στα κυτταρικά σώματα όσο και στους νευράξονες, αλλά και στη γλοία και ειδικότερα στις κομβικές περιοχές των μεμβρανών των νευραξόνων και των κυττάρων Schwann. Ο υποδοχέας ινσουλίνης εκφράζεται και στα μιτοχόνδρια και η χορήγηση ινσουλίνης αποτρέπει την εκπόλωσή τους. Στα κύτταρα Schwann, η ινσουλίνη προάγει την έκφραση της πρωτεΐνης myelin protein zero (MPZ), η οποία αποτελεί δείκτη γονιδιακής έκφρασης της μυελίνης.<sup>29</sup>

Η διαδικασία της *αναγέννησης των νευρικών ινών* διαταράσσεται στη διαβητική νευροπάθεια, συμμετέχοντας στην απώλεια αξόνων. Η διαδικασία της νευρικής αναγέννησης είναι μια περίπλοκη χωροχρονική αλληλουχία γεγονότων που περιλαμβάνει την άμεση έκφραση γονιδίων, την παραγωγή ιντερλευκινών και κυτταροκινών, τη συμμετοχή μακροφάγων, τη βαλλεριανή εκφύλιση, την επαγωγή σύνθεσης πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού και τέλος την παραγωγή νέων αισθητικών απολήξεων (sprouting) από τις παρακείμενες. Στη ΣΠΝ από ΣΔ τ 1 παρατηρούνται διαταραχές σε πολλαπλά επίπεδα αυτής της διεργασίας. Πιο συγκεκριμένα έχουν καταγραφεί αλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν το νευροτροφικό αυξητικό παράγοντα (NGF), επιβράδυνση της διαδικασίας της βαλλεριανής εκφύλισης, διαταραχές στην ωρίμανση των αναγεννηθέντων ινών καθώς και διαταραχές στην έκφραση και τη μεταφορά πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού (όπως τα νευροϊνίδια) από το νωτιαίο γάγγλιο όπου συντίθενται προς τον άξονα. Η ελαττωμένη έκφραση των νευροϊνιδίων οδηγεί σε αναστολή της αύξησης των αξόνων, με επακόλουθη ελάττωση των ταχυτήτων αγωγής των νεύρων.<sup>12,39</sup>

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η κατανόησή μας όσον αφορά τη συμμετοχή των μονοπατιών της *απόπτωσης* στο διαβήτη. Η απόπτωση των αισθητικών γαγγλίων των οπισθίων ριζών (DRG) σχετίζεται σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα με διαταραχές των μιτοχονδρίων, οξειδωτικό στρες, και διαταραχή της δράσης της IGF-1. Σημαντικός ρυθμιστής στην οδό αυτή αποτελεί η οικογένεια πρωτεϊνών Bcl-2, ενώ κομβικό ρόλο παίζουν και οι κασπάσες.<sup>12</sup>

Πρωταρχική σημασία στην παθογένεση της ΣΠΝ φαίνεται να διαδραματίζουν οι διαταραχές που παρατηρούνται στα *κύτταρα Schwann*. Μέσω πολλών μηχανισμών (μονοπάτι



πολυολών, οξειδωτικό στρες, φλεγμονώδης αντίδραση), επηρεάζονται τα κύτταρα Schwann και επακόλουθα δημιουργούνται διαταραχές στη μυελίνη, απομυελίνωση, διαταραχές αγωγιμότητας και διαταραχές στην αναγέννηση των περιφερικών νευρώνων.<sup>11</sup> Τα κύτταρα Schwann παρέχουν γλυκόζη στους νευράξονες, μέσω γλυκόλυσης και η διαταραχή αυτής της διαδικασίας προκαλεί αξονική δυσλειτουργία.<sup>29</sup>

Τέλος, η διαταραχή στη λειτουργικότητα των *μιτοχονδρίων* προκαλεί ελάττωση του ATP και άρα των ATP-επαγόμενων λειτουργιών όπως η αγωγιμότητα των νευραξόνων, η αξονική μεταφορά και η αναγέννηση. Η ελάττωση του ATP προκαλεί μειωμένη ενεργότητα της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPάσης, αύξηση ενδοκυττάρου  $\text{Na}^+$  και μέσω της αντλίας  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$ . Τελικά ευοδώνεται η εκπόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης, ενώ ενεργοποιείται και το μονοπάτι της καλπαίνης, υπεύθυνο για την αξονική εκφύλιση. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα ανέδειξαν πως η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων των νευρώνων και της νευρογλοίας δεν οφείλεται σε αλλαγές στην έκφραση μιτοχονδριακών γονιδίων ή πρωτεϊνών, αλλά κυρίως στην ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών μεταβολισμού της γλυκόζης.<sup>29</sup>

### 1.3.7 Φυσική ιστορία της συμμετρικής περιφερικής πολυνευροπάθειας

Ο επιπολασμός και η φυσική ιστορία της διαβητικής νευροπάθειας διαφέρουν στους δύο τύπους σακχαρώδους διαβήτη. Στο ΣΔτ1 ο επιπολασμός αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία, όπως ήδη αναφέρθηκε, ενώ στο ΣΔτ2 μπορεί να έχει εγκατασταθεί ακόμα και πριν τη διάγνωσή του. Πιθανώς η διαφορά αυτή αντανακλά διαφορές που παρατηρούνται στους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΣΠΝ στα δύο είδη διαβήτη.<sup>8</sup> Στο ΣΔτ1 παρατηρούνται αλλαγές στις κομβικές και παρακομβικές περιοχές των νευρών όπως διαταραχές της αξονογλοιακής σύναψης και παρακομβική απομυελίνωση, διαταραχές που φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με την έλλειψη ινσουλίνης και όχι με την υπεργλυκαιμία. Στο ΣΔτ2 χαρακτηριστική είναι η τμηματική απομυελίνωση.<sup>12</sup>

Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στη ΣΠΝ μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες: τις αναστρέψιμες και τις μόνιμες. Στα πρώιμα στάδια παρατηρούνται δυνητικά αναστρέψιμες βλάβες των νευρών. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει ελάττωση στις ταχύτητες αγωγής των νευρών, οι οποίες επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά τη διόρθωσή της («μεταβολική φάση»). Ο μηχανισμός που θεωρείται υπεύθυνος για αυτές τις αλλαγές είναι η διαταραχή της δραστηριότητας της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPάσης.<sup>12,24,48</sup> Στη μελέτη των Srinivasan και συν., σε πειραματικό μοντέλο με ποντίκια που πάσχουν από ΣΔτ1 παρατηρήθηκε διαταραχή

των μιτοχονδρίων και απόπτωση των αισθητικών γαγγλίων, ενώ από το νευροφυσιολογικό έλεγχο καταγράφηκε ελάττωση των ταχυτήτων αγωγής των νεύρων. Όλες αυτές οι διαταραχές επανήλθαν στο φυσιολογικό, εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη αντιδιαβητικής αγωγής-ινσουλίνης.<sup>65</sup> Αρκετές παρόμοιες μελέτες αναδεικνύουν αναστρέψιμες διαταραχές, γεγονός πολύ σημαντικό για την εφαρμογή θεραπευτικών παρεμβάσεων στη φάση αυτή.<sup>24</sup>

Σταδιακά, δημιουργούνται επιπρόσθετες βλάβες, που προέρχονται από τις συνέπειες του οξειδωτικού stress και την προοδευτική διαταραχή στην έκφραση νευροτροφικών παραγόντων. Αποτέλεσμα αυτών των παρατεινόμενων διαδικασιών είναι η ατροφία του νευράξονα σε μηκοεξαρτώμενο μοτίβο, οπότε παρατηρούνται οι μόνιμες αλλαγές των νευρικών ινών, που αντανακλώνται και στις νευροφυσιολογικές παραμέτρους («δομική φάση»).

Η προοδευτική, χρόνια επιδείνωση των αντικειμενικών λειτουργικών δοκιμασιών δεν είναι γραμμική και δεν επηρεάζει το ίδιο όλα τα νεύρα, αντανακλώντας τη διαδικασία της αξονικής μηκο-εξαρτώμενης παλίνδρομης νέκρωσης.<sup>12</sup> Είναι γνωστό πως στα αρχικά στάδια της νευροπάθειας βλάπτονται τα νεύρα των κάτω άκρων, ακολουθούμενα από εκείνα των άνω άκρων, και αυτό αποδίδεται στο μεγαλύτερο μήκος νευραξόνων και άρα της ευαλωτότητας που έχουν.<sup>32</sup> Υπάρχουν πλέον αρκετά ερευνητικά δεδομένα, που αναδεικνύουν πρώιμες διαταραχές σε νευροφυσιολογικές παραμέτρους των άνω άκρων χωρίς ωστόσο οι αλλαγές αυτές να παρατηρούνται σε βαθμό που να δημιουργούν κλινικά συμπτώματα.<sup>28</sup> Στη μελέτη των Laudadio και συν. όπου εξετάστηκαν με νευροφυσιολογικό έλεγχο διαβητικοί ασθενείς με ήπια ΣΠΝ, υπό αντιδιαβητική αγωγή, σε διάστημα 12 και 18 μηνών και ενώ λάμβαναν αγωγή με placebo, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της περιφερικής ταχύτητας αγωγής του μέσου νεύρου μαζί με παράταση του F κύματος του περονιαίου νεύρου. Διαπιστώθηκε επίσης ελάττωση της ταχύτητας αγωγής του ωλενίου νεύρου, ενώ το ύψος και η αισθητική ταχύτητα αγωγής του γαστροκνημιαίου νεύρου επηρεάστηκαν σε μικρότερο βαθμό. Σημαντική ήταν η επίδραση και στη διαταραχή της παλλαισθησίας, αλλά και σε κάποιους δείκτες του αυτονόμου.<sup>28</sup>

Η χρήση νεότερων νευροφυσιολογικών μεθόδων, που ανιχνεύουν τις διαταραχές στη διεγερσιμότητα των νευραξόνων, και η ανάλυση των ευρημάτων τους στα διάφορα στάδια της ΣΠΝ, μπορούν να βοηθήσουν ακόμα περισσότερο στην κατανόηση της φυσικής ιστορίας της νόσου. Από τη μελέτη των Sung και συν. το 2017 διαπιστώθηκε πως τα αισθητικά νεύρα επηρεάστηκαν πιο πρώιμα από τα κινητικά και με διαφορετικό τρόπο. Συγκεκριμένα, στα αισθητικά νεύρα παρατηρήθηκε πρώιμη διαταραχή της διεγερσιμότητας των νευραξόνων, αντανακλώντας πιθανή διαταραχή στην αντλία  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ή στα κομβικά κανάλια  $\text{Na}^+$ , στα αρχικά στάδια του διαβήτη. Διαταραχή στο ύψος των ΣΑΔΕ των περιφερικών τμημάτων των νεύρων,

που υποδηλώνει ελάττωση των νευρικών αξόνων, διαπιστώθηκε στην ομάδα διαβητικών ασθενών με μέτρια έως σοβαρή συμπτωματολογία. Στην ίδια ομάδα δεν είχαν επηρεαστεί τα κινητικά νεύρα.<sup>66</sup>

Τέλος, υπάρχουν μελέτες όπως αυτή του Eaton και συν. όπου αναδεικνύεται ατροφία του νωτιαίου μυελού σε διαβητικούς ασθενείς τόσο με πολυνευροπάθεια όσο και χωρίς, εισάγοντας το ενδεχόμενο στην παθογένεια της ΣΠΝ να συμμετέχουν πρώιμα διαταραχές και σε κεντρικότερο επίπεδο.<sup>67</sup>

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, επικρατεί η αντίληψη ότι η βλάβη των μικρών εμμύελων και αμύελων ινών προηγείται της βλάβης των μεγάλης διαμέτρου εμμύελων ινών. Νεότερες μελέτες ωστόσο παρέχουν ενδείξεις ότι συνηθέστερα συνυπάρχει παράλληλη διαταραχή και των δύο ειδών με τις λεπτές ίνες να διατηρούν τη δυνατότητα αναγέννησης τους ακόμα και σε προχωρημένα στάδια.<sup>23</sup>

### **1.3.8 Νευροφυσιολογικές δοκιμασίες στη διάγνωση της συμμετρικής περιφερικής πολυνευροπάθειας**

Σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA), η διάγνωση της ΣΠΝ είναι κυρίως κλινική. Ο ρόλος των νευροφυσιολογικών δοκιμασιών ωστόσο έχει καθιερωθεί, αφού έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα τόσο στον αποκλεισμό άλλων αιτιών, όσο και στην κατάταξη και σταδιοποίηση της ΣΠΝ. Επιπρόσθετα, ακόμα και όταν απουσιάζουν κλινικά συμπτώματα, ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι μια αντικειμενική και ποσοτική μέθοδος για να διαπιστωθεί η πολυνευροπάθεια, όπως προκύπτει από πολλές πληθυσμιακές μελέτες σειρών διαβητικών ασθενών είτε ασθενών –μαρτύρων.<sup>30</sup>

Σύμφωνα με τα κριτήρια που τέθηκαν από την Αμερικανική Ένωση Ηλεκτροφυσιολογίας (AANEM) για τη διάγνωση της συμμετρικής περιφερικής πολυνευροπάθειας, αυτή δεν πρέπει να βασίζεται σε μία εξέταση εκλογής, αλλά στη σωστή συνεκτίμηση των συμπτωμάτων, των σημείων από την κλινική εξέταση και των ευρημάτων από το νευροφυσιολογικό έλεγχο. Η κλινική εξέταση από μόνη της μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση κατά τη διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας, ενώ όταν η διάγνωση βασίζεται σε νευροφυσιολογική μελέτη, τα αποτελέσματα φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη επαναληψιμότητα.<sup>16</sup>

Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος μπορεί να περιλαμβάνει την καταγραφή του ύψους, του λανθάνοντος χρόνου και της ταχύτητας αισθητικών και κινητικών νεύρων, την καταγραφή του F κύματος στα άνω και κάτω άκρα, τη μελέτη του H reflex και το ηλεκτρομυογράφημα.<sup>3</sup>

Δεδομένου ότι η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια που οφείλεται στο σακχαρώδη διαβήτη είναι μια κυρίως αξονική, μηκοεξαρτώμενη πολυνευροπάθεια, η αξονική βλάβη εμφανίζεται πρώιμα στις ίνες με τη μεγαλύτερη πορεία με συνέπεια τα ηλεκτροφυσιολογικά φαινόμενα να είναι εντονότερα στα άκρα.<sup>49,78</sup> Από τα πιθανά παθολογικά ευρήματα, η πιο συχνή και σοβαρή διαταραχή είναι η ελάττωση του ύψους του αισθητικού προκλητού δυναμικού των νεύρων των κάτω άκρων, με μία μικρή ελάττωση της ταχύτητας αγωγής.<sup>4,77</sup> Η ελάττωση του ύψους αντανακλά την ελάττωση του αριθμού των λειτουργικών αξόνων λόγω της αξονικής εκφύλισης, ενώ η ταχύτητα αγωγής ελαττώνεται λόγω της απώλειας αριθμού εμμύελων μεγάλης διαμέτρου ταχέων νευρικών ινών (>7μ), που ωστόσο αποτελούν τη μειοψηφία των συνολικών εμμύελων ινών του νεύρου.<sup>32,49</sup> Σημειώνεται επίσης, πως για να καταγραφεί ελάττωση του ύψους του ΣΑΔΕ ή ΣΜΔΕ, πρέπει να υπάρχει απώλεια μεγαλύτερη από το 50-80% των νευρικών ινών.<sup>34</sup> Παράλληλα, αλλά πιθανώς πιο πρώιμα και ανεξάρτητα από τη διαδικασία της αξονικής εκφύλισης, παρατηρούνται στοιχεία απομυελινωτικής διαταραχής, όπως προκύπτει από τα ευρήματα ορισμένων νευροφυσιολογικών μελετών σε διαβητικούς ασθενείς.<sup>34</sup> Πιο συγκεκριμένα, η συχνή καταγραφή ελαφρώς ελαττωμένων ταχυτήτων αγωγής αισθητικών και μυικών προκλητών δυναμικών διαβητικών ασθενών, που μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και με φυσιολογικό ύψος των αντίστοιχων δυναμικών, υποδηλώνει τη συνύπαρξη απομυελινωτικού φαινομένου, αφού το εύρημα αυτό δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην αξονική εκφύλιση ή τη μερική απώλεια κινητικών μονάδων.<sup>25,77</sup>

Για τη σωστή ερμηνεία των νευροφυσιολογικών αποτελεσμάτων αλλά και τη χρήση τους σε επιδημιολογικές μελέτες είναι σημαντική η εφαρμογή κατάλληλων κριτηρίων για τη διάκριση φυσιολογικών/παθολογικών τιμών.<sup>30</sup> Οι φυσιολογικές τιμές είναι δεδομένα που χαρακτηρίζουν σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό, τι είναι σύνηθες σε μία χρονική στιγμή ή χρονική περίοδο για μία συγκεκριμένη εξέταση ή μέθοδο. Τα δεδομένα αυτά είναι πολύ σημαντικά γιατί θα καθορίσουν την παρουσία ή απουσία παθολογίας και άρα τη διάγνωση της πολυνευροπάθειας.<sup>15</sup>

