МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Силвия Христова Начева

НЕВРОПАТИИ ПРИ ПРЕДИАБЕТ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

Научна специалност

Неврология

030119

Научни ръководители:

Проф. д-р Юлия Петрова дмн

Проф. д-р З Каменов дмн

София 2018

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Съдържание……..2 стр.
2. Използвани съкращения.....3 стр.
3. Увод…….....4 стр.
4. Литературен обзор…..5 стр.
5. Цел и задачи…….46 стр.
   5.1 Цел…….....46 стр.
   5.2 Задачи…….....47 стр.
6. Контингент и методи……...48 стр.
   6.1 Контингент…….....48 стр.
   6.2 Методи……....52 стр.
   6.3 .1 Клинични……52 стр.
   6.4 .2 ЕМГ…….....53 стр.
   6.5 .3 Доплерови методи и капиляроскопия……..55 стр.
   6.6. Статистически методи……..61 стр.
7. Резултати от собствени изследвания……..62 стр.

   7.1. Резултати от оценки от използваните клинични скали……62 стр.
   7.2. Изследване на резултатите от електроневрографията при изследваната кохорта пациенти ……75 стр.
   7.3.Изследване на маркери за съдова увреда……...129 стр.
   7.4. Резултати от изследването на кохортата болни с капиляроскопия....144 стр.
8. Обсъждане……...145 стр.

9. Изводи…….160 стр.

10. Приноси……161 стр.

11. Книгопис……165 стр.

I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЕМГ – електромиография

ЕНГ– електроневрография

ДН – диабетна невропатия

НГГ- НГГ

НГТ- нарушен глюкозен толеранс

ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест

ПАН- периферна артериална недостатъчност

ЗД – захарен диабет

А – амплитуда

CV– скорост на провеждане

CMAP – моторен нервен акционен потенциал

HDL – липопротеини с висока плътност

IGF – инсулиноподобен растежен фактор

IL – интерлевкин

LDL – липопротеини с ниска плътност

MAG – миелин-асоцииран гликопротеин

MBP – базичен протеин на миелина

Na/K-ATPase – натриево-калиева помпа

NO – азотен оксид

PMP-22 – протеин на периферния миелин

ROS – реактивни кислородни радикали

SNAP – сензорен нервен акционен потенциал

TNF-a – тумор некротизиращ фактор-алфа

II. УВОД

Метаболитния синдром е комплекс от симптоми и състояния, който се развива на базата на инсулинова резистентност и затлъстяване. В САЩ, метаболитен синдром се среща при 24% от мъжете и 22% от жените, а почти ¼ от населението на Европа е с метаболитен синдром. Според експертен панел на American Diabetes Association, до 70% от болните с предиабет развиват захарен диабет тип 2. Според International Diabetes Federation броят на възрастните със захарен диабет тип 2 се очаква да достигне 592 милиона души до 2035г. Полиневропатията е разпространена при 2%-7% от населението в света, като при 30% от случаите не се установява етиология на заболяването. При 25% до 62% от пациентите с идиопатична периферна невропатия се установява предиабет. Почти 50% от пациентите със захарен диабет тип 2 развиват диабетна полиневропатия, като при 20% тях полиневропатията е първа манифестация на заболяването. Хроничната исхемия, вследствие диабетна ангиопатия влошава и ускорява прогресията на невропатната увреда. Някои болни с предиабет, са предразположени към развитие на микроваскуларни усложнения, дори при липса на устойчиво нарушение на гликемията, характерно за захарен диабет тип 2. Диабетната полиневропатия и ангиопатия често се диагностицират в напреднала, тежка степен, когато малко може да бъде направено за подобряване на прогнозата и качеството на живот на пациентите. Промяна на тази тенденция може да има, ако такива усложнения се търсят още в ранните фази на метаболитна дисрегулация, когато са потенциално обратими. Необходими са нови по-чувствителни инструментални методи за оценка на ендотелна дисфункция и увреда на най-малките нервни влакна. Този подход може да се окаже изключително ценен за правилна оценка на състоянието на периферната нервна и съдова система и да помогнат за оценка на риска от развитие на мозъчно-съдови и сърдечно-съдови заболявания.

III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Прогресия на гликемичната дисрегулация от предиабет към диабет

Захарният диабет тип 2 (ЗД2) е заболяване с мултифакторна етиопатогенеза. Той се характеризира с два основни дефекта: инсулинова резистентност и абсолютната или относително намалена инсулинова продукция. Метоболитния континиум, който би довел до захарен диабет тип 2, предхожда с години, дори с десетилетия развитието на хипергликемията (Eriksson J et al. 1989) (Ramlo-Halsted BA, et al. 2000).

Предиабетът е състояние на преходни хипергликемии, които са над референтните граници на нивата на кръвна захар, но все още не покриват лабораторните критерии за захарен диабет (Bansal N. 2015). Инсулиновата резистентност, т.е. нарушеният отговор на тъканите към промотиращата роля на инсулина за вноса на глюкоза в скелетните мускули и адипоцитите, е ранната метаболитна промяна. В началото на този патофизиологичен процес бета-клетките на панкреаса са в състояние да компенсират този дефект, чрез повишаване на секрецията на инсулина, което води до хиперинсулинемия. Тази компенсация може да подържа глюкозните нива в нормални граници за известен период от време (до няколко години), но нарушеният глюкозен толеранс се съпътства с лека постпрандиална хипергликемия. Със задълбочаването на инсулиновата резистентност, се развива дефицит в инсулиновата секреция, който води до нарастване на чернодробната глюкозна продукция. Заедно тези метаболитни дефекти водят до по-нататъшно нарастване на глюкозните нива и на гладно (Ramlo-Halsted BA et al 2000), (Matthews DR et al 1998), (UK Prospective Diabetes Study Group 1998).

Инсулиновата резистентност показва силна връзка със затлъстяването. Повишените нива на свободни мастни киселини и възпалителни цитокини (например тумор-некротизиращ фактор-алфа–TNF-a и интерлевкин-6– IL-6), които се синтезират от натрупаната висцерална мастна тъкан, имат негативен ефект върху сигналната каскада на инсулина. Според съществуващите хипотези, при пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип 2 се развива възпаление на островите на панкреаса. В краткосрочен план, този възпалителен процес допринася за повишена бета-клетъчна маса и функция, но с напредването на времето хроничното възпаление води до фиброза и натрупване на амилоидни отлагания (Каменов З. 2011).

От клинична гледна точка, нарушената гликемия на гладно и нарушеният глюкозен толеранс представляват етапи в хода на континиума между нормогликемията и захарния диабет тип 2 – асимптомни и потенциално патологични стадии, характеризиращи се с лека хипергликемия (Ramlo-Halsted BA et al 2000) (Rewers M et 1995). Увреждането на бета-клетките на панкреаса с прогресивно нарушаване на инсулиновата секреция и напредващата периферна инсулинова резистентност водят до влошаване на хипергликемията с развитие на захарен диабет тип 2. На определен етап се развива абсолютен инсулинов дефицит, който изисква контролиране на хипергликемията с внос на екзогенен инсулин (Фиг.1 приложение) (Ramlo-Halsted BA et al 2000) (Abdul-Ghani M et al 2016). Спирането или провокиране на обратно развитие на инсулиновата резистентност и нарушената функция на бета-клетките на панкреаса е ключов фактор в превенцията на захарен диабет тип 2 при рискови лица (Hostalek U et al 2015).

Честота на предиабет и захарен диабет тип 2

Диагностичните критерии за предиабет и захарен диабет тип 2, според American Diabetes Association (ADA), включват измерване на кръвна захар на гладно 5.6-6.9 mmol/l за нарушен глюкозен толеранс и >7.0 mmol/l за ЗД2, а на 120-та минута от орален глюкозо толерантен тест (ОГТТ) – 7.8-11.0 mmol/l за нарушен глюкозен

толеранс и >11.1 mmol/l за ЗД2. Стойностите на HbA1c са 5.7-6.4 % за предиабет (ПД) и ≥ 6.5% за ЗД2 (Табл. 1 приложение) (Kumar R et al 2016). СЗО приема за нарушена гликемия на гладно, нива на кръвната захар 6.1-6.9 mmol/l (Borch-Johnsen K et al 2004).

През 2017г. броят на случаите на предиабет сред населението на САЩ възлиза на 86 милиона души (Khan T et al 2017). Според International Diabetes Federation броят на възрастните (между 20 и 79 годишна възраст) с нарушен глюкозен толеранс нараства глобално и се очаква до 2030 г. да достигне 472 милиона души (Фиг. 2 приложение), а броят на пациентите със захарен диабет тип 2 се очаква да достигнат 592 милиона души до 2035г. (International Diabetes Federation. 2011) (Forouhi NG et al 2014). Годишно около 5 до 10% от пациентите с предиабет, развиват захарен диабет тип 2, като този процент варира в зависимост от характеристиките на съответната популация и дефиницията за предиабет (Forouhi NG et al 2007) (Nathan DM et al 2007). Според експертен панел на American Diabetes Association, до 70% от болните с предиабет могат да развиват захарен диабет тип 2. По данни на Китайската Програма за превенция на диабета, 20-годишният кумулативен риск от развитие на заболяването е дори по-висока – над 90% при пациенти с нарушен глюкозен толеранс, дефиниран чрез орален глюкозо толерантен тест. За сравнение, жените с гестационен диабет се предполага, че имат 20% до 60% риск от развитие на захарен диабет през последващите бременността 5 до 10 години (Li G et al 2008) (Kim C et al 2002) (Feig DS et al 2008) (Lauenborg J et al 2004).

Както и при предиабета, моделите за риск от развитие на захарен диабет тип 2 предлагат метод за идентифициране на индивидуалния риск, базиран на достъпни за всеки клиницист параметри. Няма унифициран, всеобщо приет модел за предикция за захарен диабет тип 2, като се има в предвид, че етносът е силно свързан с риска от диабет. В такива случаи се изисква рекалибриране на алгоритмите за предикция за развитие на диабет за конкретната популация. В клиничната практика може да се окаже ефективен двустепенен модел:

- първо оценка на риска с лесни неинвазивни параметри – възраст, пол, индекс на телесна маса (BMI), артериално налягане, фамилност за захарен диабет, начин на живот;
- лабораторно изследване на стойностите на кръвната захар, което подобрява прогностичната стойност на модела, прецизирайки риска от развитие на захарен диабет тип 2 (Noble D et al 2011).

American Diabetes Association препоръчва изследването за захарен диабет тип 2 да започва на 45-годишна възраст при индивиди, които са с наднормено тегло и имат някои от следните рискови фактори: заседнал начин на живот, роднина от първи ред, страдащ от захарен диабет тип 2, артериална хипертония, високи серумни нива на триглицериди или ниски серумни нива на липопротеини с ниска плътност (HDL), анамнеза за установявани високи нива на кръвна захар или гликиран хемоглобин, жени с анамнеза за поликистозни яйчници, жени с анамнеза за гестационен диабет или раждане на макрозомен плод (над 4 kg), членове на етнически малцинства (напр. азиатци и индийци) (Gujral UP et al 2016) (Tuso P. 2014). Предиабетът може да претърпи обратно развитие до нормогликемия. Според популационно-базирано обсервационно изследване на еволюцията на захарния диабет тип 2 в Англия, 55%-80% от участниците с НГГ в началото, впоследствие нормализират стойностите на кръвната захар на гладно през следващите 10 години (периода на проследяване, обхванат от проучването) (Forouhi NG et al 2007). Други проучвания показват по-ниски стойности (DeFronzo RA et al 2011) (Tabák AG et al 2012).

Полиневропатията се среща при 2%-7% от световното население, като при 30% от случаите не се установява етиология на заболяването (Callaghan BC et al 2016). Почти 50% от пациентите със захарен диабет тип 2 развиват диабетна полиневропатия, като при 20% тях полиневропатията е първа манифестация на захарния диабет тип 2 (Stino AM et al 2017). При 25% до 62% от пациентите с идиопатична периферна невропатия се диагностицира предиабет. За 11%-25% от лицата с предиабет се предполага, че имат периферна полиневропатия, а при 13%-21% от тях клинично се установява и невропатна болка. Предлага се намаляващ градиент на заболеваемост от невропатия, който е най-висок при пациенти със

захарен диабет тип 2, следвани от лица с нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно и най-нисък при лица с нормогликемия. (Papanas N et al 2011).

Затлъстяването като централен компонент на Метаболитния синдром

Нарастващата заболеваемост от предиабет отразява увеличаващията се достъп до високо-калорични храни и намаляване на нивота на физическа активност в световен мащаб. Тази тенденция се изразява във висок процент на затлъстяване и метаболитен сидром (Edwards CM et al 2016). Увеличеният прием на въглехидрати и заседналият начин на живот са добре известни рискови фактори за възникване на захарен диабет тип 2 (Yamada C et al 2017). Честото и статистически значимо натрупване на рискови фактори като затлъстяване, инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс, артериална хипертония, дислипидемия, които се намират при много пациенти с предиабет, провокират изследователите да назоват това състояние – метаболитен синдром (Peterson RG et al 2017). По данни на National Health and Nutrition Examination Survey в САЩ, метаболитен синдром се среща при 24% от мъжете и 22% от жените (Lovre D et al 2015). Почти една четвърт от населението на Европа е с метаболитен синдром (Grundy SM 2008).

Според критериите на International Diabetes Federation диагнозата се поставя по три критерия:

- централно висцерално затлъстяване (задължителен критерий)
  и поне два от следните:
- хипертриглицериемия,
- ниски стойности на HDL /или прием на статини/,
- стойности на артериалното налягане над 130/85 mmHg /или прием на антихипертензивни медикаменти/,
- кръвна захар на гладно над 5.6 mmol/l (Alberti KG et al 2006).

Метаболитният синдром включва множество сърдечно-съдови рискови фактори. Той е известен още като „Синдром на инсулинова резистентност“. Инсулиновата резистентност се манифестира чрез хиперинсулинемия и води до дислипидемия, нарушен глюкозен метаболизъм и повишено артериално налягане. Метаболитният синдром се причинява от натрупването на липиди в инсулин-чувствителни тъкани (черен дроб, мускули) (Ighbariya A et al 2017) В последно време се налага концепцията, че метаболитния синдром, добавен към действието на хипергликемията, участва в патогенезата на диабетната невропатия (Grisold A et al 2017).

Затлъстяването е водещ патогенетичен фактор за възникване на метаболитен синдром, който е в основата на развитие на сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет тип 2, дислипидемия (Khan A et al 2015). По данни на NCD Risk Factor Collaboration Study, през 2016 г. 124 милиона деца и юноши по света са със затлъстяване, в сравнение с 1975 г., когато затлъстели са 11 милиона. Същото проучване сочи, че броят на хората в зряла възраст със затлъстяване е нарастнал от 100 милиона през 1975 г., на 671 милиона през 2016 г. (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) 2017). В световен мащаб, 44% от случаите със захарен диабет тип 2, 23% от случаите на исхемична болест на сърцето и 7-41% от някои случаи на рак се свързват с наднормено тегло и затлъстяване (Gómez-Hernández A et al 2016). Затлъстяването намалява продължителността на живот от 0.8 до 7 години и по тази причина се приема за втората най-честа причина за смърт в САЩ, след тютюнопушенето (Weiss R et al 2017). Бялата мастна тъкан отдавна вече не се възприема за биологично инертна клетъчна маса, чиято цел е да съхранява триацилглицерол. В метаболитно отношение, тя е динамичен орган и синтезира голям брой биологично активни субстанции, които имат отношение към регулацията на апетита, телесното тегло, глюкозния и липиден метаболизъм, имунитета, репродукцията, ангиогенезата, коагулацията, фибринолизата, тонуса на периферните съдове (Coelho M et al 2013). Все още не е изяснен механизмът, по който затлъстяването оказва въздействие върху периферните нерви и кръвоносни съдове. Адипоцитокините могат да служат като медиатори в системен възпалителен процес,

увреждащ кръвоносните съдове (Grundy SM 2004). Проучва се ролята на адипонектин, лептин, резистин и цитокините – IL-6 и TNF-a като компоненти в патогенетична каскада, осъществяваща ролята на затлъстяването в увредата на крайниците, била тя съдова и/или неврогенна (Wildman RP et al 2008). Проучване на Ylitalo KR et al (2011) в рамките на популационно-базираното 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (САЩ) установява, че затлъстяването удвоява риска от възникване на периферна дистална полиневропатия и периферна артериална недостатъчност на долните крайници (Ylitalo KR et al 2011). Дискутабилна е ролята на индекса на телесна маса като най-чувствителен маркер, който да представи влиянието на затлъстяването върху организма, особено като се има предвид значителния дял на индивиди със съдови рискови фактори и нормална телесна маса (Wildman RP et al 2008).

Предиабетна полиневропатия

Периферната невропатия е едно от най-честите заболявания, срещани в неврологията. Има много етиологични причини за развитие на полиневритна увреда, като при повечето пациенти тя се манифестира с изтръпване и болки в дисталните отдели на крайниците. Установяването на причината за полиневропатията често е трудна задача. По тази причина до 40% от полиневропатиите влизат в графата на „идиопатични“ или такива с „криптогенна генеза“ (Smith AG. 2012). В последните десетилетия много научни изследвания предлагат предиабета и други компоненти на метаболитния синдром като важни предпоставки за развитие на полиневропатия (Singleton JR et al 2001) (Smith AG et al 2004) (Sumner C et al, 2003) (Novella SP et al, 2001) (Smith GA et al 2006). Не всички проучвания подкрепят асоциацията между предиабет и последваща увреда на периферните нерви. Eriksson et al (1994) провеждат неврофизиологични изследвания, определяне на температурен праг за усет към студено и топло, изследване на вибрационния усет и автономни функции при пациенти с нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет тип 2 и здрави контроли.