Σε πλήθος μελετών έχει διαπιστωθεί η επίδραση της ηλικίας, του ύψους, του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος στο ύψος και τις ταχύτητες αγωγής των αισθητικών και μυικών προκλητών δυναμικών.<sup>34</sup> Η ηλικία σχετίζεται με απώλεια νευρικών αξόνων και ελάττωση του ύψους των ΣΑΔΕ. Το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος επηρεάζει τα ΣΑΔΕ των άνω άκρων κυρίως. Το ύψος έχει αρνητική συσχέτιση με το ΣΑΔΕ των αισθητικών νεύρων.<sup>73</sup> Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός κατώτερων φυσιολογικών ορίων προσαρμοσμένων στην ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος αποκτά ιδιαίτερα σημαίνοντα ρόλο στη διάγνωση της πολυνευροπάθειας.<sup>61</sup>

Σε μια μεγάλη καταγραφή ασθενών, που περιλάμβανε 380 άτομα με διαβητική νευροπάθεια, (Rochester Diabetic Neuropathy Study), οι διαταραχές που διαπιστώθηκαν συχνότερα ήταν οι εξής: ελάττωση της ταχύτητας αγωγής του περονιαίου νεύρου (26,3%), ελάττωση του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου (25,4%), ελάττωση της ταχύτητας αγωγής του κνημιαίου νεύρου (24,8%), ελάττωση της ταχύτητας αγωγής του ωλένιου νεύρου (21,3%), παράταση του κύματος F του περονιαίου (16,9%) και του ωλένιου νεύρου (16%).<sup>15,16</sup> Σε μια άλλη μελέτη των Kohara και συν. που μελέτησε 132 υγιείς και 172 ασθενείς με κλινική σημειολογία διαβητικής νευροπάθειας, ο λανθάνων χρόνος του F κύματος του μέσου και του κνημιαίου νεύρου, ήταν οι νευροφυσιολογικοί δείκτες που παρουσίαζαν τη μεγαλύτερη επαναληψιμότητα και τη μικρότερη διακύμανση σε διαδοχικές μετρήσεις στα ίδια άτομα, συγκριτικά με τις ταχύτητες αγωγής και τα ύψη των ΣΑΔΕ και ΣΜΔΕ και άρα οι παθολογικές τιμές τους θα μπορούσαν να αξιολογηθούν με μεγαλύτερη ασφάλεια σε μελλοντικές έρευνες. Από τη μελέτη των Andersen και συν. σε διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με υγιείς η παράταση του F κύματος του περονιαίου νεύρου βρέθηκε ως ένας αρκετά ευαίσθητος δείκτης στη διάγνωση της ΣΠΝ.<sup>25,75,79</sup>

Η καταγραφή του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου περιλαμβάνεται στη μελέτη για πιθανή πολυνευροπάθεια, καθώς αποτελεί ένα περιφερικό νεύρο του κάτω άκρου που προσβάλλεται πρώιμα σε ΣΠΝ και σπάνια υπόκειται σε συμπιεστικές παγιδεύσεις. Η μεμονωμένη εξέταση του γαστροκνημιαίου νεύρου αν και έχει υψηλή ειδικότητα, παρουσιάζει μέτρια ευαισθησία, που ποικίλλει στις διάφορες μελέτες από 36% έως 71%.<sup>36</sup> Παρόμοια ευαισθησία διαπιστώνεται κατά τον έλεγχο του ραχιαίου γαστροκνημιαίου νεύρου (68%).<sup>36,46</sup> Από τη βιβλιογραφία προτείνεται ότι στα κάτω άκρα προσβάλλονται κατά σειρά τα πελματιαία, τα γαστροκνημιαία και τα έσω περονιαία νεύρα.<sup>4</sup> Η καταγραφή περιφερικότερων νεύρων του γαστροκνημιαίου έχει προταθεί από κάποιους μελετητές, καθώς μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στη διάγνωση της ΣΠΝ, αλλά με κόστος τη χαμηλότερη ειδικότητα.<sup>22</sup>

Συνολικά, η χρήση κάθε μεμονωμένης παθολογικής τιμής από αυτές που προαναφέρθηκαν υπόκειται σε περιορισμούς όσον αφορά το συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας. Κατά τη μελέτη του Dyck και συν., αποδείχθηκε πως ο συνδυασμός άνω των δύο παθολογικών τιμών, ήταν απαραίτητος για να μειωθούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, λόγω της μεγάλης πιθανότητας μια μεμονωμένη παθολογική τιμή να παριστά διαταραχή ενός νεύρου και όχι ένδειξη πολυνευροπάθειας.<sup>16,30</sup>

Τελικά, το 2005 τέθηκαν από την AANEM τα νευροφυσιολογικά κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για τη διάγνωση της ΣΠΝ. Ο ορισμός περιλάμβανε την ανάδειξη παθολογικών τιμών σε μία παράμετρο της νευρικής αγωγιμότητας σε δύο τουλάχιστον διαφορετικά νεύρα,

το ένα από το οποίο πρέπει να είναι το γαστροκνημιαίο νεύρο. Ως παθολογικές, ορίζονται οι τιμές που βρίσκονται πάνω από την 99<sup>η</sup> των τιμών ή κάτω από την 1<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση των φυσιολογικών τιμών. Πρέπει να συνυπολογίζονται παράγοντες όπως η ηλικία, το ύψος, το βάρος και το φύλο για τη σωστή εκτίμηση των φυσιολογικών παραμέτρων.<sup>21</sup>

Σε μία πλήρη νευροφυσιολογική καταγραφή ελέγχονται το γαστροκνημιαίο, το μέσο και το ωλένιο, ως αισθητικά νεύρα, το περνιαίο, το κνημιαίο, το μέσο, το ωλένιο, ως κινητικά νεύρα καθώς και τα F κύματα αυτών. Η πλήρης αυτή καταγραφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη των μορφών της πολυνευροπάθειας και τη σταδιοποίηση της βαρύτητάς της. Προτείνεται ωστόσο και ένα πιο απλοποιημένο μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο η εξέταση ξεκινάει με τον έλεγχο του γαστροκνημιαίου (αισθητικού) νεύρου και του περνιαίου (κινητικού) νεύρου, ετερόπλευρα. Εάν δεν παρουσιάζουν παθολογικές τιμές σε κάποια από τις παραμέτρους τους, τότε η εξέταση θεωρείται ότι δεν αναδεικνύει ευρήματα συμβατά με πολυνευροπάθεια. Εάν καταγραφούν παθολογικές τιμές, τότε πρέπει να μελετηθούν και τα αντίπλευρα άκρα καθώς και το ΣΑΔΕ του ωλένιου και του μέσου νεύρου και το ΣΜΔΕ του μέσου νεύρου αμφοτερόπλευρα.<sup>15,21</sup>

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση του 2020, που βασίζεται στη μελέτη των Tankisi και συν., όπου μελετήθηκαν 313 ασθενείς με υποψία πολυνευροπάθειας και επιβεβαιώθηκε η διάγνωση στους 219 από τους εξεταζόμενους, 1 έως 6 έτη αργότερα, αναδείχθηκε ως μέθοδος με τη μεγαλύτερη ευαισθησία, η καταγραφή του F- κύματος του κνημιαίου νεύρου (72%). Η ευαισθησία του γαστροκνημιαίου νεύρου ήταν 49% με χρήση επιφανειακών ηλεκτροδίων και 66% με βελονοειδή, ενώ του έσω πελματιαίου 70% και του ραχιαίου γαστροκνημιαίου 68%. Συμπερασματικά, προτείνεται η συνδυαστική μελέτη του κνημιαίου και γαστροκνημιαίου νεύρου, σαν καταλληλότερος συνδυασμός για τη διάγνωση της ΣΠΝ. Και εδώ αναδείχθηκε η σημασία να καταγράφονται παθολογικές τιμές σε τουλάχιστον δύο παραμέτρους για να τεθεί η διάγνωση της ΣΠΝ.<sup>46,47</sup>

Οι ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στη συνήθη κλινική πράξη έχουν κάποιους περιορισμούς. Εκτιμούν τη λειτουργία μόνο των μεγάλης διαμέτρου εμμύελων ινών, που αποτελούν το 20% των νευρικών ινών. Δεν μπορούν να μας δώσουν πληροφορίες για πιθανή διαταραχή των λεπτών ινών, που αποτελούν τη πλειοψηφία (80%) του συνόλου των νευρικών ινών, η οποία μπορεί να υπονοείται από την παρουσία αντίστοιχης συμπτωματολογίας, ενώ δύναται να ελεγχθεί μόνο με συγκεκριμένες νευροφυσιολογικές μεθόδους. Επίσης δεν μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για την πρωταρχική παθολογική διεργασία.<sup>31</sup>

## 1.4 ΚΕΡΚΙΔΙΚΟ ΝΕΥΡΟ

### 1.4.1 Στοιχεία ανατομίας

Το κερκιδικό νεύρο είναι ο μεγαλύτερος μήκους τελικός κλάδος του βραχιονίου πλέγματος και στο σχηματισμό του συμβάλλουν τα νωτιαία νεύρα από το Α5 έως το Α8, ενώ περίπου στο 10% του πληθυσμού φέρει νευράξονες και από το Θ1 νωτιαίο νεύρο. Αποτελεί τη συνέχεια του ραχιαίου ή κάτω δευτερεύοντος στελέχους του βραχιονίου πλέγματος, μετά την έκφυση του θωρακορραχιαίου και του μασχαλιαίου νεύρου.<sup>50</sup>

Στην περιοχή της μασχάλης βρίσκεται οπίσθια της μασχαλιαίας αρτηρίας, ενώ στο περιφερικό τμήμα της μασχάλης και στο εγγύς τμήμα του βραχίονα πορεύεται πίσω από τη βραχιόνια αρτηρία, εν τω βάθει του μείζονος και ελάσσονος θωρακικού μυός. Στο εγγύς άνω άκρο, το κερκιδικό νεύρο συνεχίζει διατρέχοντας την πρόσθια επιφάνεια της μακράς κεφαλής του τρικεφάλου, οπότε και εισέρχεται στην περιοχή του βραχίονα. Στη συνέχεια το νεύρο πορεύεται στο διάστημα μεταξύ της μακράς και της έσω κεφαλής κεφαλής του τρικεφάλου, όπου βρίσκεται στο κεντρικό τμήμα της σπειροειδούς αύλακας. Το νεύρο συνεχίζει περιφερικότερα μεταξύ των εκφύσεων της έσω και της έξω κεφαλής του τρικεφάλου. Παραμένει σε επαφή με το βραχιόνιο οστό και εισέρχεται την περιοχή των καμπτήρων, διαπερνώντας το έξω μεσομύιο διάφραγμα. Εκεί πορεύεται στην ανατομική κατασκευή που ονομάζεται «κερκιδικός σωλήνας», κάτω από τους ακόλουθους μύες: τον βραχιονοκερκιδικό, τον μακρό κερκιδικό εκτείνοντα των δακτύλων, τον βραχύ κερκιδικό εκτείνοντα τον καρπό.<sup>52,53</sup>

Περιφερικά της άρθρωσης του αγκώνα, το κερκιδικό νεύρο βρίσκεται κεντρικά της εν τω βάθει κεφαλής του υπτιαστή μυός. Στην περιοχή αυτή διαιρείται στους δύο τελικούς κλάδους, τον επιπολής και τον εν τω βάθει κλάδο. Η τοποθεσία της διακλάδωσης αυτής ποικίλει και μπορεί να είναι είτε εγγύς, είτε περιφερικά του έξω επικονδύλου.

Ο εν τω βάθει κλάδος, καταλήγει στο οπίσθιο μεσόστεο νεύρο, που είναι αμιγώς κινητικό νεύρο. Η επιπολής κεφαλή του υπτιαστή μυ σχηματίζει ένα ινώδες τόξο, το τόξο του Frohse, μέσω του οποίου περνάει το οπίσθιο μεσόστεο νεύρο. Ο εν τω βάθει κλάδος, πορεύεται ανάμεσα στις κεφαλές του υπτιαστή μυ και έπειτα εισέρχεται στο διαμέρισμα των εκτεινόντων, όπου βρίσκεται εν τω βάθει του κοινού εκτείνοντα των δακτύλων και επιπολής του μακρού απαγωγού τον αντίχειρα. Έπειτα διακλαδίζεται σε ένα μεγάλο αριθμό κλάδων, νευρώνοντας τους υπόλοιπους εκτείνοντες του καρπού, των δακτύλων και του αντίχειρα (βραχεία κεφαλή του κερκιδικού εκτείνοντα τον καρπό, κοινό εκτείνοντα των δακτύλων, ωλένιο εκτείνοντα τον καρπό, μακρό απαγωγό του αντίχειρα, ίδιο εκτείνοντα τον δείκτη, μακρό εκτείνοντα τον

αντίχειρα, και βραχύ εκτείνοντα τον αντίχειρα). Ενώ θεωρείται αμιγώς κινητικός κλάδος, περιέχει αισθητικές ίνες που αφορούν την εν τω βάθει αίσθηση του μεσόστεου υμένα και των αρθρώσεων της κερκίδας και της ωλένης.<sup>54</sup>

Ο επιπολής αισθητικός κλάδος πορεύεται επιπολής του υπτιαστή μυός και εν τω βάθει του βραχιονοκερκιδικού μυός, όπου συνεχίζει την πορεία του σχεδόν κατά τα δύο τρίτα του αντιβραχίου. Μεταξύ των τενόντων του βραχιονοκερκιδικού και του μακρού κερκιδικού εκτείνοντα τον καρπό, το νεύρο διατιτραίνει την περιτονία του αντιβραχίου και φέρεται υποδοριώς. Σε αυτή την περιοχή, ο Wartenberg το 1932 περιέγραψε σύνδρομο παγίδευσης του νεύρου, το οποίο προκαλεί είτε αιμωδίες και δυσαισθησίες στη ραχιαία και έξω επιφάνεια του καρπού, είτε ευαισθησία τοπικά στην ψηλάφηση της περιοχής. Ενώ θεωρείται αμιγώς αισθητικό νεύρο, στο 25% των ανατομικών παρασκευασμάτων, έχει βρεθεί να παρέχει νεύρωση στον βραχύ κερκιδικό εκτείνοντα τον καρπό. Στη συνέχεια, το νεύρο πορεύεται στη ραχιαία επιφάνεια του καρπού, γίνεται επιφανειακό οκτώ εκατοστά κεντρικότερα της κερκιδικής στυλοειδούς απόφυσης και διακλαδίζεται τρία περίπου εκατοστά περιφερικότερα, επιπολής του ραχιαίου εγκάρσιου συνδέσμου, σε έσω και έξω κλάδους. Ο έξω κλάδος παρέχει αισθητική νεύρωση στη ραχιαία επιφάνεια του αντίχειρα, ενώ ο έσω συνεχίζει περιφερικά και διακλαδίζεται σε μικρότερους κλάδους που διαπερνούν επιπολής τον μακρό εκτείνοντα των δακτύλων και παρέχουν αισθητική νεύρωση στην ωλένια πλευρά του αντίχειρα και τη ραχιαία επιφάνεια του καρπού και των δακτύλων.<sup>54,58</sup>

Οι αισθητικές ίνες που φτάνουν στη βάση του αντίχειρα προέρχονται κυρίως από την Α6 ρίζα.<sup>25</sup> Στην αισθητική νεύρωση του αντίχειρα συμμετέχει και το πλάγιο έξω δερματικό νεύρο του αντιβραχίου, που παρουσιάζει ανατομικές αναστομώσεις με τους δακτυλικούς κλάδους του κερκιδικού σε ποσοστό από 20,83 έως 75% . Σε μικρό ποσοστό ασθενών έχει βρεθεί η περιοχή να λαμβάνει αισθητική νεύρωση μόνο από το έξω δερματικό νεύρο του αντιβραχίου.<sup>71,74</sup>

#### **1.4.2 Μέθοδοι ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου του ΣΑΔΕ του επιπολής κλάδου του κερκιδικού νεύρου**

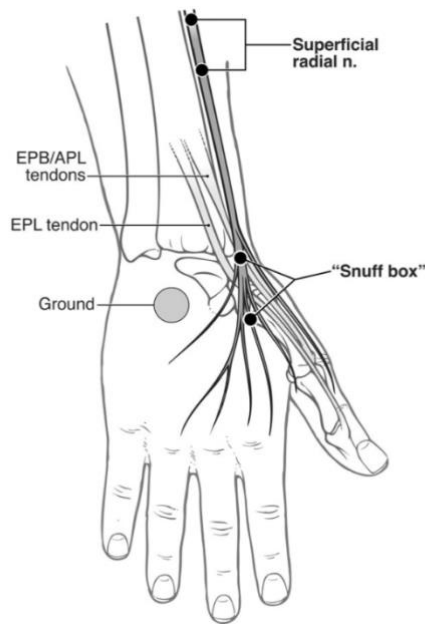
Η νευροφυσιολογική καταγραφή του επιπολής κλάδου του κερκιδικού νεύρου, μπορεί να γίνει τόσο ορθόδρομα όσο και αντίδρομα. Συνηθέστερα η καταγραφή του γίνεται είτε στην περιοχή της ανατομικής ταμπακοθήκης, είτε στη βάση του αντίχειρα είτε στο μακρό εκτείνοντα τους δακτύλους.<sup>25,57,58</sup>



Οι πρώτες καταγραφές του δυναμικού ενεργείας του επιπολής κερκιδικού κλάδου αναφέρονται από τους Downie και Scott. Χρησιμοποιήθηκε ορθόδρομη μέθοδος, η καταγραφή έγινε στην έξω επιφάνεια του αντιβραχίου και ο ερεθισμός στη ραχιαία επιφάνεια του καρπού. Το μέσο ύψος του ΣΑΔΕ ήταν 3,8  $\mu\text{V}$  και η μέση ταχύτητα 56,3 m/s.<sup>64</sup> Αργότερα, οι ίδιοι μελετητές χρησιμοποίησαν την αντίδρομη μέθοδο, με την καταγραφή να γίνεται στο ψηλαφητό μέρος του νεύρου επί του τένοντα του μακρού εκτείνοντα τον αντίχειρα και τον ερεθισμό στη μεσότητα του αντιβραχίου, κοντά στην κεφαλική φλέβα και από τις καταγραφές που προέκυψαν, το μέσο ύψος 11,4  $\mu\text{V}$  και η μέση ταχύτητα 53.8 m/s. Το ίδιο έτος οι Shahani και συν. μελέτησαν τον επιπολής κερκιδικό κλάδο τόσο με την ορθόδρομη, όσο και την αντίδρομη μέθοδο. Ο ερεθισμός του νεύρου έγινε σε τρία διαφορετικά επίπεδα: άνωθεν του έξω επικονδύλου, στον αγκώνα και στο μέσο του αντιβραχίου. Το μέσο ύψος του ΣΑΔΕ ήταν 21  $\mu\text{V}$  ανεξαρτήτως μεθόδου. Αργότερα, οι Shirali και Sadler χρησιμοποίησαν επιφανειακά ηλεκτρόδια με ορθογώνιο σχήμα και κατέγραψαν το ΣΑΔΕ από την περιοχή ανάμεσα στο δείκτη και τον αντίχειρα. Ο ερεθισμός έγινε τέσσερα εκατοστά κεντρικότερα του καρπού και σε τρία σημεία κεντρικότερα (άνωθεν του έξω επικονδύλου, στον αγκώνα και στο μέσο του αντιβραχίου). Το ύψος του ΣΑΔΕ από το περιφερικότερο σημείο ήταν 54  $\mu\text{V}$ , και η μέση ταχύτητα κεντρικά ήταν 77 m/sec, ενώ περιφερικότερα 65 m/sec.<sup>56</sup>

Κατά τη συνηθέστερη θέση καταγραφής του δυναμικού, το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετείται επί του τένοντα του μακρού εκτείνοντα τους δακτύλους ή ελάχιστα επί τα εκτός αυτού, εκεί που ψηλαφάται το νεύρο, ενώ ο ερεθισμός γίνεται δέκα εκατοστά κεντρικότερα κατά μήκος του κερκιδικού οστού, με την κάθοδο τοποθετημένη περιφερικότερα της ανόδου.<sup>58</sup> Η συνηθέστερη θέση καταγραφής του επιπολής αισθητικού κερκιδικού νεύρου κατά τη νευροφυσιολογική εξέταση φαίνεται στην **εικόνα 1**.

Μια διαφορετική μέθοδος που αναφέρεται στη βιβλιογραφία είναι η χρήση βελονοειδούς καταγραφικού στον καρπό ή δακτυλιοειδούς στον αντίχειρα και η τοποθέτηση καταγραφικών στις ακόλουθες θέσεις: στην περιοχή του καρπού δύο εκατοστά κεντρικότερα της στυλοειδούς απόφυσης, στην περιοχή του αγκώνα ανάμεσα στον βραχιονοκερκιδικό μυ και τον τένοντα του δικέφαλου βραχιόνιου μυ, στη μεσότητα της ραχιαίας επιφάνειας του βραχίονα στη σπειροειδή αύλακα, καθώς και στη μασχαλιαία περιοχή ανάμεσα στον κορακοβραχιόνιο και την έσω κεφαλή του τρικεφάλου. Κατά την ορθόδρομη αυτή μέθοδο, έχει παρατηρηθεί συμμετοχή του μέσου νεύρου, 25% για την καταγραφή στον καρπό ή τον αγκώνα και έως 50% στη μασχαλιαία χώρα.<sup>25,56</sup>



**Εικόνα 1: Η συνηθέστερη θέση καταγραφής του επιπολής αισθητικού κερκιδικού νεύρου κατά τη νευροφυσιολογική εξέταση**

**Πηγή: Atlas of nerve conduction studies and electromyography, Leis A, Schenk M**

Στη μελέτη των Park και συν. έγινε σύγκριση των ανατομικών παρασκευασμάτων με νευροφυσιολογικές μελέτες σε υγιείς, για να συγκριθούν τρεις θέσεις καταγραφής και να βρεθεί η ανατομική θέση με τη μέγιστη απάντηση για τους δύο κλάδους του επιπολής κλάδου του κερκιδικού νεύρου. Σύμφωνα με αυτή, η μέγιστη απάντηση για τη μελέτη του έσω κλάδου ήταν η βάση της ανατομικής ταμπακοθήκης. Για τη μελέτη του έξω κλάδου, βέλτιστη τοποθεσία των καταγραφικών ηλεκτροδίων ήταν η πρώτη μετακαρποφαλαγγική άρθρωση, επί τα εκτός του μακρού εκτείνοντα τον αντίχειρα.<sup>55</sup>

Όσον αφορά την αισθητική νεύρωση του αντίχειρα, κατά τη μελέτη των Capellari και συν. κατεγράφη το ΣΑΔΕ των τελικών κλάδων, έσω και έξω, του επιπολής αισθητικού κερκιδικού νεύρου με την αντίδρομη μέθοδο. Για τον έξω κλάδο η καταγραφή και ο ερεθισμός έγιναν στα σημεία που υπέδειξε η προηγηθείσα μελέτη των Park και συν. Για τον έσω κλάδο, η καταγραφή έγινε από το δακτυλικό νεύρο στη ραχιαίο-ωλένια πλευρά του αντίχειρα και ο ερεθισμός πλησίον του τένοντα του μακρού απαγωγού του μεγάλου δακτύλου.<sup>71</sup>

### 1.4.3 Κερκιδικό νεύρο και πολυνευροπάθειες

Η εξέταση του κερκιδικού νεύρου είναι σημαντική στη μελέτη των πολυνευροπαθειών, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης τόσο στις μηκοεξαρτώμενες αξονικές όσο και στις απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες. Συγκριτικά με το μέσο νεύρο, στο σημείο καταγραφής του συνήθως δε προσβάλλεται από πιεστικές παγιδεύσεις, ενώ το τμήμα που εξετάζεται είναι κεντρικότερο από το αντίστοιχο του μέσου νεύρου. Επειδή καταγράφεται στο σημείο όπου παρέχει αισθητική νεύρωση περιέχει μερικούς τελικούς νευράξονες. Το γαστροκνημιαίο νεύρο στο εξεταζόμενο τμήμα του περιέχει περιφερικούς αλλά όχι τελικούς άξονες. Συμπερασματικά, το κερκιδικό νεύρο προσβάλλεται λιγότερο από το γαστροκνημιαίο στις μηκοεξαρτώμενες πολυνευροπάθειες και ο δείκτης του λόγου του ύψους των δύο αποτελεί πρώιμο δείκτη περιφερικής αξονικής νευροπάθειας. Σε αντίθεση, στις ανοσοδιαμεσολαβούμενες νευροπάθειες όπως η AIDP και η CIDP όπου προσβάλλονται κυρίως οι τελικοί περιφερικοί άξονες και οι άξονες σε σημεία παγίδευσης, η σειρά ελάττωσης του ύψους των ΣΑΔΕ αναμένεται να είναι η εξής: μέσο, κερκιδικό, γαστροκνημιαίο.<sup>62</sup>

Στη μελέτη των Zis και συν, το ύψος του ΣΑΔΕ του επιπολής αισθητικού κερκιδικού νεύρου ήταν αξιόπιστος δείκτης της βαρύτητας της πολυνευροπάθειας. Μελετώντας ασθενείς με διαγνωσμένη πολυνευροπάθεια (διαβητικής και άλλων αιτιολογιών) διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου (με καταγραφή του στον καρπό) και της βαρύτητας της πολυνευροπάθειας. Πιο συγκεκριμένα, μεγαλύτερης βαρύτητας πολυνευροπάθεια, σύμφωνα με την κλίμακα ONLS συνδέονταν με χαμηλότερο ύψος ΣΑΔΕ κερκιδικού νεύρου.<sup>70</sup>

## 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόκειται για μία συγχρονική μελέτη ασθενών – μαρτύρων. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να μελετήσει το ύψος του αισθητικού δυναμικού ενεργείας του κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία, ένα κεντρικότερα στην περιοχή του καρπού και ένα περιφερικότερα στον αντίχειρα, στον έσω κλάδο, και να υπολογιστεί ο λόγος των δύο αυτών τιμών. Ο λόγος αυτός θα συγκριθεί ανάμεσα σε υγιείς ενήλικες και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, που μπορεί να έχουν ή όχι συμπτώματα ενδεικτικά πολυνευροπάθειας, αλλά που δεν πληρούν τα ηλεκτροφυσιολογικά κριτήρια της πολυνευροπάθειας, για να διερευνηθεί εάν ο λόγος αυτός θα μπορούσε να συμβάλει σε μια πρόωμη διάγνωση της διαβητικής περιφερικής πολυνευροπάθειας.

Η υπόθεση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι η συμμετρική περιφερική διαβητική πολυνευροπάθεια θεωρείται ότι προκαλείται με το μηχανισμό της παλίνδρομης νέκρωσης και προσβάλλει εντονότερα τα περιφερικά τμήματα των νεύρων.

### 2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### 2.2.1 Πληθυσμός μελέτης

Οι εξεταζόμενοι που επιλέχθηκαν χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη ομάδα επιλέχθηκαν υγιείς μάρτυρες. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την ομάδα αυτή, ήταν η απουσία ιστορικού πολυνευροπάθειας οποιασδήποτε αιτιολογίας και η φυσιολογική νευρολογική εξέταση. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη επίσης άτομα που είχαν ατομικό αναμνηστικό συστηματικών παθήσεων, όπως η θυρεοειδοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική νόσος ή αναφέρονταν χρόνια λήψη φαρμακευτικής αγωγής που θα μπορούσε να προκαλέσει πολυνευροπάθεια. Συνολικά εξετάστηκαν 28 υγιείς μάρτυρες, 10 άνδρες και 18 γυναίκες με μέση τιμή ηλικίας  $42,1 \pm 15,4$  (22-76) έτη.

Στη δεύτερη ομάδα συμμετείχαν ασθενείς με διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη, σύμφωνα με τα κριτήρια της ADA, οι οποίοι παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο». Στην ομάδα αυτή τελικά επιλέχθηκαν 25 άτομα με διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη. Οι ασθενείς είχαν μέση διάγνωση τα  $4,6 \pm 3,6$  (1-10) έτη και μέση τιμή ηλικίας  $52 \pm 9,5$  (32-75) έτη. Οι 22 δεν είχαν υποκειμενικά συμπτώματα, ενώ οι 3 ανέφεραν περιστασιακά συμπτώματα δυσαισθησιών. Οι 8 βρίσκονταν υπό αγωγή με ινσουλίνη.

Στην ομάδα αυτή προηγήθηκε η λήψη αναλυτικού ιστορικού για πιθανά συμπτώματα πολυνευροπάθειας και η αντικειμενική νευρολογική εξέταση. Προϋπόθεση για τη συμμετοχή

στη μελέτη ήταν ακόμα και αν υπάρχουν συμπτώματα, να μην υπάρχουν παθολογικά ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση (φυσιολογικός έλεγχος αισθητικότητας και τενόντιων αντανακλαστικών). Επιπλέον, διενεργήθηκε νευροφυσιολογικός έλεγχος που περιλάμβανε τον έλεγχο του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου και του ΣΜΔΕ του περονιαίου νεύρου στο ένα άκρο. Σύμφωνα με τον ορισμό της συμμετρικής περιφερικής πολυνευροπάθειας για κλινικές μελέτες από τους J D England και συν., η μελέτη αυτών των δύο δυναμικών αποτελεί ευαίσθητο δείκτη για την ανίχνευση της τυπικής περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας. Εάν οι μετρήσεις των δύο αυτών νεύρων ήταν φυσιολογικές, τότε ο ασθενής θεωρούνταν ότι δεν έχει υποκλινική διαβητική πολυνευροπάθεια και μπορούσε να ενταχθεί στη δεύτερη ομάδα. Έγινε επίσης υπολογισμός του δείκτη SRAR στα άτομα αυτής της ομάδας. Σημειώνεται ότι επειδή όπως έχει καταγραφεί από μελέτες το ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου επηρεάζεται από παράγοντες όπως το ύψος ή ο ΔΜΣ και η ηλικία, για τον ορισμό των φυσιολογικών τιμών βασιστήκαμε στο νορμόγραμμα των Kokotis και συν.

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τη διαδικασία της νευροφυσιολογικής μελέτης για να επιτευχθεί καλύτερη συνεργασία και συναίνεσαν εθελοντικά. Έλαβαν τα αποτελέσματα της εξέτασης για πιθανή μελλοντική χρήση- σύγκριση.

### **2.2.2 Στοιχεία νευροφυσιολογικής μελέτης**

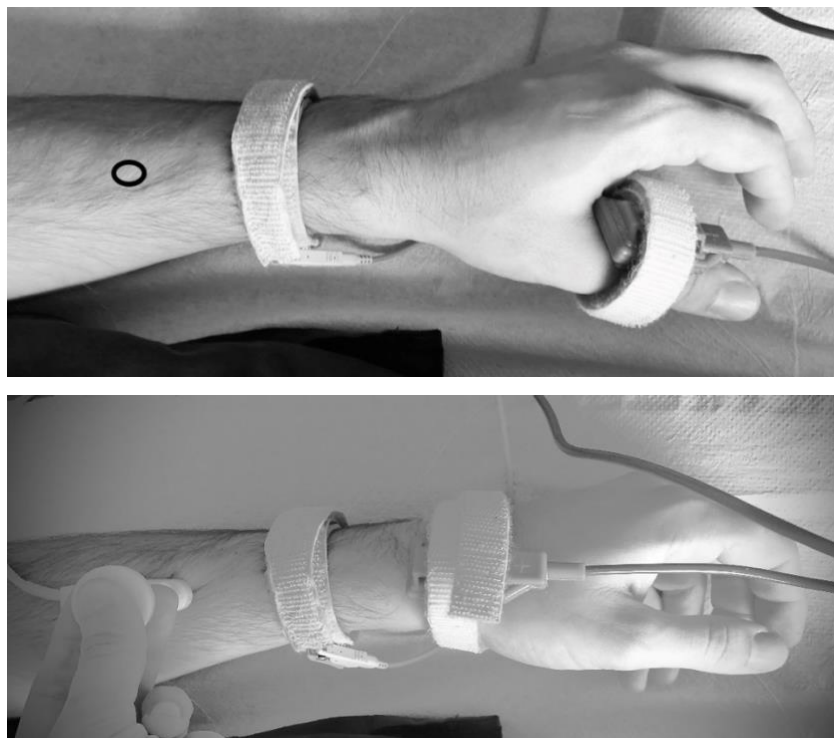
Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στο Νευροφυσιολογικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο» με το μοντέλο Neuropack 2 (Nihon Kohden, Japan). Η θερμοκρασία των άκρων διατηρήθηκε άνω των 30° C. Τα φίλτρα που τέθηκαν ήταν τα εξής: high-frequency filter 2 kHz, low frequency filter 20 Hz. Η διάρκεια του ερεθίσματος ήταν 0,2 msec στα άνω άκρα και 0,5 msec στα κάτω άκρα, για την ομάδα των διαβητικών όπου ελήφθησαν κινητικές ταχύτητες αγωγής. Η συχνότητα των ερεθισμάτων ήταν 1 Hz, η ταχύτητα σάρωσης 1ms/division και η ευαισθησία 20 μV/division. Το ερέθισμα που εφαρμόστηκε ήταν υπερμέγιστο, ενώ στα αισθητικά νεύρα χρησιμοποιήθηκε η τεχνική averaging.

Χρησιμοποιήθηκαν επιφανειακά σπογγώδη ηλεκτρόδια καταγραφής με σταθερή απόσταση τριών εκατοστών μεταξύ του ενεργού και του ηλεκτροδίου αναφοράς (διπολική καταγραφή). Πριν την εφαρμογή εμβαπτιζόνταν σε διάλυμα νερού και άλατος. Επίσης έγινε σχολαστικός καθαρισμός των περιοχών τοποθέτησης των καταγραφικών ηλεκτροδίων και εφαρμογής ερεθίσματος με διάλυμα οιοπνεύματος. Ο ερεθισμός πραγματοποιήθηκε με επιφανειακό ηλεκτρόδιο ερεθισμού δύο μεταλλικών ράβδων, όπου η απόσταση μεταξύ ανόδου και καθόδου ήταν τρία εκατοστά. Για τη γείωση χρησιμοποιήθηκε ζώνη περιόδου, η οποία

κατά την καταγραφή των αισθητικών δυναμικών ενεργείας τοποθετήθηκε ανάμεσα στο ηλεκτρόδιο καταγραφής και το ηλεκτρόδιο ερεθισμού.