Те установяват сигнификантни отклонения в автономните тестове (вероятно поради въвличане на вагалния нерв), но без статистически значими отклонения в периферните нерви при пациентите с нарушен глюкозен толаренс спрямо здравите контроли (Eriksson KF et al 1994). Hughes et al изследват 50 пациенти с хронична идиопатична аксонална невропатия и 50 здрави контроли, със 120 мин.- орален глюкозо толерансен тест и определяне на кръвна захар на гладно и не установяват асоциация между нарушения глюкозен толеранс и невропатия (Hughes RA et al 2004). Значимостта на заключението на това проучване и силно подкрепена от факта, че има подходящо подбрана група контролни пациенти, за разлика от повечето други проучвания които прилагат ретроспективни данни от контролни групи към група пациенти с нарушен глюкозен толеранс по време на конкретното проучване (Tracy JA et al 2008). Преди повече от 40 години Ellenberg предлага, че полиневропатията може да се развие като последствие от предиабета, въпреки че според неговата интерпретация хипергликемията не е основния фактор водещ до полиневритна увреда (Boulton AJM et al 2010). Разпознаването на потенциалната връзка между предиабета и невропатията е отразено в множество клинични изследвания, които сочат че пациенти с идиопатична полиневропатия имат фенотипни характеристики за захарен диабет тип 2 като затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия, но нямат клинично и лабораторно изявен диабет (Табл.2 приложение) (Smith AG. 2012).

Патогенеза на полиневропатия в хода на диабетния континиум (предиабет – захарен диабет тип 2)

Постоянно се натрупват нови доказателства в подкрепа на връзката между периферната невропатия и НГТ. Ключовият фактор в патогенезата на невропатията при НГТ е постпрандиалната хипергликемия, която отключва повишен оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, активация на протеин-киназа С и на полиоловия път, които водят до нарушен невронален метаболизъм и ДНК-увреда. Други

патогенетични фактори включват дислипидемията и метаболитния синдром (Papanas N et al 2012). Развитието и тежестта на диабетната невропатия зависи от два процеса:

1) пораженията на нервите, които са израз на дисбаланса между агресивността на патогенетичните фактори и активността на защитните механизми

2) възможността на нервите да регенерират (Каменов З. 2006).

Патофизиологичните механизми на невропатията, асоциирана с предиабет и метаболитен синдром, вероятно са подобни на тези при невропатия при ранен захарен диабет тип 2. Diabetes Control and Complications Trial показва, че при пациенти със захарен диабет тип 1, интензивният гликемичен контрол спира прогресията на заболяването и неговите усложнения, но това не важи за пациентите със захарен диабет тип 2. (Stino AM et al 2017) Две проучвания – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) и Veterans Affairs Diabetes Study водят до изводите, че липсва облекчаване на протичането на клинично-изявена периферна невропатия при пациенти с интензивен гликемичен контрол, спрямо такива с конвенционален гликемичен контрол (Ismail-Beigi F et al 2010) (Duckworth W et al 2009). В подкрепа на връзката между метаболитния синдром и невропатната увреда при хора, има и проучвания с опитни животни. Davidson et al, през 2010 публикуват оригинално проучване с опитни животни (плъхове), което показва че индуцираното от диета затлъстяване при нормогликемични опитни животни причинява микроангиопатия и дисфункция на периферните нерви (Davidson EP et al 2010). Затлъстяването и инсулиновата резистентност формират взаимно-потенциращa се каскада от метаболитни и про-инфламаторни ефекти, които водят до увреда на малките кръвоносни съдове и периферните нерви (Callaghan B et al 2013). Стимулира се глюконеогенезата в черния дроб, водеща до хипергликемия. Оксидирани липопротеини, особено под формата на липопротеини с ниска плътност (LDL) може да се свържат с екстрацелуларни toll-like рецептори и тригерират каскада на оксидативен стрес. Други патофизиологични механизми са неензимно гликиране и освобождаване на различни про-инфламаторни медиатори (Stino AM et 2017).

Основните хипотези за развитие на патогенетичния процес са показани по-долу.

1. Хипергликемия.

Болни с нарушен глюкозен толеранс могат да развият преходна, краткотрайна хипергликемия, основно в постпрандиалната фаза, като това се повтаря многократно (Tabák AG et al 2012). Острата транзиторна хипергликемия може да генерира оксидативен стрес и ендотелна дисфункция, които накрая на невронално ниво водят до нарушена митохондриална функция, разстроен клетъчен метаболизъм и директно ДНК-увреждане (Papanas N et al 2011) (Dyck PJ et al 2012). Няколко in vivo проучвания (Kikkawa Y et al. 2005; Saini AK et al. 2004; Kuwabara et al. 2002; Halonen JP et al. 1998; Kitano Y et al. 2004) демонстрират промени в проводимостта на периферните нерви при резки и значими промени в серумните нива на кръвната захар (Stecker MM et 2014). Когато хипергликемията стане хронична, нейното увреждащо действие е усилено от активацията протеин- киназа С и полиоловия път, които водят до по-нататъшно невронално увреждане (Papanas N et al 2011). Тези процеси взимат превес над антиоксидантните механизми на клетките и резултират в оксидативен стрес и проинфламаторни промени в тъканите (Kellogg AP et al 2005). Ако гликемичната хипотеза се приеме за единствен патогенетичен механизъм, невъзможността да се предотврати развитието на диабетна полиневропатия може да се обясни с факта, че гликемичния контрол при пациентите рядко е перфектен. При захарен диабет тип 1 и тип 2, пациентите подържат еугликемично състояние за около 62% от денонощието, а през останалите 30% и 8%, респективно различни степени на хипергликемия и хипогликемия (Bode BW et al 2005). За да се избегнат хипогликемични кризи, е прието таргетните стойности на кръвната захар да надхвърля нормите (Skyler JS. 2004) (Lasker RD DCCT. 1993). Друго обяснение за непълната ефикасност на подържането на добър гликемичен контрол е, че при захарен диабет с по-голяма продължителност, механизмите на развитие на невропатията, стават необратими или прогресират, избягвайки влиянието на оригиналния тригер (Фиг.3) (Dobretsov M et al 2007). Хипергликемичната хипотеза

има и своите недостатъци. Проучвания с опитни животни показват, че полиоловият път е важен източник на реактивни кислородни радикали и приложението на инхибитори на алдозо-редуктазата предотвратяват прогресията на невропатията при тях (Obrosova IG et al 2002). Същото лечение приложено при хора, досега отчита незадоволителни резултати. При хора се наблюдава и други явления – обратно пропорционална зависимост между серумните нива на кръвната захар и интезитета на болката при невропатна увреда, прогресивно забавяне на скоростите на провеждане по периферните нерви, въпреки добрия гликемичен контрол (Young RJ et al 1988) (Obrosova IG et al 2002). Това несъответствие се обяснява с комплексността на заболяването, различия в проучваните популации и дизайна на проучванията. Най-сериозното предизвикателство за централната роля на хипергликемията в патогенезата на заболяването е нивото на заболяемост от невропатия при предиабетни пациенти с нарушен глюкозен толеранс, но не и с НГГ (Argoff CE et al 2006) (Polydefkis M et al 2003) (Singleton JR et al 2001) (Novella SP et al 2001) (Russell JW et al 2001) (Singleton JR et al 2001). Въпреки наличието на тези доводи, се натрупват нови доказателства от проучвания с хора и животни, че в допълнение към хроничната и/или постпрандиална хипергликемия, има и други патогенетични механизми, които отключват и подържат поне някои от симптомите на невропатна увреда. Идентификацията на тези фактори е от критично значение за разбирането на еволюцията на предиабетната невропатия и патогенезата на диабетната невропатия като цяло (Sugimoto K et al 2000) (Schmidt RE et al 2004).