### 2.2.3 Τεχνική καταγραφής των σύνθετων προκλητών δυναμικών ενεργείας

Κατά την καταγραφή των σύνθετων αισθητικών προκλητών δυναμικών ενεργείας του επιπολής κερκιδικού νεύρου οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν σε ύπτια ή καθιστή θέση. Στο πρώτο σημείο καταγραφής το ενεργό ηλεκτρόδιο καταγραφής τοποθετήθηκε στην περιοχή του καρπού, στη θέση της ανατομικής ταμπακοθήκης, ανάμεσα στους τένοντες του μακρού και του βραχύ εκτείνοντα τον αντίχειρα, αμέσως κάτωθεν της στυλοειδούς απόφυσης της κερκίδας και το ηλεκτρόδιο αναφοράς 3 εκατοστά περιφερικότερα. Ο ερεθισμός έγινε 10 εκατοστά κεντρικότερα ψηλαφώντας το κερκιδικό οστό, ενώ σε κάποια άκρα ο ερεθισμός έγινε από 9 έως 12 εκατοστά κεντρικότερα, μέχρι να ληφθεί η καλύτερη απάντηση. Ο ερεθισμός έγινε με την αντίδρομη μέθοδο. Στο δεύτερο σημείο καταγραφής, το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε στην εσωτερική πλευρά της πρώτης φάλαγγας του αντίχειρα. Ο ερεθισμός έγινε στο ίδιο σημείο με το κεντρικότερο δυναμικό με την αντίδρομη μέθοδο. Η απόσταση μεταξύ των δύο διαφορετικών σημείων καταγραφής ήταν από 4,5-8 εκατοστά. Στην **εικόνα 2** παρατίθενται τα δύο σημεία καταγραφής του επιπολής κερκιδικού νεύρου.



**Εικόνα 2: Το σημείο ερεθισμού και τα σημεία καταγραφής του επιπολής αισθητικού κερκιδικού νεύρου**

Κατά την καταγραφή των σύνθετων αισθητικών προκλητών δυναμικών ενεργείας του γαστροκνημιαίου νεύρου οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν σε πλάγια θέση. Το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε πίσω από το έξω σφυρό και το ηλεκτρόδιο αναφοράς 3 εκατοστά περιφερικότερα. Ο ερεθισμός έγινε 10-13 εκατοστά κεντρικότερα, στο οπίσθιο έξω τμήμα της γαστροκνημίας, μέχρι να ληφθεί η καλύτερη απάντηση, με την κάθοδο στραμμένη προς το ενεργό ηλεκτρόδιο. Χρησιμοποιήθηκε η αντίδρομη μέθοδος.

Κατά την καταγραφή των σύνθετων μυικών προκλητών δυναμικών ενεργείας του περνιαίου νεύρου οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν σε ύπτια θέση. Το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετήθηκε στον τένοντα του βραχύ εκτείνοντα τους δακτύλους και το ηλεκτρόδιο αναφοράς 3 εκατοστά περιφερικότερα. Ο ερεθισμός έγινε στη ραχιαία επιφάνεια του άκρου ποδός 7 εκατοστά κεντρικότερα από τα καταγραφικά ηλεκτρόδια και ελαφρά επί τα εντός, μέχρι να ληφθεί η καλύτερη απάντηση.

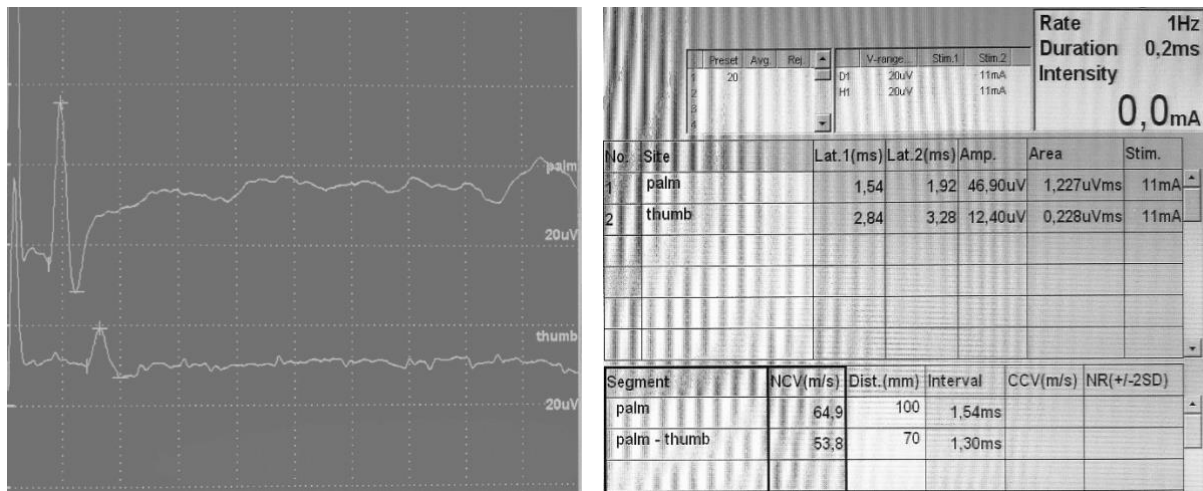
### **2.2.5 Χαρακτηριστικά καταγραφών**

Οι λανθάνοντες χρόνοι τόσο των αισθητικών όσο και των κινητικών δυναμικών, υπολογίστηκαν (σε msec) από τη χρονική στιγμή της εμφάνισης του παρασίτου ερεθισμού μέχρι το σημείο έναρξης του πρώτου θετικού, ή όταν απουσίαζε, της έναρξης της ανόδου από την ισοηλεκτρική γραμμή του αρνητικού επάρματος.

Η ταχύτητα αγωγής του περνιαίου νεύρου (ΚΤΑ) υπολογίστηκε με τον κλασικό τρόπο διαιρώντας την απόσταση μεταξύ των σημείων ερεθισμού του πέλματος και της κεφαλής του περνιαίου, προς τη διαφορά σε msec του χρόνου εμφάνισης των δύο προκλητών δυναμικών. Για τα αισθητικά νεύρα η ταχύτητα αγωγής (ΑΤΑ) υπολογίστηκε διαιρώντας την απόσταση ανάμεσα στο ερεθιστικό (ενεργό) και την κάθοδο του καταγραφικού ηλεκτροδίου, προς το λανθάνοντα χρόνο.

Το ύψος των ΣΑΔΕ (σε  $\mu\text{V}$ ) υπολογίστηκε ως η διαφορά δυναμικού ανάμεσα στην πρώτη θετική και την πρώτη αρνητική κορυφή. Εάν δεν ήταν σαφής η θετική απόκλιση, χρησιμοποιούνταν η έναρξη ανόδου από την ισοηλεκτρική γραμμή του αρνητικού επάρματος.

Η απόσταση των δύο διαφορετικών σημείων καταγραφής του κερκιδικού νεύρου στον καρπό και τον αντίχειρα κυμαίνονταν από 45-80 mm, ανάλογα με το μέγεθος του χεριού. Παραθέτουμε ένα παράδειγμα καταγραφής του επιπολής αισθητικού κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία (εικόνα 3).



Εικόνα 3 : Καταγραφή του ΣΑΔΕ του επιπολής κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία

### 2.2.6 Στατιστική επεξεργασία

Με τη χρήση του κριτηρίου Kolmogorov-Smirnov ελέγχθηκαν οι κατανομές των ποσοτικών μεταβλητών ως προς την κανονικότητα της κατανομής τους. Για εκείνες που κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) για την περιγραφή τους, ενώ για εκείνες που δεν κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range). Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι  $0,05/\kappa$  ( $\kappa$ = αριθμός των συγκρίσεων). Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson (r). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 26.0.



### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το δείγμα αποτελείται από 53 άτομα, με μέση ηλικία τα 46,9 έτη (SD=13,8 έτη). Οι 25 (47,2%) έπασχαν από διαβήτη. Στον **πίνακα 2** που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία των συμμετεχόντων τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και ανάλογα με το αν έπασχαν από διαβήτη ή όχι.

		Σύνολο ατόμων (N=53, 100%)		Διαβήτης				P
				Όχι (N=28, 52,8%)		Ναι (N=25, 47,2%)		
		N	%	N	%	N	%	
Φύλο	Άντρες	20	37,7	10	35,7	10	40	0,748+
	Γυναίκες	33	62,3	18	64,3	15	60	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		46,9 (13,8)		42,1 (15,4)		52,2 (9,6)		0,011++
Ύψος, μέση τιμή (SD)		169,3 (10,3)		170,3 (9,6)		168,1 (11,2)		0,381+
Βάρος, μέση τιμή (SD)		79,8 (20,1)		72 (12,7)		88,5 (23,2)		0,004++
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> ), μέση τιμή (SD)		27,8 (6,4)		24,8 (3,8)		31,2 (7,1)		<0,001++
ΔΜΣ	<25	21	39,6	16	57,1	5	20	0,002+
	25-30	18	34	10	35,7	8	32	
	>30	14	26,4	2	7,1	12	48	

+Pearson's  $\chi^2$  test ++Student's t-test

**Πίνακας 2.** Δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία των συμμετεχόντων στο σύνολο του δείγματος και ανάλογα με το αν έπασχαν από διαβήτη ή όχι

Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν 27,8 kg/m<sup>2</sup> (SD=6,4 kg/m<sup>2</sup>) και το 34,0% των ατόμων ήταν υπέρβαροι. Συγκρίνοντας την ομάδα των ατόμων με ΣΔ και των υγιών, οι διαβητικοί εξεταζόμενοι ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας, βάρους και ΔΜΣ. Επίσης, το ποσοστό των ατόμων με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 30, ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα των διαβητικών. Στοιχεία που αφορούν στους διαβητικούς συμμετέχοντες δίνονται στον **πίνακα 3** που ακολουθεί.

		N	%
Ινσουλίνη	Όχι	17	68,0
	Ναι	8	32,0
Έτη από τη διάγνωση, μέση τιμή (SD)		4,6 (3,6)	
Συμπτώματα	Όχι	22	88,0
	Ναι	3	12,0
Hba1c, μέση τιμή (SD)		7,1 (1,2)	

**Πίνακας 3.** Κλινικά χαρακτηριστικά διαβητικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

Το 32% των διαβητικών έκανε χρήση ινσουλίνης και το 12% είχε συμπτώματα. Ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 4,6 έτη (SD=3,6 έτη) και η μέση τιμή της HbA1c ήταν 7,1 (SD=1,2).

Στις περισσότερες περιπτώσεις έγιναν μετρήσεις και στα δύο χέρια των συμμετεχόντων, με εξαίρεση δύο άτομα (ένα από την ομάδα των διαβητικών και ένα από την ομάδα των μη διαβητικών) στα οποία έγιναν μετρήσεις μόνο στο δεξί τους χέρι. Συγκρίνοντας τις τιμές δεξιού και αριστερού χεριού βρέθηκε ότι ήταν παρόμοιες αναφορικά με τα ύψη των ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου, AMP1 (p=0,447), AMP2 (p=0,277) και το λόγο τους (p=0,541). Κατά συνέπεια, οι αναλύσεις έγιναν στο σύνολο των χεριών και όχι ξεχωριστά για δεξί και αριστερό.

### 3.2 ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Οι μεταβλητές που μελετήθηκαν στη στατιστική ανάλυση ήταν οι εξής:

V1 – Αισθητική ταχύτητα αγωγής για το διάστημα αντιβράχιου-καρπού (m/s)

V2 – Αισθητική ταχύτητα αγωγής για το διάστημα καρπού-αντίχειρα (m/s)

AMP1 – Ύψος ΣΑΔΕ κερκιδικού νεύρου με καταγραφή στον καρπό (μV)

AMP2 – Ύψος ΣΑΔΕ κερκιδικού νεύρου με καταγραφή στον αντίχειρα (μV)

AMP sural- Ύψος ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου νεύρου (μV)

SRAR – Λόγος ύψους γαστροκνημιαίου προς κερκιδικό

Οι μετρήσεις που έγιναν στους συμμετέχοντες δίνονται στον **πίνακα 4** που ακολουθεί, τόσο στο σύνολό τους όσο και ανά διαβητικούς και μη.

	Σύνολο χεριών (N=104, 100%)		Διαβήτης				P
			Όχι (N=55, 52,9%)		Ναι (N=49, 47,1%)		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
<b>V1</b>	60,4 (4,83)	60,2 (56,8 - 64,1)	60,61 (4,28)	60,2 (58,1 - 63,3)	60,15 (5,44)	59,8 (55,2 - 65,3)	0,636+
<b>V2</b>	54,32 (8,17)	53,3 (49,2 - 59,3)	53,8 (8,12)	53,8 (48,7 - 58)	54,94 (8,28)	53,2 (50 - 66,7)	0,486+
<b>AMP1</b>	49,9 (14,64)	47,65 (40,1 - 57,3)	54,29 (14,63)	50,9 (44,5 - 65,5)	44,76 (13,02)	46 (35,1 - 51,8)	<b>0,001+</b>
<b>AMP2</b>	12,46 (4,79)	12,35 (9,1 - 14,9)	13,59 (4,46)	13,2 (10,3 - 17)	11,14 (4,87)	11,2 (7,6 - 14,4)	<b>0,009+</b>
<b>AMP2/AMP1</b>	0,25 (0,08)	0,26 (0,2 - 0,31)	0,26 (0,07)	0,26 (0,2 - 0,31)	0,25 (0,1)	0,24 (0,17 - 0,31)	0,953+
<b>AMP sural</b>	17,67 (6,11)	16,7 (13,9 - 9,8)	-	-	17,67 (6,11)	16,7 (13,9 - 19,8)	-
<b>SRAR</b>	0,37 (0,11)	0,36 (0,31 - 0,42)	-	-	0,37 (0,11)	0,36 (0,31 - 0,42)	-

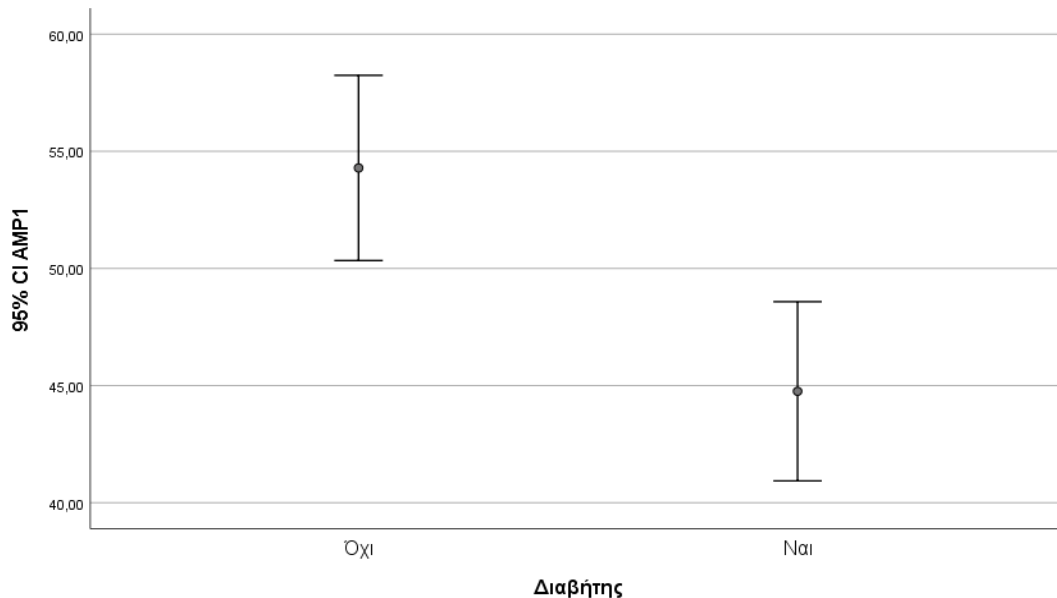
+Student's t-test, ++Mann-Whitney test

**Πίνακας 4:** Νευροφυσιολογικές παράμετροι που μελετήθηκαν σε υγιείς και διαβητικούς ασθενείς

### 3.2.1 Μελέτη του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία και του λόγου τους

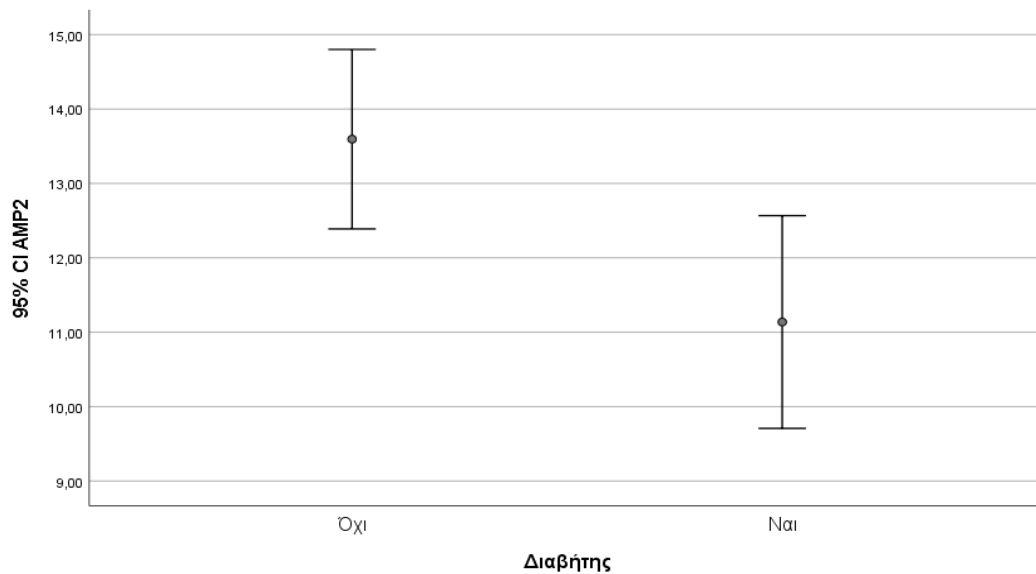
Στην ομάδα των υγιών η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον καρπό (κεντρικό τμήμα) ήταν 54,29  $\mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 14,64$ ) με εύρος τιμών 28,9-91  $\mu\text{V}$ , ενώ στην ομάδα των διαβητικών 44,76  $\mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 13,02$ ) με εύρος τιμών 21,6-73  $\mu\text{V}$ . Αντίστοιχα, στην ομάδα των υγιών, η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα (περιφερικό τμήμα) ήταν 13,6  $\mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 4,46$ ) με εύρος τιμών 5,5-24,3  $\mu\text{V}$  και στην ομάδα των διαβητικών 11,14  $\mu\text{V}$  ( $\text{SD} = 4,87$ ) με εύρος τιμών 3,8-31  $\mu\text{V}$ . Οι διαφορές στις εξεταζόμενες ομάδες ήταν στατιστικά σημαντικές.

Οι τιμές του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον καρπό (AMP1), ανάλογα με το αν έπασχαν από διαβήτη οι συμμετέχοντες ή όχι δίνονται στο **διάγραμμα 1** που ακολουθεί.



**Διάγραμμα 1 :** Ύψος ΣΑΔΕ κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον καρπό (AMP 1) σε ασθενείς με διαβήτη και υγιείς

Οι τιμές του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα (AMP2) ανάλογα με το αν έπασχαν από διαβήτη οι συμμετέχοντες ή όχι, δίνονται στο **διάγραμμα 2** που ακολουθεί.

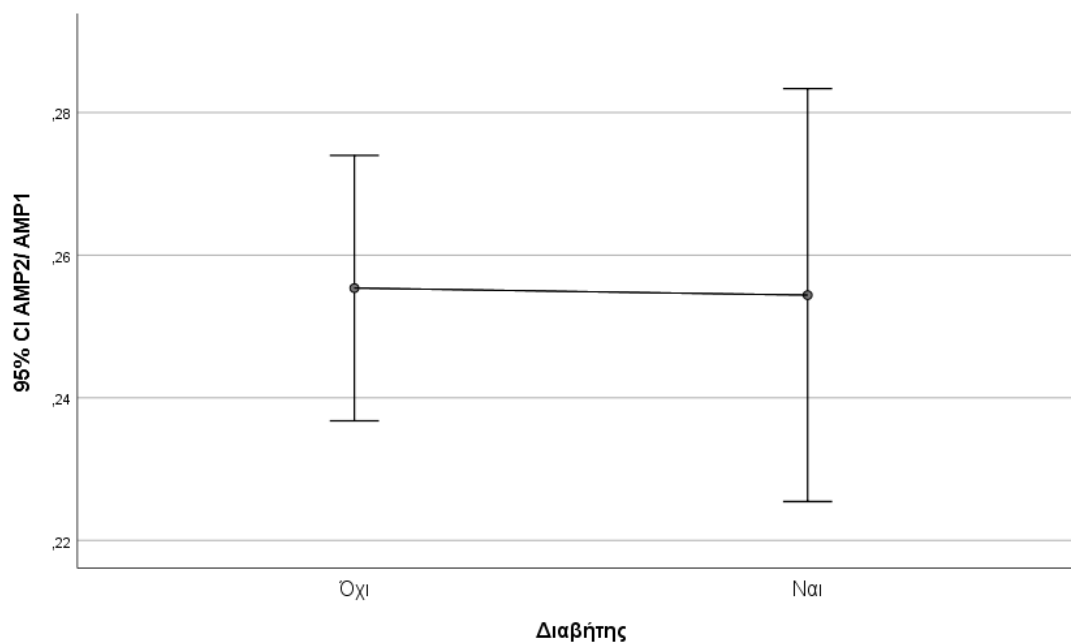


**Διάγραμμα 2 Ύψος ΣΑΔΕ κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα (AMP2) σε ασθενείς με διαβήτη και υγιείς**

Προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσο οι σημαντικές διαφορές μεταξύ διαβητικών και μη παρέμεναν σημαντικές λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ τους, έγιναν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένες μεταβλητές τους δείκτες που διέφεραν και ανεξάρτητες την ύπαρξη διαβήτη, το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ, από τα οποία προέκυψαν οι συντελεστές εξάρτησης ( $\beta$ ) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ, οι τιμές του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου στον καρπό - AMP1 εξακολουθούσαν να είναι σημαντικά χαμηλότερες στους διαβητικούς ( $\beta=-5,63$ ,  $SE=2,77$ ,  $p=0,045$ ). Αντιθέτως, οι τιμές του ύψους του ΣΑΔΕ του έσω κλάδου -AMP2, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ, δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μη ( $\beta=-0,84$ ,  $SE=1,01$ ,  $p=0,407$ ).

Η μέση τιμή του λόγου του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου από το περιφερικό προς το κεντρικό σημείο καταγραφής ήταν 0,26 ( $SD=0,08$ ) με εύρος τιμών 0,10-0,38 για τους υγιείς και 0,25 ( $SD=0,1$ ) με εύρος τιμών 0,08-0,66 για τους διαβητικούς ασθενείς, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά.

Οι τιμές του λόγου του περιφερικού προς το κεντρικό ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου (AMP2/ AMP1) ανάλογα με το αν έπασχαν από διαβήτη οι συμμετέχοντες ή όχι, δίνονται στο **διάγραμμα 3** που ακολουθεί.



**Διάγραμμα 3** Λόγος ύψους ΣΑΔΕ κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα προς τον καρπό (AMP2/AMP1) σε ασθενείς με διαβήτη και υγιείς

### 3.2.2 Ανάλυση υποομάδων πληθυσμού

Η συσχέτιση των AMP1, AMP2 και του λόγου τους με την ηλικία, τα έτη από τη διάγνωση του διαβήτη, το ΔΜΣ δίνεται στον **πίνακα 5** που ακολουθεί:

		AMP1	AMP2	AMP2/ AMP1
Ηλικία	r	-0,31	-0,35	-0,18
	P	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,069
Έτη από τη διάγνωση <sup>1</sup>	r	-0,16	-0,10	0,04
	P	0,279	0,512	0,765
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	r	-0,38	-0,33	-0,04
	P	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	0,702

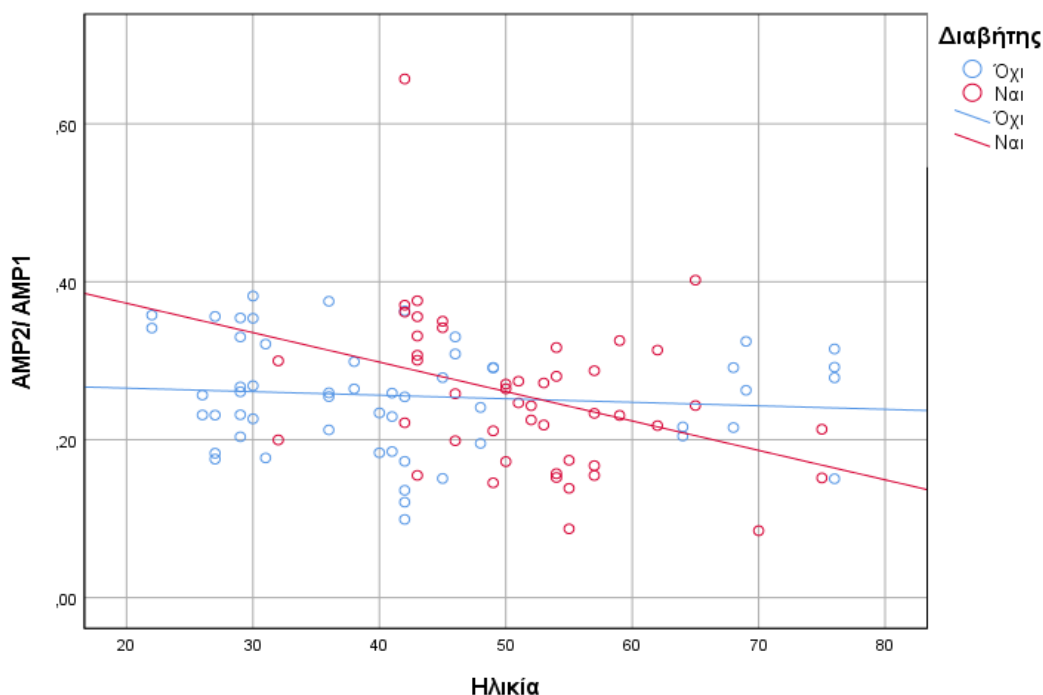
**Πίνακας 5** : Η συσχέτιση του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του σε δύο σημεία και του λόγου τους με την ηλικία, το ΔΜΣ και τα έτη από τη διάγνωση\*

\*αφορά μόνο σε διαβητικούς

Μεγαλύτερη ηλικία σχετιζόταν με σημαντικά χαμηλότερες τιμές στα ύψη του ΣΑΔΕ του κερκιδικού - AMP1 και AMP2. Επίσης, βρέθηκε ότι όσο αυξάνεται η ηλικία ο λόγος τείνει να

μειωθεί. Ομοίως, μεγαλύτερος ΔΜΣ σχετιζόταν με σημαντικά χαμηλότερες τιμές στα AMP1 και AMP2, ενώ δεν παρουσίαζε συσχέτιση με το λόγο τους. Τα AMP1, AMP2 και ο λόγος τους δε φάνηκε να επηρεάζονται από τη διάρκεια της νόσου.

Η συσχέτιση της ηλικίας με το λόγο AMP2/AMP1 δίνεται στο **διάγραμμα 4** που ακολουθεί.



**Διάγραμμα 4:** Η συσχέτιση του λόγου του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία σε σχέση με την ηλικία, σε άτομα με διαβήτη και υγιείς

Στον **πίνακα 6** που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson της ηλικίας με τα ύψη του κερκιδικού νεύρου - AMP1, AMP2 και τον λόγο τους, ξεχωριστά για τα άτομα με διαβήτη και χωρίς.

		Ηλικία	
		Χωρίς διαβήτη	Με διαβήτη
<b>AMP1</b>	r	-0,24	-0,18
	P	0,075	0,231
<b>AMP2</b>	r	-0,27	-0,35
	P	<b>0,047</b>	<b>0,015</b>
<b>AMP2/AMP1</b>	r	-0,10	-0,35
	P	0,467	<b>0,015</b>

**Πίνακας 6:** Η συσχέτιση της ηλικίας με τα ύψη του κερκιδικού νεύρου (καταγραφή στο κεντρικό και περιφερικό σημείο) και με το λόγο τους, σε άτομα με διαβήτη και υγιείς.

Στα άτομα χωρίς διαβήτη, μεγαλύτερη ηλικία σχετιζόταν με χαμηλότερες τιμές του περιφερικού ύψους (AMP2). Στα άτομα με διαβήτη, μεγαλύτερη ηλικία σχετιζόταν τόσο με χαμηλότερες τιμές του περιφερικού ύψους (AMP2) όσο και του λόγου AMP2/AMP1.

Οι τιμές του ύψους του κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία, AMP1, AMP2 και του λόγου τους δίνονται στον **πίνακα 7** που ακολουθεί ανάλογα με το φύλο των συμμετεχόντων.

	Φύλο				P Student's t-test
	Άντρες		Γυναίκες		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
<b>AMP1</b>	40,48	11,63	55,73	13,27	<b>&lt;0,001</b>
<b>AMP2</b>	10,55	3,79	13,64	4,99	<b>0,001</b>
<b>AMP2/ AMP1</b>	0,27	0,08	0,25	0,09	0,270

**Πίνακας 7: Το ύψος του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του σε δύο σημεία και ο λόγος τους σε σχέση με το φύλο**

Οι γυναίκες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στα AMP1 και AMP2 σε σύγκριση με τους άντρες, ενώ οι τιμές του λόγου AMP2/ AMP1 δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων.

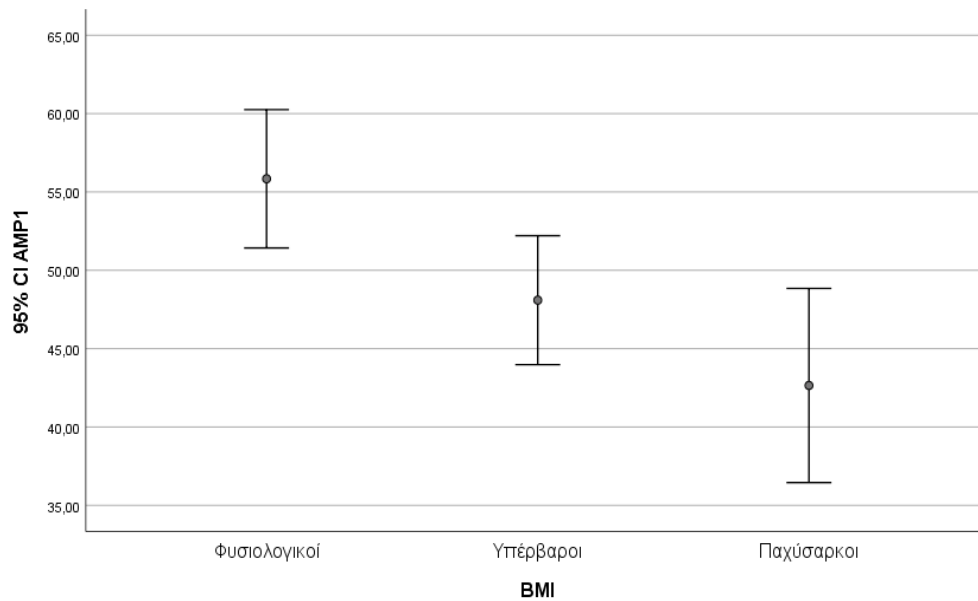
Οι τιμές των AMP1, AMP2 και του λόγου τους δίνονται στον **πίνακα 8** που ακολουθεί ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος των συμμετεχόντων.

	ΔΜΣ						P ANOVA
	Φυσιολογικοί		Υπέρβαροι		Παχύσαρκοι		
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
<b>AMP1</b>	55,84	14,16	48,09	11,79	42,65	15,34	<b>0,001</b>
<b>AMP2</b>	14,13	4,08	11,9	3,98	10,51	5,96	<b>0,006</b>
<b>AMP2/ AMP1</b>	0,26	0,06	0,25	0,08	0,25	0,12	0,954

**Πίνακας 8: Σύγκριση ύψους ΣΑΔΕ κερκιδικού νεύρου (κεντρικό και περιφερικό τμήμα) ανάλογα με το BMI των συμμετεχόντων**

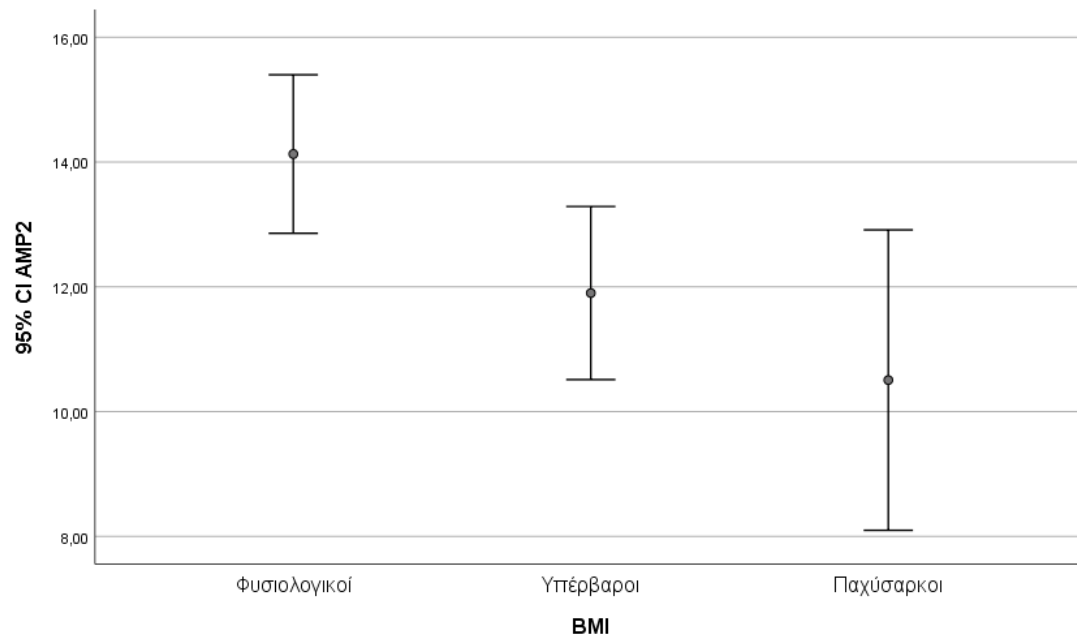
Οι τιμές των AMP1 και AMP2 διέφεραν σημαντικά ανάλογα με το ΔΜΣ των συμμετεχόντων, ενώ οι τιμές του λόγου AMP2/ AMP1 δεν παρουσίαζαν σημαντική διαφορά. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι εξεταζόμενοι με φυσιολογικό ΔΜΣ είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές AMP1 σε σύγκριση με τους υπέρβαρους ( $p=0,049$ ) και τους παχύσαρκους ( $p=0,001$ ). Επίσης, η πρώτη ομάδα είχε σημαντικά υψηλότερες τιμές AMP2 σε σύγκριση με τους παχύσαρκους ( $p=0,006$ ).