2. **Промени във Vasa nervorum и ендоневрална исхемия**

Периферният нерв е добре васкуларизиран с изобилие от капиляри, съставени от ендотелни клетки. Тази анатомична особеност прави нерва резистентен на исхемия, вследствие на артериална недостатъчност при атеросклеротична оклузивна съдова болест. Въпреки това естествено препятствие пред бързото развитие на исхемична невропатия, исхемията все пак играе важна роля в патогенезата на диабетната полиневропатия (Weber F et al 2002). Глюкотоксичността е свързана с развитие на микроваскулопатия на периферните нерви, при захарен диабет тип 1 и захарен диабет

тип 2. При захарен диабет тип 1, микроваскуларните увреди се развиват след клиничната манифестация на основното заболяване и са свързани с остро настъпило нарушение в гликемията с последваща глюкотосичност. В сравнение с това заболяване, захарния диабет тип 2 се предшества от 5-10 годишно състояние на метаболитен синдром, инсулинова резистентност и предиабет (Hayden MR et al 2004). Weber and Ziegler (2002) изследват атеросклеротичното оклузивно артериално заболяване на долните крайници и откриват корелиращи електродиагностични промени, сочещи аксонална увреда, която прогресира с тежестта на исхемията. Тези научни доказателства установяват наличие на исхемична невропатия, която може да е отделно съществуващо усложнение, действащо синергично с метаболитните патогенетични механизми при диабетна невропатия. При захарен диабет тип 2, ускорено развиваща се атеросклероза (атеросклеропатия), създава на пациентите с това заболяване още по-голям риск от развитие на диабетна невропатия, преди поява на клинично значима хипергликемия (Hayden MR et al 2002) (Hayden MR et al 2003). Dyck et al (1995) провеждат серия от биопсиии на периферен нерв и установяват задебеляване на базалната мембрана и перицитна дегенерация при vasa nervorum, предхождащи развитието на клинично изявена диабетна невропатия (Giannini C et 1995). Те потвърждават откритията на Siperstein през 60-те и 70-те години на 20 век, който предлага хипотезата, че уплътняването и задебеляването на базалната мембрана на най-малокалибрените кръвоносни съдове предхожда клиничната манифестация на захарен диабет тип 2 (Siperstein MD et al 1966). Увредата на кръвно-нервната бариера е важен обединяващ фактор за двата основни патогенетични пътя (метаболитен и васкуларен) в генезата на диабетната невропатия, които водят до структурно и функционално нарушение на неврона. Не всички ендотелни клетки са еднакви, в смисъл че ендотелът на кръвно-мозъчната и кръвно-нервната бариери се характеризира с наличието на плътни междуклетъчни връзки (tight junctions) и отсъствие на фенестарации по клетъчната повърхност в сравнение с ендотелни клетки на съдовете на системното кръвообращение (Mooradian AD 1997) (Shah GN et al 1997). Ендотелът на кръвно-нервната бариера е предразположен към тромбози в сравнение с ендотелните клетки на системното кръвообращение. Hafer-Macko et al

(2002) демострират намалено съдържание на тромбомодулин в периферонервната микроваскуларна система (Hafer-Macko CE et 2002). Този регионален дефицит предразполага към дисфункция на кръвно-нервната бариера. Уязвимостта към микроваскуларна исхемия и увеличена тромбогенност може да постави не само ендоневриума, но и прилежащите шванови клетки и аксон на голям риск от дисфункция, дегенерация и исхемия. (Cucullo L et al 2002) Ендотелната дисфункция е кардинална проява на нарушения глюкозен толеранс и в голяма степен е последствие от придобит дефект в сигналната каскада на азотния оксид (NO). В ендотелните клетки NO играе две важни и конкуриращи се роли:

- молекулната сигнализация, обуславяща вазодилатация и
- детоксикацията на реактивните кислородни радикали (ROS), които при увреда водят до оксидативна увреда на тъканите

(Singleton JR et al 2003). Азотният оксид се синтезира чрез ензима NO-синтетаза във васкуларните ендотелни клетки в отговор на действието на инсулина и други химични стимули като ацетилхолин, брадикинин и механичен стрес на съдовата стена. Веднъж генериран, азотният оксид дифундира локално и причинява артериална вазодилатация и има полуживот от 3 до 20 секунди. Нарушаването на вазодилатацията и повишен кръвен ток по голямокалибрените кръвоносни съдове в отговор на освобождаване на невротрансмитери и хиперемия сочат към ранна парциална дисфункция на NO-сигналната система в условията на инсулинова резистентност (Balletshofer BM et al 2000) (Higashi Y et al 1997). Тази увредена вазореактивност допринася за развитие на артериална хипертония още при нарушен глюкозен толеранс (Higashi Y et al 1997). На локално ниво NO, инхибира развитието на атеросклероза и повишена тромбоцитна агрегация. В условията на диабетния континиум концентрациите на NO, необходими за изпълнението на тези съдопротективни функции са намалени от ендотелни ROS. NO реагира и детоксикира ендотелните реактивни свободни радикали. Тази детоксикация изразходва NO и големите количества ROS, образувани вследствие на хипергликемията служат като своебразна система за източване на NO, оставяйки все по-малки количества от него за вазодилатация (Windebank A et al 2001). Хипергликемията води до активирането

на ензима алдозо редуктаза, който конвертира излишната глюкоза в сорбитол. Сорбитолът се метаболизира от ензима сорбитол дехидрогеназа до фруктоза (полиолов път) (Windebank A et al 2001). Глюкозата, сорбитолът и фруктозата се свързват със структурни протеини, липиди и нуклеинови киселини, формирайки крайни продукти на неензимно гликиране (AGEs), които от своя страна индуцират дегенеративни процеси с участието на ROS (Singh R et al 2001).

Ендотелното формиране на ROS е повишено при хипергликемия, благодарение на пероксидацията на излишната глюкоза и LDL и дисрегулацията на преходни метали-катализатори на авто-оксидацията (Cameron NE et al 2001). Самата исхемия ускорява формирането на ROS, чрез намаляване ефикасността на митохондриалните дихателни вериги и реперфузионна увреда. Резултатът е локална енодтелна увреда от ROS и изчерпване на NO, с краен ефект – смутена вазодилатация (Singleton JR et al 2003). Тези механизми са от особено значение за малките артериоли, където смутената вазодилатация, директно води до тъканна исхемия. Медикаменти, намаляващи нивата на ROS, включително прихващащите ROS (α-липоева киселина, глутатион, вит. Е), лекарства, понижаващи липидите и хелатори на преходни метали (десфероксамин, α-липоева киселина) водят до обратно развитие на периферонервната увреда при животински модели (Cameron NE et al 2001). Има доказателства, че и транзиторната хипергликемия, рязко нарушава нормалната реактивност на кръвоносните съдове. Пациенти с нарушен глюкозен толеранс имат нарушение на вазодилатацията на кожните капиляри в отговор на ацетилхолин (Caballero AE et al 1999). Kawano et al (1999) установяват, че оралното обременяване с глюкоза намалява ендотел-зависимата вазодилатация на брахиалната артерия и се съпровожда от значително увеличаване на циркулиращи ROS. Сигнификантна транзиторна увреда на вазодилатацията, се наблюдава при здрави контроли, както и при пациенти с нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет тип 2. Тези резултати подкрепят концепцията, че ендотелната увреда е динамичен процес, който е резултат на години акумулираща интермитентна исхемия (Singleton JR et 2003). При затлъстяване и инсулинова резистентност се увеличава образуването на свободни мастни киселини от адипоцитите, които от своя страна затварят порочния кръг с

увеличаване на инсулиновата резистентност и хипергликемията. Свободните мастни киселини могат да доведат до остро смущение на вазодилатацията и хронична ендотелна дисфункция. Тези ефекти се постигат чрез инхибиране на ензима NO синтетаза в ендотела, намаляване на ацетилхолин-зависимата вазореактивност, с краен общ резултат – смущение на NO-сигнален път на влияние върху ендотелната функция (Esenabhalu VE et al 2003) (Pleiner J et al 2002). Jonkers et al (2002) в своето проучване правят сравнение на васкуларната реактивност при пациенти с хипертриглицеридемия, спрямо пациенти с лека и тежка инсулинова резистентност, стигайки до заключението, че инсулиновата резистентност инхибира в по-голяма степен NO-зависимата вазореактивност (Jonkers IJ et al 2002).

3. **Дислипидемия**

Не по-малко важен патогенетичен механизъм на развитие на невропатия при нарушен глюкозен толеранс (Papanas N et al 2011) (Gordon Smith A. 2012). Липотоксичността също допринася и за хронична възпалителна ендотелна увреда. Van Oostrom et al (2003) провеждат проучване, при което здрави доброволци се подлагат на диета, богата на липиди (50гр./м^2). В резултат на това се наблюдава устойчиво повишаване на неутрофилите, циркулиращи в системното кръвообращение и про-инфламаторни цитокини като интерлевкин-8 (IL-8) (van Oostrom AJ et 2003). Натрупани са експериментални и клинични доказателства, подкрепящи невротоксичните ефекти на дислипидемията в добавка към ефектите на нарушената гликемия (Papanas N et al 2011) (Gordon Smith A 2012) (Vincent AM et al 2009). При експерименти с животински модели (мишки, подложени на богата на липиди диета с и без стрептозоцин-индуциран диабет) се установява по-интензивна оксидация на LDL, които от своя страна свързват специфичен рецептор в невроните на спиналните ганглии. В резултат на това се активира никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (НАД-фосфат)-оксидаза, която директно индуцират оксидативен стрес (Vincent AM et al 2009). Наблюдава се интезивно конвертиране на арахидоновата киселина до хидрокси-ейкозотетраенова киселина, чрез 12/15-липоксигеназа, които директно увреждат периферните нерви (Papanas N et al 2011)

(Gordon Smith A 2012). Hughes et al (2004) публикуват обобщение от собствени клинични наблюдения, при които установяват че повишени серумни триглицериди са важен рисков фактор за „идиопатична“ хронична аксонална невропатия (Hughes RA et al 2004).