Οι τιμές του AMP1 ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος (BMI) των συμμετεχόντων δίνονται στο **διάγραμμα 5** που ακολουθεί.



**Διάγραμμα 5: Οι τιμές του ύψους του ΣΑΔΕ του επιπολής κερκιδικού νεύρου ανάλογα με το BMI**

Οι τιμές του AMP2 ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος (BMI) των συμμετεχόντων δίνονται στο **διάγραμμα 6** που ακολουθεί.



**Διάγραμμα 6: Οι τιμές του ύψους του ΣΑΔΕ του περιφερικού τμήματος του επιπολής κερκιδικού νεύρου ανάλογα με το BMI**



### 3.2.3 Μελέτη ταχυτήτων αγωγής κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία

Η μέση τιμή της ATA του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον καρπό (V1), στην ομάδα των υγιών ήταν 60,61 m/s (SD= 4,28) με εύρος τιμών 50-74 m/s και κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα (V2) 53,8 m/s (SD= 8,12) με εύρος τιμών 41,1- 78,1 m/s. Στην ομάδα των διαβητικών η μέση τιμή της ATA αντίστοιχα ήταν 60,15 m/s (SD= 5,44) με εύρος τιμών 50- 73 m/s για το κεντρικότερο τμήμα και 54,9 m/s (SD=8,2) με εύρος τιμών 37,2- 72 m/sec για το περιφερικότερο .

Στο σύνολο των καταγραφών, οι τιμές της V2 ήταν σημαντικά χαμηλότερες από τις τιμές της V1 ( $p < 0,001$ ). Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ( $p = 0,264$ ).

Τέλος, όσον αφορά τις τιμές από τις μετρήσεις του γαστροκνημιαίου νεύρου και του δείκτη SRAR, η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου ήταν 17,6  $\mu\text{V}$  (SD= 6,1) με εύρος τιμών 9,3-37  $\mu\text{V}$  και του δείκτη RSAR 0,37 (SD=0,1) με εύρος τιμών 0,2-0,64.

## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας βασίζεται στο συνδυασμό των κλινικών ευρημάτων και των αποτελεσμάτων του νευροφυσιολογικού ελέγχου. Η σωστή εκτίμηση των νευροφυσιολογικών ευρημάτων, προϋποθέτει τόσο τη χρήση ορθής τεχνικής, όσο και την προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Κατά τη διάρκεια της διενέργειας της νευροφυσιολογικής μελέτης είναι σημαντικό να διασφαλίζονται η σωστή διατήρηση της θερμοκρασίας, η ακριβής μέτρηση των αποστάσεων, η επιλογή των δυναμικών που προκύπτουν από την εφαρμογή υπερμέγιστου ερεθίσματος, η σωστή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων καταγραφής-ερεθισμού και η αναγνώριση πιθανών ανατομικών παραλλαγών που μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα.<sup>30</sup> Επίσης ιδιαίτερης σημασίας είναι το να πληρούνται συγκεκριμένες προϋποθέσεις κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων, με πιο σημαντική τη σωστή εφαρμογή κριτηρίων παθολογικών και φυσιολογικών τιμών που βασίζονται σε τιμές αναφοράς προσαρμοσμένες βάσει ηλικίας, ύψους ή δείκτη μάζας σώματος.<sup>34,56</sup>

Σύμφωνα με την κατάταξη του Dyck του 1988, αναγνωρίστηκε το στάδιο της *ασυμπτωματικής νευροπάθειας*, όπου διαπιστώνονται παθολογικά ευρήματα από τις νευροφυσιολογικές παραμέτρους σε ασθενείς χωρίς σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά νευροπάθειας. Η κατάταξη αυτή βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες του ίδιου και των συνεργατών του, όπου έγιναν καταγραφές σε υγιείς και διαβητικούς ασθενείς, και μελετήθηκαν κλινικά, νευροφυσιολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά στις δύο ομάδες, με πολυπαραμετρική ανάλυση. Ο επιπολασμός της ασυμπτωματικής νευροπάθειας παρουσίαζε διαφοροποιήσεις αναλόγως των κριτηρίων που όριζαν τις παθολογικές τιμές.<sup>31</sup> Αργότερα, το 2011 προτείνεται από τον ίδιο, μία κατάταξη της *υποκλινικής νευροπάθειας* σε πέντε στάδια, η οποία βασίζεται στη διαπίστωση παθολογικών ευρημάτων από το νευροφυσιολογικό έλεγχο, αναλόγως και της συνοδού παρουσίας ή μη μερικών σημείων ή συμπτωμάτων νευροπάθειας.<sup>30</sup>

Παράλληλα καταγράφονται πολλαπλές ερευνητικές προσπάθειες να αναδειχθούν αυτές οι νευροφυσιολογικές παράμετροι που διαταράσσονται πρώιμα, τόσο πριν την ανάδειξη των συμπτωμάτων, όσο και πριν την εγκατάσταση διαταραχών τέτοιου μεγέθους που να αποτυπώνονται ως παθολογικές τιμές κατά τις συνήθεις νευροφυσιολογικές πρακτικές.<sup>10</sup> Επίσης έχει μελετηθεί η εξέλιξη των νευροφυσιολογικών παραμέτρων από την ήπια ως τη μεγαλύτερης βαρύτητας πολυνευροπάθεια. Απώτερος σκοπός των ερευνών αυτών είναι η ανάδειξη και ο έλεγχος πιθανών θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα μπορούσαν να αποτρέψουν την εγκατάσταση μη αναστρέψιμων βλαβών ή την εξέλιξη της παθολογικής διαδικασίας.<sup>28,30</sup>

Από τους πρώτους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για την πρόιμη διάγνωση της ΣΠΝ, ήταν ο λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου προς το κερκιδικό (δείκτης SRAR), με τη μελέτη των Rutkove και συν. το 1997, ενώ ακολούθησε πληθώρα μελετών στην προσπάθεια να οριστεί ο ουδός του δείκτη με τη μεγαλύτερη ευαισθησία. Σε μια άλλη μελέτη, αυτή των Turgut και συν., περιγράφηκε ο λόγος του ύψους του ραχιαίου γαστροκνημιαίου προς το κερκιδικό νεύρο (DSRAR) και συγκρίθηκε με το λόγο SRAR σε τέσσερις ομάδες: υγιείς μάρτυρες, ασθενείς με ανοχή στη γλυκόζη, διαβητικοί ασθενείς με παθολογικά ευρήματα από τις νευροφυσιολογικές δοκιμασίες, διαβητικοί ασθενείς με φυσιολογικό νευροφυσιολογικό έλεγχο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο δείκτης SRAR παρουσίαζε ελάττωση μόνο στην ομάδα των διαβητικών ασθενών με παθολογικές νευροφυσιολογικές δοκιμασίες ενώ ο δείκτης DSRAR παρουσίαζε υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (έως 90%) σε διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα από το νευροφυσιολογικό έλεγχο και άρα φάνηκε καταλληλότερος για την πρόιμη ανίχνευση της ΣΠΝ.<sup>27</sup>

Στις προαναφερθείσες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν τα ύψη περιφερικών νεύρων των κάτω άκρων, όπως το γαστροκνημιαίο και το ραχιαίο γαστροκνημιαίο, τα οποία επηρεάζονται νωρίς στις μηκοεξαρτώμενες νευροπάθειες. Ωστόσο για να αρθεί ο περιορισμός της επίδρασης της ηλικίας και του ΔΜΣ στα φυσιολογικά όρια του ύψους των δυναμικών, αυτά συγκρίθηκαν στο ίδιο άτομο, με το ύψος του κερκιδικού νεύρου που θεωρείται ότι δεν προσβάλλεται πρώιμα. Σημειώνεται ότι οι καταγραφές του κερκιδικού νεύρου έγιναν στην περιοχή της ανατομικής ταμπακοθήκης, εκεί όπου το τμήμα του νεύρου που μελετάται, είναι κεντρικότερο αλλά περιέχει σε κάποιο βαθμό και τελικούς άξονες, ενώ παράλληλα δεν προσβάλλεται συχνά από παγιδευτικές νευροπάθειες. Αντίστοιχα, το γαστροκνημιαίο, στο τμήμα του νεύρου που εξετάζεται, ενώ είναι περιφερικότερο, δεν περιλαμβάνει τελικούς άξονες.<sup>42,43,62</sup>

Είναι γνωστό ότι το ύψος των αισθητικών προκλητών δυναμικών έχει μεγάλο εύρος φυσιολογικών τιμών και αυτό αποτελεί περιοριστικό παράγοντα στο να αντλήσουμε ασφαλή συμπεράσματα όταν οι διαφορές στα ύψη είναι μικρές. Η αιτιολογία αυτής της παρατήρησης είναι πολυπαραγοντική. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι το μεγάλο εύρος του αριθμού των μεγάλης διαμέτρου εμμύλων ινών που ανατομικά μπορεί να απαρτίζουν το νεύρο στα διαφορετικά άτομα. Επίσης όταν χρησιμοποιούνται επιφανειακά ηλεκτρόδια το ύψος επηρεάζεται από την εγγύτητα του καταγραφικού ηλεκτροδίου με το νεύρο, αλλά και από το πάχος του υπερκείμενου υποδόριου ιστού.<sup>32</sup>

Στο πλαίσιο διερεύνησης πρώιμων νευροφυσιολογικών αλλαγών σε ασθενείς με διαβήτη, αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν άλλες τεχνικές πλην του ύψους και της ταχύτητας των αισθητικών προκλητών δυναμικών, λόγω των περιορισμών που προαναφέρθηκαν.

Μία πιο ευαίσθητη μέθοδος για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας των περιφερικών νεύρων είναι η μέτρηση της απόλυτης και της σχετικής ανερέθιστης περιόδου καθώς και της υπερφυσιολογικής περιόδου. Διαταραχές στην ηλεκτρική διαπερατότητα της μεμβράνης, όπως αυτές που προκαλεί η απομυελίνωση, διαφαίνονται κύρια στη μέτρηση της ανερέθιστης και της υπερφυσιολογικής περιόδου, παρά στη μέτρηση της ταχύτητας αγωγής, η οποία άλλωστε αντανακλά την αγωγιμότητα των αισθητικών ινών μεγαλύτερης διαμέτρου.<sup>32, 49</sup>

Στην έρευνα των Tan και συν, όπου καταγράφηκε το ύψος και η ταχύτητα αγωγής του ΣΑΔΕ του επιπολής κερκιδικού νεύρου, σε δύο ομάδες, μία υγιών μαρτύρων και μία ασθενών με ΣΔ τ 2 χωρίς διάγνωση νευροπάθειας με βάση κλινικά και νευροφυσιολογικά κριτήρια, μελετήθηκε η σχετική ανερέθιστη περίοδος, με την εφαρμογή πολλαπλών ερεθισμάτων σε διαδοχικά χρονικά μεσοδιαστήματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η εφαρμογή του πρώτου ερεθίσματος στην ομάδα των διαβητικών έδειχνε να αναστέλλει το δεύτερο, ενώ στην ομάδα των υγιών να το ελαττώνει. Συμπερασματικά, η σχετική ανερέθιστη περίοδος ήταν επηρεασμένη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΣΔ.<sup>45</sup>

Η μελέτη των Thabit και συν. συνέκρινε την ευαισθησία της εξέτασης του έσω πελματιαίου νεύρου, για το οποίο καταγράφηκαν το ύψος και η ταχύτητα του ΣΑΔΕ, με την ευαισθησία της εξέτασης της σχετικής ανερέθιστης περιόδου του επιπολής κερκιδικού νεύρου, όσον αφορά την πρώιμη διάγνωση της ασυμπτωματικής διαβητικής νευροπάθειας. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν ότι τόσο το ύψος του ΣΑΔΕ του έσω πελματιαίου νεύρου όσο και η μέτρηση της ανερέθιστης περιόδου του επιπολής κερκιδικού νεύρου αποτελούσαν πρώιμους ευαίσθητους δείκτες στη διάγνωση της υποκλινικής ΣΠΝ. Η καταγραφή ελαττωμένης σχετικής ανερέθιστης περιόδου του επιπολής κερκιδικού νεύρου υποδηλώνει την απώλεια ή την ελαττωμένη διεγερσιμότητα κάποιων μεγάλης διαμέτρου εμύελων νευρικών ινών, πριν την εγκατάσταση νευροπαθητικών συμπτωμάτων στα άνω άκρα.<sup>44</sup>

Στη δική μας μελέτη, λάβαμε μετρήσεις του ύψους και της ταχύτητας του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία, ένα κεντρικότερα, στη συνήθη θέση καταγραφής στον καρπό και συγκεκριμένα στη θέση της ανατομικής ταμπακοθήκης και ένα περιφερικότερα στον αντίχειρα, στο δακτυλικό έσω κλάδο του νεύρου. Η καταγραφή του έσω κλάδου του επιπολής αισθητικού κερκιδικού νεύρου, αφορά τμήμα του νεύρου που περιλαμβάνει τελικούς κλάδους του νεύρου. Η νευροφυσιολογική καταγραφή του κλάδου αυτού και η σύγκρισή του με το κεντρικότερο τμήμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να αναδειχθούν τυχόν αλλαγές στο περιφερικότερο τμήμα, πιο πρώιμα από ότι στο κεντρικό τμήμα του νεύρου, από παθολογικές διαδικασίες όπως η μηκοεξαρθρώμενη νευροπάθεια.

Από τη μελέτη της Κοσκινά Σ, όπου μελετήθηκαν τα δυναμικά του επιπολής κερκιδικού νεύρου με καταγραφές στα δύο αυτά σημεία σε υγιή άτομα, διαπιστώθηκε ελάττωση του λόγου των δύο μεγεθών με την ηλικία, εύρημα που θα μπορούσε να αποδοθεί στη μηκοεξαρτώμενη αξονική εκφύλιση που παρατηρείται με την ηλικία.<sup>72</sup> Στην παρούσα μελέτη, καταγράψαμε το λόγο αυτό συγκριτικά σε δύο ομάδες: άτομα υγιή και άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς κλινικά και νευροφυσιολογικά ευρήματα πολυνευροπάθειας, με σκοπό να ελέγξουμε αν ο λόγος αυτός επηρεάζεται πρώιμα σε άτομα με διαβήτη.

Η ομάδα των υγιών μαρτύρων αποτελούνταν από 28 υγιείς εθελοντές που δεν είχαν ιστορικό πολυνευροπάθειας, ενδοκρινολογίας, έκθεσης σε τοξικές ουσίες και παρουσίαζαν φυσιολογική νευρολογική εξέταση. Η ομάδα των ασθενών αποτελούνταν από ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2, οι οποίοι παραπέμφθηκαν από το διαβητολογικό τμήμα του νοσοκομείου μας και παρουσίαζαν ήπια ή καθόλου συμπτώματα. Αρχικά διενεργήθηκε νευρολογική εξέταση, κατά την οποία αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς παρουσίαζαν διαταραχή στην έκλυση τενοντίων αντανάκλασεων, την παλλαισθησία, την επιπολής και εν τω βάθει αισθητικότητα και τη μυϊκή ισχύ. Έπειτα ακολούθησε νευροφυσιολογικός έλεγχος όπου ελέγχθηκε το ύψος, ο λανθάνων χρόνος και η ταχύτητα αγωγής του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου και του περονιαίου νεύρου. Επίσης κατεγράφη ο δείκτης SRAR. Σύμφωνα με τα κριτήρια της AANEM, ασθενείς με φυσιολογικές αυτές τις παραμέτρους δεν πληρούν τα κριτήρια της ΣΠΝ και μπορούν να συμμετέχουν σε κλινικές έρευνες ως εξεταζόμενοι χωρίς πολυνευροπάθεια.<sup>21</sup> Για τον καθορισμό των φυσιολογικών τιμών του ύψους του γαστροκνημιαίου και του κερκιδικού νεύρου εφαρμόσαμε τα νορμογράμματα των Kokotis και συν., σύμφωνα με τα οποία τα κατώτερα φυσιολογικά όρια ορίζονται ταυτόχρονα σύμφωνα τόσο με την ηλικία όσο και με το ύψος ή το δείκτη μάζας σώματος των ασθενών.<sup>60</sup> Όσον αφορά το περονιαίο νεύρο, χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές αναφοράς του εργαστηρίου: ύψος ΣΜΔΕ περονιαίου 3 mV και ταχύτητα αγωγής 42 m/sec. Τελικά συμπεριλήφθησαν στη μελέτη 25 διαβητικοί ασθενείς.

Οι δύο ομάδες παρουσίαζαν διαφορές στην ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) των ασθενών, αντανάκλωντας πιθανά το μεγαλύτερο επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και άτομα με υψηλό ΔΜΣ, σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα.

Από τα αποτελέσματα παρατηρήθηκε ελάττωση και των δύο τιμών στους διαβητικούς ασθενείς, συγκριτικά με τους υγιείς, ενώ ο λόγος τους δεν παρουσίαζε διαφορά. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των υγιών η μέση τιμή του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον καρπό (κεντρικό τμήμα) ήταν  $54,29 \pm 14,63$   $\mu$ V με εύρος τιμών 28,9-91

μV, ενώ στην ομάδα των διαβητικών  $44,76 \pm 13,02$  μV με εύρος τιμών 21,6-73 μV και η διαφορά τους ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ). Λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος, οι τιμές εξακολουθούσαν να είναι σημαντικά χαμηλότερες στους διαβητικούς ( $\beta = -5,63$ ,  $SE = 2,77$ ,  $p = 0,045$ ).

Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με τη βιβλιογραφία, όπου συχνά παρατηρείται σημαντική ελάττωση του ύψους των αισθητικών δυναμικών ενεργείας σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς. Το φαινόμενο περιγράφεται εντονότερα στα κάτω άκρα, όπου η ελάττωση μπορεί να φτάσει έως το 60%, αλλά διαπιστώνεται και στα νεύρα του άνω άκρου.<sup>4,42</sup>

Το ύψος του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου στην καταγραφή του στον καρπό στους υγιείς ήταν ελαφρά υψηλότερο από άλλες καταγραφές όπως αυτή των Kokotis και συν., όπου ήταν  $44,87 \pm 14,58$  μV και της Κοσκινά Σ, όπου ήταν  $47,07 \pm 11,6$  μV. Πιθανά αυτή η διαφορά να οφείλεται στη διαφορά της μέσης τιμής της ηλικίας η οποία στη δική μας ομάδα ήταν μικρότερη  $42,1 \pm 15,4$  έτη, ενώ στις προαναφερθείσες μελέτες  $49,92 \pm 14,46$  έτη και  $49,26 \pm 15,25$  έτη αντίστοιχα.<sup>61,72</sup>

Επίσης στη μελέτη των Tamura και συν. το ύψος του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου ήταν  $37,9 \pm 1,7$  μV στην ομάδα των υγιών, δηλαδή επίσης χαμηλότερο από τις προαναφερθείσες μελέτες. Η μέση ηλικία των εξεταζόμενων ήταν τα 47 έτη. Στην ομάδα των διαβητικών οι οποίοι παρουσίαζαν νευροπάθεια, το ύψος ήταν  $21,2 \pm 1,3$  μV και παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με τους υγιείς.<sup>62</sup>

Όσον αφορά το ύψος του ΣΑΔΕ του επιπολής κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα, το ύψος στη δική μας μελέτη ήταν  $13,59 \pm 4,46$  μV με εύρος τιμών 5,5-24,3 μV για την ομάδα των υγιών και  $11,14 \pm 4,87$  μV με εύρος τιμών 3,8-31 μV στην ομάδα των διαβητικών. Τα ευρήματα ήταν στατιστικά σημαντικά, αλλά λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στις ομάδες προς σύγκριση, έγινε στατιστική ανάλυση ως προς το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος και τελικά δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μη ( $\beta = -0,84$ ,  $SE = 1,01$ ,  $p = 0,407$ ).

Παρόμοια ευρήματα διαπιστώνονται σε μελέτη όπου μελετήθηκε το ύψος του ΣΑΔΕ του επιπολής κερκιδικού νεύρου στον αντίχειρα, σε ομάδες υγιών και διαβητικών ασθενών. Στη μελέτη των Thabit και συν., όπου το δυναμικό έχει καταγραφεί στον αντίχειρα με δακτυλιοειδή ηλεκτρόδια και ο ερεθισμός έγινε 10 εκατοστά κεντρικότερα, το ύψος ήταν  $19 \pm 0,58$  μV στην ομάδα των υγιών,  $17,9 \pm 0,23$  μV σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς και  $17,9 \pm 0,47$  μV σε συμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς, χωρίς να αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.<sup>44</sup>

Αντίθετα, στη μελέτη των Tan και συν. διαπιστώθηκε σημαντικά χαμηλότερο ύψος ΣΑΔΕ στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ( $7,4 \pm 2,5 \mu\text{V}$ ) συγκριτικά με την ομάδα των υγιών ( $9,4 \pm 2,5 \mu\text{V}$ ,  $\text{SD}=2,5$ ),  $p < 0,001$ . Η καταγραφή έγινε στον αντίχειρα και ο ερεθισμός 10 εκατοστά κεντρικότερα.<sup>45</sup>

Όσον αφορά τα ύψη των δυναμικών στις δύο αυτές μελέτες, αλλά και συγκριτικά με τη δική μας, διαπιστώνονται διαφορές στο μέσο ύψος. Πιθανοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα είναι η χρήση διαφορετικού καταγραφικού μέσου. Στη μελέτη των Thabit και συν. χρησιμοποιούνται δακτυλιοειδή ηλεκτρόδια, ενώ στη μελέτη των Tan και συν. δε διευκρινίζεται το είδος του καταγραφικού ηλεκτροδίου που χρησιμοποιήθηκε. Επίσης συγκριτικά με τη δική μας μελέτη, ο ερεθισμός του νεύρου έγινε 14-18 εκατοστά κεντρικότερα του καταγραφικού ηλεκτροδίου.

Τέλος, στη μελέτη των Capellari και συν. όπου έγινε καταγραφή του έσω κλάδου του επιπολής αισθητικού κερκιδικού νεύρου σε υγιείς ενήλικες, το μέσο ύψος του δυναμικού ήταν  $8,2 \pm 1,8 \mu\text{V}$ . Εδώ η καταγραφή έγινε στο πλάγιο έσω τμήμα της πρώτης φάλαγγας του αντίχειρα και ο ερεθισμός έγινε 7 εκατοστά κεντρικότερα, επί του τένοντα του μακρού απαγωγού του μεγάλου δακτύλου. Στη μελέτη αυτή ελέγχθηκε ότι έσω κλάδος δε λαμβάνει νευρώση από το ραχιαίο έσω δερματικού νεύρου του αντιβραχίου.<sup>71</sup>

#### **4.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΒΙΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟ ΥΨΟΣ ΤΟΥ ΣΑΔΕ ΤΟΥ ΚΕΡΚΙΔΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ**

Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε πως μεγαλύτερη ηλικία σχετιζόταν με σημαντικά χαμηλότερες τιμές στα ύψη του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου. ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,002$  και  $r = -0,35$ ,  $p < 0,001$  αντίστοιχα για την καταγραφή στον καρπό και τον αντίχειρα). Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι όσο αυξάνεται η ηλικία ο λόγος τείνει να μειωθεί. ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,069$ ). Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αποτελέσματα από τη σχετική βιβλιογραφία, που αναδεικνύουν την ελάττωση του ύψους του ΣΑΔΕ με την ηλικία. Ενδεικτικά να αναφέρουμε τις μελέτες Esper και συν., Kokotis και συν., Overbeek και συν.<sup>33,51,56,61</sup> Για το λόγο αυτό κρίνεται σκόπιμη η προσαρμογή των φυσιολογικών τιμών με βάση την ηλικία, όπως έχει τονιστεί και προηγουμένως.

Το ύψος του ΣΑΔΕ του επιπολής κερκιδικού νεύρου στον αντίχειρα και τον καρπό, αλλά και ο λόγος τους, έχουν καταγραφεί στη μελέτη της Κοσκινά Σ σε 60 υγιείς ενήλικες. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν την ελάττωση του ύψους και των δύο δυναμικών με την ηλικία, ενώ το περιφερικό τμήμα παρουσίαζε εντονότερη διαταραχή και τελικά διαπιστώθηκε ελάττωση

του λόγου με την ηλικία.<sup>72</sup> Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από τη δική μας μελέτη, καθώς ο λόγος των δύο καταγραφών έτεινε να μειωθεί με την ηλικία.

Επιπρόσθετα, όταν μελετήθηκε η επίδραση της ηλικίας ξεχωριστά στις δύο ομάδες εξεταζόμενων, άτομα με ή χωρίς διαβήτη, αναδείχθηκε πως στα άτομα με διαβήτη η μεγαλύτερη ηλικία σχετιζόταν με χαμηλότερο ύψος του περιφερικού τμήματος του νεύρου και συνεπακόλουθη χαμηλότερη τιμή του λόγου του περιφερικού προς το κεντρικό τμήμα, με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν πως η συνύπαρξη διαβήτη και μεγαλύτερης ηλικίας μπορεί να οδηγήσουν σε μεγαλύτερη διαταραχή του περιφερικού τμήματος του νεύρου και άρα ελάττωση του λόγου τους, πιθανά οφειλόμενη σε επίταση της μηκοεξαρτώμενης εκφύλισης με τη συνύπαρξη των δύο αυτών παραγόντων. Σημειώνεται πως επειδή η ομάδα των διαβητικών ασθενών αποτελούνταν από άτομα με μεγαλύτερη μέση τιμή ηλικίας, θα ήταν χρήσιμη η επέκταση της μελέτης σε μεγαλύτερο πληθυσμό ατόμων για να επιβεβαιωθεί η συσχέτιση αυτή.

Διαφορές παρατηρήθηκαν στα ύψη των δυναμικών αναφορικά με το φύλο των εξεταζόμενων. Οι γυναίκες παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στο ύψος του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου, και στις δύο καταγραφές του. Πιο συγκεκριμένα, το ύψος ήταν  $40,48 \pm 11,63$   $\mu\text{V}$  στους άνδρες και  $55,73 \pm 13,27$   $\mu\text{V}$  στις γυναίκες ( $p < 0,001$ ) για την καταγραφή στον καρπό και  $10,55 \pm 3,79$   $\mu\text{V}$  στους άνδρες και  $13,64 \pm 13,64$  στις γυναίκες ( $p = 0,001$ ) για την καταγραφή στον αντίχειρα. Οι τιμές του λόγου τους δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων ( $p = 0,270$ ). Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν από τις αναλύσεις των Kokotis και συν., Fujimaki και συν., Overbeek και συν. Μία πιθανή εξήγηση αποτελεί η παρουσία αυξημένου δείκτη μάζας σώματος στην ομάδα των ανδρών, ο οποίος έχει αρνητική συσχέτιση με το ύψος του ΣΑΔΕ.<sup>51,61,73</sup> Σημειώνεται ωστόσο πως υπάρχουν μελέτες όπου δεν καταγράφονται διαφορές ανάμεσα στις μετρήσεις στα δύο φύλα, όπως αυτή των Tan και συν.<sup>45</sup>

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων φάνηκε επίσης η σημαντική επίδραση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στο ύψος του ΣΑΔΕ, ενώ οι τιμές του λόγου δεν επηρεάστηκαν. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι τα άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ύψους ΣΑΔΕ κερκιδικού, κατά την καταγραφή του στον καρπό, σε σύγκριση με τα άτομα με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 25 ( $p = 0,049$ ) και μεγαλύτερο του 30 ( $p = 0,001$ ). Παρομοίως, οι εξεταζόμενοι χωρίς διαβήτη είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ΣΑΔΕ κερκιδικού, κατά την καταγραφή του στον αντίχειρα, σε σύγκριση με άτομα με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 30 ( $p = 0,006$ ). Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με παρατηρήσεις από πολλές μελέτες, όπου ο υψηλός ΔΜΣ σχετίζεται με χαμηλότερα ύψη δυναμικών στα άνω άκρα. (Kokotis και συν., Fujimaki και συν., Esper και συν.) Σε ασθενείς με παχυσαρκία τα



χαμηλότερα ύψη των ΣΑΔΕ μπορεί να αποδοθούν στην αύξηση του μαλακού ιστού ανάμεσα στο νεύρο και το καταγραφικό ηλεκτρόδιο, με αποτέλεσμα αυτός να λειτουργεί σα φίλτρο των υψηλών συχνοτήτων. Ιδιαίτερα για το κερκιδικό νεύρο όταν καταγράφεται ο δακτυλικός του κλάδος, η ελάττωση του ύψους μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές στη διάμετρο του αντίχειρα.<sup>33,61,73,76</sup>

Τέλος, στη μελέτη μας, στην ομάδα των διαβητικών ασθενών, καταγράφηκε ο δείκτης *SRAR*, ο οποίος παρουσίαζε μέση τιμή  $0,37 \pm 0,11$  με εύρος τιμών  $0,21-0,64$ . Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε τιμή μικρότερη του  $0,2$ , ενώ 6 ασθενείς (24,0%) παρουσίαζαν τιμή κάτω του  $0,3$ .

Σύμφωνα με την πρώτη μελέτη που αξιολόγησε το συγκεκριμένο δείκτη, αυτή των Rutkove και συν. του 1997, η ανεύρεση λόγου χαμηλότερου από  $0,40$  θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με μεγάλη ευαισθησία (90%) και ειδικότητα (90%) στη διάγνωση της υποκλινικής περιφερικής πολυνευροπάθειας, ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν συγκριτικά υγιείς και ασθενείς με κλινική εικόνα συμβατή με περιφερική πολυνευροπάθεια, ενώ σημειώνεται ότι το ύψος του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου είχε μέση τιμή  $5,5 \mu\text{V}$  στην ομάδα των ασθενών και  $17 \mu\text{V}$  στην ομάδα των υγιών.<sup>16,59</sup>

Ο δείκτης ελέγχθηκε ξανά το 1999 από τους Pastore και συν. σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια πολυνευροπάθεια. Από τα αποτελέσματα ήταν αξιοσημείωτη η συσχέτιση του δείκτη με τα έτη νόσησης, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με ΣΔ τ1, αναδεικνύοντας έτσι τη σημασία του στην πρόωμη διάγνωση της ΣΠΝ. Σημειώνεται επίσης ότι στη μελέτη αυτή οι συμμετέχοντες παρά το γεγονός ότι παρουσίαζαν κλινική συμπτωματολογία ενδεικτική νευροπάθειας, παρουσίαζαν σχετική διατήρηση φυσιολογικού ύψους ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου νεύρου ( $21,42 \pm 9,09 \mu\text{V}$ ). Η τιμή του δείκτη θεωρήθηκε παθολογική όταν ήταν χαμηλότερη του  $0,34$ .<sup>40</sup>

Αργότερα, το 2005, η ομάδα του Overbeek και συν. μελέτησε το δείκτη σε μεγάλο πληθυσμό υγιών ατόμων, ώστε να οριστούν τα κατώτερα φυσιολογικά όρια, τα οποία ορίστηκαν στο  $0,2$ .<sup>51</sup> Σε επόμενες μελέτες όπως αυτή των Sullivan και συν. το 2008 και των Barnett και συν. το 2011, διαπιστώθηκε χαμηλότερη ευαισθησία του δείκτη, ιδιαίτερα στους ασθενείς με φυσιολογικό ύψος ΣΑΔΕ γαστροκνημιαίου νεύρου.<sup>69</sup> Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε η μελέτη των Guo και συν. το 2015, όπου δε διαπιστώθηκε μεγαλύτερη ευαισθησία της μέτρησης του δείκτη *SRAR* έναντι της χρήσης του ύψους του ΣΑΔΕ του γαστροκνημιαίου νεύρου, προσαρμοσμένη κατά ηλικία, για την πρόωμη διάγνωση της πολυνευροπάθειας, παρά μόνο ήπια υπεροχή του δείκτη σε ειδικότητα. Η μελέτη αυτή αφορούσε ογκολογικούς ασθενείς με πολυνευροπάθεια.<sup>39</sup>

Στη δική μας μελέτη, όπου οι διαβητικοί ασθενείς δεν παρουσίαζαν κλινική και νευροφυσιολογική εικόνα πολυνευροπάθειας, ο δείκτης *SRAR* ήταν μεγαλύτερος του  $0,2$  για

όλους τους εξεταζόμενους. Συμπερασματικά, η ομάδα των διαβητικών ασθενών που επιλέχθηκε δεν παρουσίαζε παθολογικούς πρώιμους δείκτες ΣΠΝ.