4. **Оксидативен стрес**

Lupachyk et al (2012) провеждат проучване с опитни животни, установявайки, че дислипидемията и нарушенията в гликемията водят до оксидативен стрес и последваща увреда на периферните нерви (Lupachyk S et al 2012). При експериментални животни с диабет, увреждането от оксидативния стрес се развиват паралелно за всички главни клетъчни елементи на периферната нервна система. Множество проучвания (Drel et al, 2007; Obrosova et al, 2007; Vareniuk et al, 2008; Stavniichuk et al, 2008; Nagamatsu et al, 1995; Sagara et al, 1996; Cameron et al, 1998; Cameron et al 2001; Coppey et al, 2001; Schmeichel et al, 2003; Wang et al, 2005; Ziegler et al, 2006; Ziegler et al, 2011) предлагат ROS и пероксинитрит за фактори с ключова роля в забавяне провеждането на нервни импулси по периферните нерви, невро-васкуларна дисфункция, поява на невропатна болка и други симптоми на диабетната невропатия (Lupachyk S et 2012). Оксидативният стрес води до формиране на продукти на неенезимно гликиране и провокира възпалителна реакция – две главни причини за развитие на невропатна увреда при захарен диабет тип 2 и при предиабет (Bierhaus A et al 2004) (Wada R et al 2005) (Wang Y et al 2006) (Cameron NE et al 2008) (Nukada H et al 2011) (Haslbeck KM et al 2005). Въпреки че супероксидните радикали и NO са относително инертни, когато се комбинират помежду си формират високо реактивния пероксинитрит, който атакува и инхибира протеини и липиди. В допълнение супероксидните радикали и NO свързват сулфатни групи в сърцевината на ензими и други протеини, вследствие на което се освобождават железни атоми и инхибират съответните ензимни/протеинови функции (Andersson U et al 1998) (Brown GC et al 1999). Формирането на разпадни продукти от оксидирането на липиди,

протеини и нуклеинови киселни се дължи на верижна реакция с участието на реактивни метилови групи. Междинните продукти на тази верижна реакция имат висок оксидативен потенциал и съответно причиняват тежка клетъчна увреда (Beckman KB et al 1999) (Requena JR et al 1996). Крайните продукти на тази верига пероксиди на липиди, протеини и нуклеинови киселини акумулират в клетката, надхвърляйки нейната способност за рециклиране на тези молекули и увреждат ДНК с последваща апоптоза на клетката (Metodiewa D et al 2000). Митохондриалната ДНК е особено чувствителна на оксидативна увреда, което води до нарушена регулация на енергийните процеси и следователно е от важно значение за енергоемките неврони (Nagley P et al 2001). В неделящи се клетки като невроните, увредата на протеините и липидите е от особена важност, защото води до нарушение на аксоналния транспорт и невротрансмисията (Metodiewa D et 2000). Загубата на функцията на неврона, промотира некротични и апоптотични механизми (Deng G et al 2012).

5. **Полиолов път**

Хипергликемията е основен тригериращ фактор в патогенезата на диабетните усложнения. Големият обем от научно-изследователска информация и клиничните проучвания върху инхибиторите на основните механизми на развитие на диабетна полиневропатия извеждат четири главни хипотези за това как хипергликемията предизвиква тези усложнения:

- формиране на свободни кислородни радикали,
- повишена алдозо-редуктазна активност /полиолов път/,
- активация на изоформи на протеин киназа С,
- неензимно гликиране (Nishikawa T et 2000).

По-ранни проучвания предлагат осмотичната теория, според която увеличената активност на полиоловия път предизвиква интрацелуларен хиперосмоларитет, акумулирайки мембрано-непроницаемия сорбитол в цитоплазмата, които водят до клетъчен едем и цитолиза (Gabbay KH et al 1975) (Kinoshita JH et al 1990) (Yagihashi S et al 2011). С акумулирането на сорбитол, други осмолити като миоинозитол, таурин

и аденозин намаляват в цитоплазмата. От своя страна дефицитът на миоинозитол води до фосфатидил-инозитолово изчерпване, намалена продукция на аденозин трифосфат (АТФ), водещи до намалена активност на натриево-калиевата АТФ-аза и протеин киназа С. В биопсичен материал от диабетно увреден нерв не са установени данни за миоинозитолово изчерпване, а в допълнение към това клиничното приложение на миоинозитол не води до подобрение (Greene DA et al 1987) (Greene DA et al 1992) (Dyck PJ et al 1980) (Dyck PJ et al 1988) (Yagihashi S et 2011).

Всеки компонент на невралната тъкан може да бъде подложен на екцесивно гликиране при захарен диабет. За продуктите на неензимното гликиране е установено, че водят до увреждане на ендоневриума, чрез директна токсичност по отношение на невроните и развитието на ендоневрална микроангиопатия. In vitro Швановите клетки биват подложени на апоптоза, когато има висока концентрация на AGEs, поради освобождаването на TNF-a, както и на други проинфламаторни цитокини. Компонентите на аксоналния цитоскелет- тубулин и неврофиламенти са подложени на неензимно гликиране, водещо до забавяне на аксоналния транспорт, в резултат на което се развива дистална аксонална дегенерация. Гликирането на компонентите на базалната мембрана – колаген, ламинин и фибронектин също предизвиква намалени регенераторни възможности на диабетно променените неврони (Sekido H et al 2004) (Ryle C et al 1997) (Duran-Jimenez B et 2009) (Yagihashi S et al 2011). Неензимното гликиране на антиоксидантни системи засилва дефицитът на клетъчната защита срещу оксидативния стрес. AGEs се формират при неензимно гликиране между алдехидни групи на редуцирани захари и протеини, липиди и нуклеинови киселини. Те индуцират продукцията на реактивни кислородни радикали (ROS) както по време на реакциите на собственото си създаване, така и при свързването си с техния специфичен рецептор (RAGES) (Cameron NE et 2005) (Sugimoto K et al 2008) (Wada R et al 2008) (Sytze Van Dam P et al 2013). Предполага се, че митохондриалната дисфункция при захарен диабет, предизвикана от хронична хипергликемия може да допринесе за оксидативния стрес (Obrosova IG 2005). Повишената активност на протеин киназа С, когато е в своята бета-изоформа (PKC-β), също допринеся за повишена продукция на свободни радикали, тъй като води до

повишено генериране на супероксид и намаление на концентрацията на NO във васкуларния ендотел (Eichberg J 2002) (Sytze Van Dam P et al 2013).

6. **Промяна в инсулиновата сигнална система на периферните нерви**

Инсулинът е мощен невротрофичен фактор с важно значение за промотиране на нормалната невронна функция. Инсулинови рецептори са разположени по перикарионите на клетки в спиналните ганглии и израстъците на периферните нерви (Sugimoto K et al 2000) (Sugimoto K et al 2002) (Shettar A et 2012). Инсулинът стимулира невритогенезата и нарастването на дължината и площта на аксона (Recio-Pinto E et al 1986). Той може да има важна роля в миелинизацията на периферните нерви и отделянето на трофични и укрепващи фактори от Швановите клетки (Shettar A et al 2012). Инсулиновото сигнализиране е свързано с регулацията на натриево-калиева помпа (Na/K-ATPase) и ендотелната продукция на NO (Steinberg HO et al 1994). Инсулинови рецептори присъстват и по Швановите клетки. Инсулинът стимулира образуването и възстановяването на миелиновата обвивка, като по-голямата плътност на рецепторите корелира с по-интензивния синтез на структурни протеини на миелина (Rachana KS et al 2016). Той стимулира синтезата на миелин-асоциирания гликопротеин (MAG), базичния протеин на миелина (MBP), протеин на периферния миелин-22 (PMP-22), включително в условията на захарен диабет тип 2 (Rachana KS et al 2017). При условията на инсулинова резистентност или хиперинсулинемия, е логично да се предположи, че нарушената регулация на инсулиновата сигнална каскада може да допринесе за увредата на сетивните неврони, асоциирана с предиабет, захарен диабет тип 1 и тип 2. Това се дължи на нарушен глюкозен метаболизъм, смутена невропептидна/невротрансмитерна регулация, отклонения в митохондиалния енергиен метаболизъм, намалени невротрофични качества като регенерация на аксона (Grote CW et al 2016).

При инсулинова резистентност, метаболитните ефекти на инсулина в неврона са намалени, поради смущение във вътреклетъчната сигнална каскада, която инсулина отключва. Това се случва по няколко различни механизма:

1) дегенерация на инсулиновия рецептор,

2) свръхактивация на важен ензим – тирозин-фосфатаза, която прекъсва няколко ключови реакции на фосфорилиране

3) повишена фосфорилация на сериновите групи на субстрата на инсулиновия рецептор, поради повишената активност на протеин-кинази (Grote CW et al 2013).

Brussee et al (2004) описват наблюдения с приложение на ниски дози инсулин (недостатъчни за корекция на хипергликемия) предизвикващи намаление на симптомите на невропатна увреда при диабетици (Brussee V et al 2004). Експерименти с опитни животни доказват, че дислипидемия, предизвикана от богата на липиди диета, и ниските серумни стойности на хормона адипонектин, потенцират увредата на нервната система при нарушена инсулинова сигнална каскада в невроните, дори може да има отношение към местата на най-тежка увреда – главния мозък или периферните нерви. При предиабет и метаболитен синдром, нарушената инсулинова сигнализация в комбинация с нарушен липиден метаболизъм причиняват развитието на периферна невропатия (Anderson NJ et al 2014). Проучване на Kabadi UM (2017) показва, че предиабета се развива и преминава в захарен диабет тип 2, поради рязък спад в синтеза на инсулин, а не толкова поради инсулиновата резистентност (Kabadi UM 2017).

7. **Значение на инсулино-подобните растежни фактори (IGFs) и техните рецептори**

IGFs се образуват в бъбреците, гръбначния мозък, скелетните мускули и Швановите клетки. Те притежават множество невротрофични функции, включително контрол върху оцеляването на неврона, растежа и регенерацията на аксона, експресията на гени, кодиращи аксонални цитоскелетни протеини (тубулин и неврофиламенти) (Mill JF et al 1985). Системата на IGFs се състои от лиганди, рецептори и свързващи протеини – IGF-I, IGF-II, инсулин, IGF-I-

рецептор, IGF-II-рецептор, IGF-свързващ протеин (Sima AAF et al 2003). IGF-1 е свързан с регулацията на механизмите, защитаващи неврона от оксидативен стрес. (Holzenberger M et al 2003) Друг ефект на IGF-1 е блокиране на апотозата на Швановите клетки, чрез стимулиране синтезата на недостатъчно проучения невротрофичен фактор – невритин, влияещ на фосфатидил-инозитол-3-киназата и протеини – блокери на апоптозата (Yan L et al 2016). IGFs осъществяват действието си основно чрез специфични рецептори, но тъй като в организма циркуларат в 100-пъти по-големи концентрации, в сравнение с инсулина, те свързват и активират и инсулиновите рецептори. Така имитират някои, но не всички ефекти на инсулина (Rajkumar K et al 1996). При животински модели с нарушен глюкозен толеранс и предиабет се наблюдава резистентност не само към инсулин, но и към IGF-I – и двете медииращи тези метаболитни нарушения (Jacob RJ et al 1992). Чрез нарушение в протеиновата синтеза и съответно недостатъчна синтеза на IGFs, се явява като допълнение към основните патогенетични механизми на диабетната невропатия (Ishii DN 1995). В допълнение към дефекта на IGFs, намалената клетъчна експресия на рецепторите на IGF също участват в патогенезата на невропатната увреда при захарен диабет или директно или чрез модулация на инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност на невроните (Chen HS et al 2005). Проучване с опитни животни с диабетна невропатия, на Homs J et al (2014), с интратекално въвеждане на вирусни частици, носители на IGF-I, води до драматично подобрение – повишаване на скоростите на провеждане на електрически импулси по периферните моторни и сетивни нерви, чрез стимулиране на регенерацията на аксона и ремиелинизацията му (Homs J et al 2014).

Класификация на диабетната невропати

Асоциацията между захарен диабет тип 2 и невропатия е направена преди повече от 100 години, скоро след това започват описанията на различни субтипове, водейки до първата класификация на Leyden през 1893г. Той разделя диабетната невропатия

на хиперестезична (болкова), паралитична (моторна) и атактична форми (Leyden E 1893). Съществуват много варианти на невропатия, обединени в класификациите на диабетната невропатия, като някои са свързани с хипергликемията и следващите я метаболитни и исхемични промени, други – с компресивна етиология, трети са асоциирани с имуно-възпалителни процеси. Много и различни анатомични типове нервни влакна могат да бъдат засегнати, включително дебело-миелинизирани сетивни, тънко-миелинизирани сетивни, автономни, моторни, а независимо от тях невропатията може да бъде симетрична или асиметрична (Tracy JA et al 2008). Днес се използват основно две класификации: анатомична и патофизиологична:

Анатомична класификация (Sinnreich M et al 2005).

I. Симетрична невропатия:

1.1. Диабетна полиневропатия

1.2. Диабетна автономна невропатия

1.3. Невропатия при нарушен глюкозен толеранс

1.4. Болезнена сензорна невропатия със загуба на тегло (диабетна кахексия)

1.5. Инсулинов неврит

1.6. Хипогликемична невропатия

1.7. Полиневропатия след кетоацидоза

1.8. Хронична възпалителна дистална полиневропатия при захарен диабет.

II. Асиметрична невропатия:

2.1. Диабетна краниална невропатия

2.2. Диабетна мононевропатия

2.2.1. Невропатия на медианния нерв в областта на китката

2.2.2. Улнарна невропатия в областта на лакътя

2.2.3. Перонеална невропатия в областта на фибуларната глава

2.3. Радикулоплексусна невропатия:

2.3.1. Диабетна торакална радикулоневропатия

2.3.2. Диабетна лумбо-сакрална радикулоневропатия

2.3.3. Диабетна цервикална радикулоневропатия

Патофизиологична класификация (Sinnreich M et al 2005).

I. Метаболитно-микроваскуларно-хипоксична невропатия :

1.1. Диабетна полиневропатия

1.2. Диабетна автономна невропатия

II. Имуно-възпалителна невропатия:

2.1. Диабетна лумбо-сакрална радикулоневропатия

2.2. Диабетна торакална радикулоневропатия

2.3. Диабетна цервикална радикулоневропатия

2.4. Диабетна краниална невропатия

2.5. Болезнена сензорна невропатия със загуба на тегло (диабетна кахексия)

2.6. Хронична възпалителна дистална полиневропатия при захарен диабет.

III. Компресионна нервна увреда:

3.1. Невропатия на медианния нерв в областта на китката

3.2. Улнарна невропатия в областта на лакътя

3.3. Перонеална невропатия в областта на фибуларната глава

IV. Невропатия, като пряко усложнение на захарен диабет:

4.1. Полиневропатия след кетоацидоза

4.2. Невропатия при хронична бъбречна недостатъчност (диабетна нефропатия)

4.3. Невропатия, вследствие на исхемизиране на магистрални кръвоносни съдове

V. Невропатия, свързана с лечение на захарен диабет:

5.1. Инсулинов неврит

5.2. Хиперинсулинова невропатия

Проучвания при пациенти с предиабет и сензо-моторна невропатия, предлагат че нарушеният глюкозен толеранс и ранен захарен диабет тип 2 увреждат малките немиелинизирани нервни влакна (Tesfaye S et al 2010) (Ziegler D et al 2008) (Ylitalo KR et al 2011) (Bruce SG et al 2008). Наблюдава се тенденция за превалиране на честотата на болковата форма на идиопатична полиневропатия сред предиабетни пациенти с нарушен глюкозен толеранс (Hoffman-Snyder C et al 2006) (Singleton JR et al 2001) (Sumner CJ et al 2003). Изследване на Sumner et al (2003), което цели да установи профила на полиневропатията при предиабет, показва че 42.3% от пациентите са с невропатия със засягане на немиелинизираните влакна, 15.3% – засягане на дебело-миелинизираните сетивни влакна, 42.3% – дебело-миелинизираните сетивни и моторни влакна. В сравнение с тези резултати, при диабетиците, профилът е с различно разпределение: 6.67% – засягане на немиелинизираните влаприкна, 33.3% – засягане на дебело-миелинизираните сетивни влакна, 60% – дебело-миелинизираните сетивни и моторни влакна. Авторите, базирайки се на тези данни, стигат до хипотезата, че нарушеният глюкозен толеранс, като лека степен на дисгликемия, води до невропатия със засягане на тънко- и немиелинизираните нервни влакна (Sumner CJ et 2003). Ангажирането на предимно тънките нервни влакна предполага специфични съответни методики при диагностиката на предиабетната невропатия.