## 4.2 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη μελέτη μας. Αρχικά αφορούν στον πληθυσμό της μελέτης καθώς και οι δύο ομάδες των εξεταζόμενων αποτελούνταν από μικρό αριθμό ατόμων. Επιπρόσθετα, η ομάδα των διαβητικών ασθενών, η οποία προέκυψε από τη συνεργασία με το διαβητολογικό τμήμα του νοσοκομείου μας με βάση τα κριτήρια εισόδου που προαναφέρθηκαν, αποτελούνταν από μεγάλο ποσοστό ατόμων με υψηλό δείκτη μάζας σώματος. Το γεγονός αυτό αντανακλά εν μέρει και το μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου σε άτομα με αυξημένο ΔΜΣ. Ωστόσο, όσον αφορά στη νευροφυσιολογική μελέτη, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων καθώς έχει αρνητική επίδραση στο ύψος των ΣΑΔΕ, χωρίς αυτή να είναι ισοδύναμη σε όλα τα εξεταζόμενα νεύρα. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί να επηρεάζει το ύψος του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου περισσότερο από αυτό του γαστροκνημιαίου νεύρου.<sup>33</sup>

Όσον αφορά στις ανατομικές παραλλαγές, στη βιβλιογραφία αναφέρεται πιθανή συμμετοχή του ραχιαίου έσω δερματικού νεύρου του αντιβραχίου στην περιοχή κατανομής του έσω κλάδου του επιπολής κερκιδικού νεύρου. Η παρουσία της ανωτέρω ανατομικής παραλλαγής, που θα μπορούσε να διαπιστωθεί με ερεθισμό του ραχιαίου έσω δερματικού νεύρου του αντιβραχίου, δεν ελέγχθηκε στο δείγμα μας.

Τέλος, η ομάδα των διαβητικών ασθενών, όπως φαίνεται από τις καταγραφές του γαστροκνημιαίου νεύρου και του δείκτη SRAR, δεν παρουσίαζε νευροφυσιολογικές ενδείξεις υποκλινικής νευροπάθειας. Προτείνεται η μελλοντική συγκριτική μελέτη του λόγου που μελετήσαμε σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Επιπλέον θα είχε ενδιαφέρον να διευρυνθεί η συγκριτική μελέτη του δείκτη αυτού σε ομάδες ασθενών με διαβήτη και παθολογικό δείκτη SRAR ή λοιπά ευρήματα ήπιας πολυνευροπάθειας, καθώς μπορεί να αντανακλά έναν πιο όψιμο δείκτη αξονικής εκφύλισης. Η σύγκριση της εξέλιξης του δείκτη στα διαφορετικά στάδια της ΣΠΝ, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμη στο να κατανοήσουμε καλύτερα τη φυσική πορεία της νόσου και την επίδρασή της ιδιαίτερα στα άνω άκρα.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη, ο λόγος του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου κατά την καταγραφή του σε δύο σημεία, περιφερικά στον αντίχειρα και κεντρικότερα στον καρπό, δεν αναδείχτηκε αξιόπιστος ως πρώιμος δείκτης διαβητικής πολυνευροπάθειας ώστε να χρησιμοποιείται στην καθιερωμένη κλινική πράξη. Από τα δεδομένα που καταγράφηκαν, διαπιστώθηκε ταυτόχρονη ελάττωση του ύψους και των δύο δυναμικών σε διαβητικούς ασθενείς και έτσι ο λόγος δεν παρουσίαζε σημαντικές διαφορές.

Η καταγραφή της ελάττωσης του ύψους του ΣΑΔΕ του κερκιδικού νεύρου στην ομάδα των διαβητικών ασθενών είναι σε συμφωνία με αποτελέσματα άλλων μελετών που έχουν αναδείξει πως πρώιμες νευροφυσιολογικές διαταραχές στα άνω άκρα, όπως διαταραχές στη διεγερσιμότητα καθώς και μερική απώλεια αισθητικών αξόνων, παρατηρούνται σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά πιθανά υποδηλώνουν την επίδραση πολλαπλών παθογενετικών μηχανισμών στις αισθητικές νευρικές ίνες από τα αρχικά στάδια της νόσου.

Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας παρατηρήθηκε τάση ελάττωσης του λόγου με την ηλικία, πιθανά οφειλόμενη στο φαινόμενο της παλίνδρομης νέκρωσης που παρατηρείται με τη γήρανση. Αντίστοιχη ελάττωση δεν παρατηρήθηκε πρώιμα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, ωστόσο διαπιστώθηκε πως η συνύπαρξη μεγαλύτερης ηλικίας και διαβήτη οδηγούσε σε στατιστικά σημαντική ελάττωση του λόγου. Συμπερασματικά προτείνεται η επέκταση της μελέτης του λόγου αυτού σε μεγαλύτερο πληθυσμό ατόμων που θα συμπεριλαμβάνει διαβητικούς ασθενείς με ήπια πολυνευροπάθεια, ώστε να διερευνηθεί η εξέλιξή του στα διαφορετικά στάδια της νευροπάθειας, ενώ επιπρόσθετα η σύγκρισή του με διαφορετικές νευροφυσιολογικές μεθόδους θα μπορούσε να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες για τη φυσική πορεία και τους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2021. *Diabetes Care* 44:2021:S15-33.
2. Herskovitz S, Scelsa S, Schaumburg H, *Peripheral Neuropathies in Clinical Practice*. Oxford University Press 2010,10:159-169.
3. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetic Association and American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988; 11: 592-597.
4. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ, Diabetic neuropathies, clinical features and pathological basis. *Neurologist* 2005; 11: 63-79.
5. Pop-Busui R, A JM Boulton, Eva L Feldman, Vera Bril, Roy Freeman, Rayaz A Malik, Jay M Sosenko, Dan Zieger Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154;
6. WHO media center Diabetes fact sheet no 312, 2022, online.
7. Feldman E, Callaghan B, Pop-Bosui R, Zochodne D, Wright D, Bennet D, Bril V, Russel J, Viswanathan V, Diabetic neuropathy, *Nature reviews*: 2019: 5-41.
8. Makrilakis K et al, Prevalance of diabetes and pre-diabetes in Greece. Results of the first National survey of morbidity and risk factors (EMENO) study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021:172:108646.
9. Daroff R, Jancovic J, Mazziota J, Pomeroy S, Bradley's Neurology in clinical practice 7<sup>th</sup> edition, Elsevier, 2016, p 1839-1845.
10. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies M, Scott A, Walker J, Tesfaye S, Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7 (12) 938-948.
11. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S, Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy, *Nature Reviews Endocrinology*, 2021.
12. Sima A, New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy, *Cell Mol Life Sci* 60 (2003) 2445-2464.
13. Ansari P, Hannan JMA, Azam S, Jakaria Md, Review: Challenges in Diabetic micro-complication management: focus on diabetic neuropathy, *International journal of translational medicine*, 2021, 1, 175-186.
14. Smith S, Normahani P, Lane T, Hohenschurz-Schmidt D, Oliver N, Davies A H, Review article, Pathogenesis of distal symmetrical polyneuropathy in diabetes, *Life*, 2022, 12, 1074.
15. Vas P, Sharma S, Rayman G, Distal sensorimotor neuropathy: improvements in diagnosis , *The review of diabetic studies*, Vol 12,No 1-2 2015.
16. Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ, Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneropathy *Muscle Nerve* 2011. 44(3) 340-345.
17. Lefaucheur JP, Creange A, Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004: 75: 417-422.
18. Preston D E, Shapiro B E, *Electromyography and Neuromuscular disorders*, Elsevier, 1998 26 389-405.
19. Tesfaye S, Boulton A JM, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik R, Spallone R, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments, 2010, *Diabetes Care* 33 2285-2293.
20. Lauria G. Small Fibre neuropathies. *Curr Opin. Neurol* 2005. 18(5): 591-597.

21. England J, Gronseth G, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ, Distal symmetric polyneuropathy: Definition for clinical research, report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005 64 199-207.
22. Jensen T, Karlsson P, Gylfadottir S, Andersen S, Bennet D, Tankisi H, Finnerup N, Terkelsen A, Khan K, Themistocleous A, Krstensen A, Itani M, Sindrup S, Andersen H, Charles M, Feldman E, Callaghan Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain* 2021; 144: 1632-1645.
23. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian G, Nguyen K, O Striban a, Tankova T, Varkonyi T, Freeman R, Kempler P, Boulton A. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice : International expert consensus recommendations , *Diabetes Research and Clinical Practice*:186:2022.
24. Sugimoto K, Mukarawa Y, Sima A F, Diabetic neuropathy-a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev* 16 408-433, 2000.
25. Kimura J, *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle principles and Practice*, Oxford University Press, 4<sup>th</sup> Edition, p 662-664.
26. Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, O'Brien P, Rizza R. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol* 1986, 19, 424-439.
27. Turgut N, Guldiken S, Balci K, Trgul A, Berberoglu U, Altn B U, Comparative neurophysiological study for the diagnosis of mild polyneuropathy in patients with diabetes mellitus and glucose intolerance. *Intern J Neuroscience* 116 745-759, 2006.
28. Laudadio C, Sima A, Progression rates in diabetic neuropathy in placebo patients in an 18-month clinical trial , *Journal of Diabetes and its complications* 1998 12 121-127.
29. Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends in Neurosciences*: 36 (8) : 439-449.
30. Dyck P J, Albers J W, Andersen H, Arezzo J C, Biessels G J, Bril V, Feldman E L, Litchy W, O'Brien P, Russel J Diabetic polyneuropathies : an update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity *Diabetes Metab Res Rev* 2011 27 620-628.
31. Dyck P J. Detection, characterisation and staging of polyneuropathy assessed in diabetes, *Muscle and Nerve* 11: 21-32, 1988.
32. Shefner J M, Dawson, The use of sensory action potentials in the diagnosis of peripheral nerve disease, *Arch Nerol*, Vol 47, 1990.
33. Esper J G, Nardin R A, Benatar M, Sax T, Acosta J A, Raynor E M, Sural and radial sensory responses in healthy adults : diagnostics implications for polyneuropathy, *Muscle Nerve* 31; 628-632, 2005.
34. Albers W, Clinical neurophysiology of generalised polyneuropathy, *Journal of clinical neurophysiology*, 10(2) 149-166, 1993.
35. Prabodha L, Sirisena N, Dissanayake V, Susceptible and prognostic genetic factors associated with diabetic neuropathy: a comprehensive literature review. *Int J Endocrinol.*, 2018
36. Benatar M *Neuromuscular disease Evidence and Analysis in Clinical Neurology*, Humana Press, 2006.
37. Tackman W, Kaeser HE, Berger W, Rueger AN. Sensory and motor parameters in leg nerves of diabetics: intercorrelations and relationships to clinical symptoms. *Eur Neurol* 1981 20 344-350.
38. Kayser- Gatchalian MC, Neundofer B Sural nerve conduction in mild polyneuropathy. *J Neurol* 1984 231 122-125.
39. Guo Y, J. L Palmer, Brown X S, and Fu J B, Sural and Radial Sensory Responses in Patients with Sensory Polyneuropathy, *Clin Med Rev Case Rep.* 2015; 2(3)

40. Pastore C, Izura V, Geijo-Barrientos E, Dominguez J R A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy *Muscle Nerve* 1999 22: 1667-1673.
41. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore A, Tavakoli M, Advances in Screening, Early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy , *Frontiers in Endocrinology* vol 12, 2021.
42. Noel P Sensory nerve conduction in the upper limbs at various stages of diabetic neuropathy *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36: 786-796, 1973.
43. Waxman SG Pathophysiology of nerve conduction: relation to diabetic neuropathy *Ann Int Med* 92: 297-301.
44. Thabit M, Sedky A, Sayed M, Baddary H, Mohamed M, Double-shock stimulation of the superficial radial nerve compared with standard medial plantar nerve conduction in the early detection of asymptomatic diabetic neuropathy: a pilot study, *Journal of Clinical Neurophysiology*, 35(6): 474-480, November 2018.
45. Tan M, Tan U, Early diagnosis of diabetic neuropathy using double-shock stimulation of peripheral nerves. *Clinical Neurophysiology* 114 (2003) 1419-1422, 2003.
46. Tankisi H, Pugdhal K, Beniczky S, Andersen H, Fuglsang-Frederiksen A, *Clinical Neurophysiology Practice* 4: 214-222 , 2019
47. Tankisi H, Pugdhal K, Fuglsang-Frederiksen A, *Journal of Clinical Neurophysiology* 37:4 277-287, 2020.
48. Troni W C, Cantello R, Caselle MT, Rainero O . Peripheral nerve function and metabolic control in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1984 16: 178-83
49. Καρανδρέας Ν. Εισαγωγή στην Ηλεκτρομυογραφία και ηλεκτρονευρογραφία , Εκδόσεις Παρισιάνου 2016.
50. Russell S M, Κλινική εκτίμηση της βλάβης των περιφερικών νεύρων .Ανατομική προσέγγιση, εκδόσεις Κωνσταντάρας, 2010.
51. Overbeek BU, van Alfen N, Bor JA, Zwarts MJ. Sural/radial nerve amplitude ratio: reference values in healthy subjects. *Muscle Nerve*. Nov. 2005; 32(5):613–8.
52. Mazrek T, Shin A Y ,Upper extremity peripheral nerve anatomy , *Current concepts and applications M, Clin Orthopedics and related research*, 2001, 383, pp 7-20.
53. Sawyer F K, Stefanik J, Lufler R, The branching and innervation pattern of the radial nerve in the forearm: clarifying the literature and understanding variations and their clinical implications, 2020, *Diagnostics*.
54. Abrams R A, Brown R A, Bottle M J, The superficial branch of the radial nerve an anatomic study with surgical implications , *J Hand Surg*. 1992, 17, 1037-1041.
55. Park B K, Bun H R, Hwang M, Hong J, Kim D H, Medial and lateral branches of the superficial radial nerve Cadaver and nerve conduction studies. 2009, *Clinical Neurophysiology* 121 228-232.
56. Trojaborg W ,Sensory nerve conduction, , *Methods in Clinical Neurophysiology Vol 3*, 1992.
57. Performing motor and sensory neuronal conduction studies in adult humans, CDC, 1990.
58. Morris J, David W S, Scott K, Butler K B, Simmons Z, *Neuroanatomy of NCS* , AANEM 59<sup>th</sup> Annual Meeting Orlando, Florida, 2012.
59. Rutkove SB, Kothari MJ, Raynor EM, Levy ML, Fadic R, Nardin RA. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1997; 20:1236–1241.
60. Kokotis P , Mandellos D, Papagianni A, Karandreas N , Nomogram for determining lower limit of the sural response , *Clinical Neurophysiology* 121 (2010) 561–563.

61. Kokotis P, Antelli A, Karandreas N, Nomogram for determining the lower normal limits for radial sensory nerve action potentials, *Muscle Nerve* 53: 136-139, 2016.
62. Tamura N, Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Nakata M, Hatori T. Superficial radial sensory nerve potentials in immune mediated and diabetic neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 2330-2333.
63. Wilson JR, Stittsworth JD, Kadir A, Fisher MA, Conduction velocity versus amplitude analysis: evidence for demyelination in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 21:1228-30.
64. Critchlow J F, Seybold M E, Jablecki C J, The superficial radial nerve: techniques for evaluation, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 43 929-933, 1980.
65. Srinivasan S, Stevens M, and Wiley W J, Diabetic Peripheral Neuropathy. Evidence for Apoptosis and Associated Mitochondrial Dysfunction, *Diabetes Vol* 49, 2000.
66. Sung J Y, Tani J, Chang T S, Lin C S Y, Uncovering sensory dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic neuropathy. *Diabetes* 2012, 61: 1592-1598.
67. Eaton SEM, Harris ND, Greenwood P, Wilkinson I, Rajbhandari SM, Ward JD, Griffiths PD, Tesfaye S Evidence of spinal cord atrophy in diabetic peripheral neuropathy.
68. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach J M, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ, The prevalence of staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort the Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology* 1993, 43, 817-824.
69. Barnett C, Perkins B A, Ngo M, Todorov S, Leung R, Bril V, Sural-to-Radial Amplitude ratio in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy, *Muscle Nerve* 45 126-7, 2012.
70. Zis P, Hadjinassiliou M, Ganesh D, Sarrigiannis P G, Electrophysiological determinants of the clinical severity of axonal peripheral neuropathy, *Muscle and Nerve* 2019: 491-493.
71. Capellari A, Bona A, Lukasova K, Electrophysiological study of medial and lateral branches of the superficial radial nerve. *Muscle and Nerve*: 2013: 105-107.
72. Κοσκινά Σ, Μετρήσεις του αισθητικού δυναμικού του κερκιδικού νεύρου σε δύο σημεία, Διπλωματική εργασία, 2018.
73. Fujimaki Y, Kuwabara S, Sato Y, Iose S, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu Y, Taniguchi J, Misawa S. The effects of age, gender and body mass index on amplitude of sensory nerve action potentials: Multivariate analysis. *Clinical Neurophysiology* 120: 2009: 1683-1686.
74. Mok D, Nikolis A, Harris P, The cutaneous innervation of the dorsal hand: Detailed anatomy with clinical implications: *The Journal of Hand Surgery*, 565-574, 2005.
75. Kohara N, Kimura J, R.Kaji, Y.Goto, J. Ishii, M.Takiguchi, M.Nakai F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy, *Diabetologia* (2000) 43: 915-921.
76. Bauschbacher R M , Body mass index effect on common nerve conduction study measurements , *Muscle Nerve* 21: 1398-1404,1998.
77. Donofrio P D, Albers J, Polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. *AAEM, Muscle and Nerve* 13: 889-903, 1990.
78. Krarup C, An update on electrophysiological studies in neuropathy. *Curr Opin Neurol* 16: 603-612.
79. Andersen H, Stalberg E, Falck B, F wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patients with diabetes mellitus, *Muscle and Nerve*, 1997.