Неврофизиологична диагноза на невропатия при предиабет и захарен диабет тип 2

Електромиографията е чувствителна, специфична и валидирана методика за изследване и установяване на полиневропатия (England JD et al 2005). При диагностицирането на полиневропатия електроневрографията е най-информативната част от електромиографското изследване (Dyck PJ et al 1985). Електроневрографията е неинвазивна, стандартизирана и предоставя чувствително измерване на функционалния статус на сетивните и моторни нервни влакна. Тя също е широко достъпна и подходяща за популационно-базирани лонгитудинални проучвания (Dyck PJ et al 1992). Американското Дружество по Неврофизиология предлага определен набор от моторни нерви, изследванията на които могат да се проведат и проследят в рамките на клинични и научни проучвания. Този примерен протокол включва унилатерално изследване на сензорни потенциали отведени от суралния, улнарен и медианен нерв, моторни потенциали, отведени от перонеален, тибиален, медианен и улнарен нерв, с F-вълни. Могат да се изследват и други нерви, в зависимост от клиничната преценка. За поставяне на диагнозата – полиневропатия е необходимо да се докаже увреда на два отделни нерва, единият от които – н. суралис. Фактори на околната среда като температура на кожата, възраст, височина, пол и тегло трябва да се имат впредвид при представянето на резултатите от електроневрографията (American Association of Electrodiagnostic Medicine 1999) (Байкушев С. 1987) (Байкушев С, Чалъкова –Атанасова Н.).

Сетивен нервен акционен потенциал (SNAP)

Изследването на проводимостта по сетивните нервни влакна и параметрите на сетивния нервен акционен потенциал (SNAP) е необходимо за диагнозата на локалните и дифузни периферни невропатии. Сетивните влакна са по-лесно и по-често раними, отколокото двигателните влакна на периферните нерви (И. Миланов, Б. Ишпекова, Л. Христова 2011).

Диабетната невропатия най-често се описва като невропатен синдром тип „чорап-ръкавица“, който засяга първо най-дисталните части на нервните влакна на долните крайници и с прогресията си достига все по-проксимални отдели на периферните нерви (Mayfield JA et al 2000). Първоначално тя се представя със сетивни симптоми в пръстите на краката и ходилата. С прогресията на заболяването могат да се засегнат горните крайници (Boulton AJM et al 1998). При диабетната невропатия скоростите на провеждане по сетивните нервни влакна са значително по-лоши, в сравнение с моторните (Thomas PK et al 1992) (Kayser-Gatchalian M et al 1984) (Станчев Д, Узунов Н, Никоевски Н. 1980). При изследване на SNAP от сетивните нерви на долните крайници (най-често н. суралис), се очаква редуциране на амлитудите, значително по-рано в сравнение с тези, отведени от сетивните нерви на горните крайници (например н. радиалис) (Albers J 1993) (Burke D et al 1974). Най-директният метод за измерване на функцията на сетивните нерви е чрез суралните сетивни нервни акционни потенциали, които варират в широки граници, при пациентите с нарушен глюкозен толеранс (Smith AG et al 2006) (Kohara N et al 2000) (Sahin S et al 2009). В свое проучване, което обхваща пациенти с нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет тип 2, здрави контроли, Cappellari et al (2005) наблюдават намалена скорост на провеждане по суралните нерви при пациенти с нарушен глюкозен толеранс, в сравнение със здравите контроли (Cappellari A et al 2005). В България, проучвания на Станчев Д, Узунов Н, Никоевски Н. (1980) при пациенти със захарен диабет тип 2, и установяват че суралния нерв е чувствителен на метаболитни нокси. Може да се установи увреда на N. Suralis не само при захарен диабет с дългогодишна давност. Същият екип конструира повърхностен електрод, улесняващ отвеждането на този сетивен акционен нервен потенциал (Станчев Д, Узунов Н, Никоевски Н. 1980). Проучване на Бахчеванов К. (2017), с провеждане на електроневрография при 8 пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, 16 пациенти само с метаболитен синдром и 24 здрави контроли, установява силно намалени амплитуди на SNAP за N. Medianus ($p<0.001$) и N. Suralis ($p=0.001$) при пациентите с метаболитен синдром без захарен диабет тип 2 (Бахчеванов К. 2017).

Симпатиков кожен отговор (SSR)

Автономната невропатия е сериозно усложнение на диабетната невропатия и играе роля в генезата на невропатната болка, нарушения в потоотделянето, дисфункция на пикочния мехур, повишен сърдечно-съдов риск и формиране на диабетно стъпало (Al-Moallem MA et al 2008). Един от методите за оценка на автономните нервни влакна при периферни невропатии е оценката на SSR. Tarachanoff през 1890г за първи път наблюдава феномена на промяна на потециали отведени от кожата в отговор на специфични стимули (Kucera P et al 2004). В литературата е известен още под няколко названия като електродермална активност, електродермален отговор, психогалваничен отговор, психогалваничен рефлекс и периферен автономен повърхностен потенциал (Christie MJ 1981) (Goadby HK et al 1973) (Lader MH et al 1962) (Eisenstein EM et al 1990) (Вейн М, Даанилов Б 1992). Терминът SSR представлява електрически потенциал, отведен от кожата, т.е. ендо-соматичен кожен потенциал, според по-старите класификации. Методът е въведен в практиката в неврофизиологичните лаборатории през 1984г от Shahani и през 1985г от Knezevic и Bajada (Knezevic W et al 1985) (Shahani BT et al 1984). SSR е разликата в два потенциала, отведени от кожната повърхност и представя судомоторната активност. Той е резултат от активацията на полисинаптична рефлексна дъга (Elie B et al 1990). Ефекторният орган на тази рефлексна дъга и същевременно генератор на потенциалната разлика на кожната повърхност са екринни потни жлези, активиращи се от невромедиатора ацетилхолин. Еферентната част на SSR-рефлекса се състои от миелинизирани симпатикови влакна, чиито перикариони се намират в интермедиолатералните ядра в Th1-L2-сегментите на гръбначния мазък. Те се прекъсват в паравертебралните симпатикови ганглии. Постганглионарните влакна са немиелинизирани тип С-влакна и те инервират екринните кожни потни жлези. Централната част на рефлексната дъга все още не е напълно изяснена. Предполага се, че е полисинаптична и е свързана с хипоталамуса, вентролатералната част на мозъчния ствол, медио-базалните части на фронталния мозъчен лоб и медиалната част на темпоралния лоб (Sato A et al 1973) (Rousseaux M et al 1996). SSR се отвежда

в отговор на различни типове стимули. В зависимост от сензорната модалност на стимула се активира различна аферентна част на рефлексната дъга. Най-често се използва електрически стимул на периферен нерв, който активира дебело-миелинизирани сетивни влакна тип II, а сетивния стимул се пренася и до мозъчния ствол (Karl H et 1975). Предполага се, че аферентната част на рефлексната дъга се активира независимо от сетивните трактове за соматичната сетивност (Nair KP et al , 2001). Изследването на SSR при диабетици, без или с дискретни симптоми на невропатна увреда може да установи тези от тях с увреда на автономните нервни влакна още в ранна фаза (Петрова Ю. 1994). Braune HJ et al (1996) изследват група от 100 пациенти с диабетна невропатия и 100 здрави контроли. При изследване на SSR, при 37% от пациентите не се отвежда потенциал, при други 39% има удължена латенция, т.е. общо при 76% от пациентите SSR е абнормен. В това изследване резулатите се влияят от давността на заболяването, като при 50% от пациентите с ранен захарен диабет тип 2, SSR е отчетен с ниска амплитуда или удължена латенция (Braune HJ et 1996). Още много проучвания (Soliven et al 1987, Niakan and Hatari 1988, Al-Moallem et al 2008) установяват промени в SSR при диабетици в до 90% от изследваните кохорти пациенти, включително и при такива с липсващи симптоми на засягане на автономните нервни влакна. Предложени са две обяснения на тази тенденция: SSR да диагностицира субклинична автономна невропатия (Kempler P et al 2002) (Huang YN et al 2004) и хипотезата на Unchini et al (1988), според която наличието на периферна невропатия е достатъчно да доведе до абнормен SSR, дори в отсъствието на автономна невропатия (Unchini A et 1988). Sahin S et al (2009) провеждат изследване на SSR, заедно с електроневрография при пациенти с нарушен глюкозен толеранс и здрави контроли, като установяват, че SSR е важен показател за установяване на невропатна увреда дори в този ранен стадий на нарушена гликемия (Sahin S et al 2009).

Доплер-сонографски методи.

Инсулиновата резистентност е от основно значение за развитие на метаболитни нарушения като затлъстяване и захарен диабет тип 2. Общото при тези състояния и

заболявания е наличието на ендотелна дисфункция. Метаболитните ефекти на инсулина върху глюкозната утилизация, се усилват от друг негов ефект в ендотелните клетки – стимулиране на синтезата на NO (Kim J et al 2006). Диабетната невропатия се развива на базата на хипергликемия, асоциирана с фундаментални клетъчни метаболитни нарушения (полиолов път, оксидативен стрес и т.н.) и е свързана с други сърдечно-съдови рискови фактори (Dyck PJ et 1999; Dyck PJ et al 2006; Tesfaye S et al 2005). Абнормна микроваскуларна ендотелна функция е явление, общо за пациентите с невропатия, вследствие предиабет и захарен диабет тип 2 (Smith AG et al 2008). Микроваскуларните увреди при диабетна невропатия са подобни на тези, наблюдавани при ретинопатия и нефропатия (Giannini C et al 1994). При статистическа обработка на някои проучвания, се установява че невропатията е асоциирана с ретинопатия и нефропатия (Dyck PJ et al 1993; Tesfaye S et al 2005). Някои автори класифицират диабетната невропатия като микроваскуларно усложнение на захарен диабет тип 2, подобно на диабетната нефропатия и ретинопатия (Edwards CM et al 2016). Хроничната исхемия, вследствие диабетна ангиопатия влошава и ускорява прогресията на невропатната увреда (Tesfaye S et al 1994). Захарен диабет тип 2 индуцира микросъдови увреди, вследствие синтеза на протеини на екстрацелуларния матрикс, уплътняване на базалната мембрана на капилярите – все патогномонични черти на диабетната микроангиопатия. Тези морфологични промени, съчетани с продуктите на неензимното гликиране, оксидативния стрес, хроничното възпаление и неоваскуларизацията на vasa vasorum водят до макросъдова увреда. Хипергликемията е основната причина за микроангиопатията, но изглежда, също играе важна роля в развитието на макроангиопатия. Смята се че има точка на пресичане между микро- и макроваскуларните усложнения на захарен диабет тип 2, и двете заболявания са взаимосвързани. Микроваскуларните увреди допринасят за развитието на атеросклероза, индуцирайки процеси като хипоксия и промени във vasa vasorum. Все още е дискутабилен въпроса, дали микроангиопатията предхожда макросъдовите увреди или и двете заболявания прогресират заедно като континиум (Chawla A et al 2016) (Дойчинов А.1992). Захарен диабет тип 2 е свързан с повишен риск от

сърдечно-съдови заболявания. Това се дължи на макроваскуларна дисфункция, която започва още при предиабет (Sörensen BM et al 2016) (Sörensen BM et al 2017). Miguel et al (2015) провеждат проучване, което демонстрира силни корелации между диабетната невропатия и наличието на едно или повече макроваскуларни усложнения. Авторите предлагат заключението, че при пациентите със захарен диабет тип 2 и диабетна невропатия, има и по-висок риск от сърдечно-съдово и периферно-съдово заболяване, отколкото при пациенти със захарен диабет тип 2, но без съпътстваща диабетна невропатия (Miguel GA et al 2015). Установени са силни корелации между сърдечна автономна невропатия, диабетната ретинопатия (22%/14.3%), диабетна невропатия (14%/6.8%) и лошия гликемичен контрол. Следователно се препоръчва оценката на функцията на автономната нервна система при поставяне на диагнозата захарен диабет тип 2, както и периодичен контрол след това (Chawla R et al 2008). Chawla et al (2010) установяват положителни корелации между автономната и периферната невропатии при захарен диабет тип 2, въпреки което не откриват статистически значими корелации между автономната невропатия и периферно-съдовото заболяване (Chawla R et al 2010). Kärvestedt L et al (2009) провеждат проучване на кохорта от 156 пациенти със захарен диабет тип 2 и установяват, че сетивната диабетна невропатия, за разлика от диабетната ретинопатия, е тясно свързана с микро- и макроваскуларните усложнения при тези пациенти (Kärvestedt L et al 2009). Някои болни с предиабет, са предразположени към развитие на микроваскуларни усложнения, дори при липса на устойчиво нарушение на гликемията, характерно за захарен диабет тип 2. Причината за този феномен все още не открита (Edwards CM et al 2016). Проучване на Mehrabian S et al (2012), при 37 пациенти със захарен диабети тип 2 (възрастов диапазон между 45 и 65 години) и 22 здрави контроли, установява че при пациенти със захарен диабет тип 2 има повишена артериална ригидност (Mehrabian S et al 2012).

Двуизмерното ултразвуково изобразяване (B-mode) на съдовата стена се използва за оценка на съдовата стена, tunica intima, анатомична позиция на съда и наличие на евентуални стенози, не само за каротидните артерии, но и за магистралните съдове на

горни и долни крайници. На базата на B-mode, с или без прилагане на специализиран софтуер се измерва дебелината на комплекса интима-медиа (IMT). Изобразяването на кръвният ток в съда, чрез цветна дуплекс-ехография (т.нар. цветен доплер) дава информация за диаметъра на съдовия лумен, пикова скорост и обем на кръвния ток (Vmax и Vol) и др., посредством спектралния анализ на пулсовата вълна (Duan J, et al. 2014).

Дебелина на каротидния комплекс интима-медиа (CIMT)

CIMT се дефинира като дистанцията между луменната повърхност на най-вътрешния слой на съда- интима и границата – медиа-адвентиция (Wikstrand J et al. 2007). Преди въвеждането на CIMT, атеросклеротичната трансформация на каротидните артерии се определя чрез степента на стеноза на местата на формиране на плаките. Въпреки че атеросклерозата е процес, който директно уврежда съдовата стена, Pignoli et al (1986) предлагат измерването да се извършва чрез определяне на CIMT с цел по-голяма точност, тъй като хемодинамично тези стенози и уплътнението на съдовата стена се компенсират, чрез ускоряване на кръвния ток (Pignoli P et al 1986). Някои автори (Coskun et al, 2009; Geroulakos et al, 1994) изказват хипотезата, че CIMT представлява измерение на субклинична съдова болест и може да се базира на градиране на повишаващите се стойности на маркера и съпътстващата атеросклеротична трансформация, визуализирана по време на коронарография (Coskun U et al 2009) (Geroulakos G et 1994). Важно е да се отбележи, че докато в повечето случаи CIMT онагледява до колко е напреднал атеросклеротичния процес, в други случаи този маркер е отражение на друг тип увреда – хипертрофия на tunica media на съдовата стена в отговор на стреса от повишено артериално налягане например (Bergmann SR 2012). Прогресията на уплътняване на съда може да се забави, вследствие провеждане на антихипертензивна терапия, приложение на статини, както и при подобрение на гликемичния контрол при диабетици (Ubels FL et al 1999). Измерването на CIMT на общата каротидна артерия често е предпочитано,

поради по-добрата достъпност за визуализиране и репродуктивност на изследването (Василева Е, 2015г). При изследването се визуализира каротидната артерия на B-mode режим, така че да се види характерното „double echo“ на интима-медиа комплекса на близката и на далечната стена на съда (Pignoli P et al 1986). Важно е CIMT да се измери на места, където няма плаки. Измерването на комплекса на такива места не само е по-лесно, но и по-възпроизводимо и по-прецизно. Според консенсусите, за плака се дефинира фокално уплътнение на съдовата стена със стесняване на лумена с 0.5 мм или с 50% от CIMT в околните области на съдовата стена, т.е. над 1.5 мм (Touboul PJ et al 2004) (Touboul PJ et al 2007). Както и при други физиологични измервания, така и CIMT варира поради различни фактори като модел и вид ехограф, един или няколко специалисти са правили измерванията и т.н. С цел минимизиране на тези вариабилни са изработени стандартизирани протоколи и се използват автоматизирани програми за измерване на CIMT. Последните изискват възможно най-висококачествен образ на обекта за максимална точност на измерването (Touboul PJ et al 2007) (Stein JH et al 2008). Проучване на Спасова Н. (2011), което обхваща 99 пациенти на възраст от 45 до 59 г. (66 човека с метаболитен синдром и 33 човека без метаболитен синдром), показва че пациентите с метаболитен синдром имат повишена артериална ригидност, измерена чрез скорост на пулсовата вълна и интима-медия дебелина, като тези промени настъпват още преди развитието на захарен диабет. Според същото проучване, основните определящи фактори за повишената интима-медия дебелина са възрастта, стойностите на общия холестерол и нивата на серумната глюкоза (Спасова Н. 2011). Установена е позитивна взаимовръзка между давността на захарния диабет тип 2 и CIMT. Sainani et al (2012) докладват, че с нарастването на давността на захарния диабет тип 2, нарастват и стойностите на CIMT, независимо от възрастта и пола на изследваните субекти (Sainani GS et 2012). Резултатите от тяхното изследване потвърждават предишния опит (Lynne E et al, 1996 - IRAS; Yan Ping Liu et al, 2007) включително и на по-големи проучвания като Insulin Resistant Atherosclerosis Study (IRAS) (Wgenknech Let et al 1997) (Yan-Ping Liu et al 2007). Esposito K et al (2008) свързват увеличаването на CIMT с постпрандиалната хипергликемия (Esposito K et al. 2008). Според Hanefield et

al (1999), тази зависимост е много по-изразена, в сравнение с асоциацията между нарушената гликемия на гладно и CIMT (Hanefield M et al 1999).

Индекс глезен-мишница (ABI)

ABI представлява отношението между систолично налягане на a. tibialis posterior и a. brachalis (Anand V et al 2005). ABI е лесен, неинвазивен метод за оценка на съдова увреда на долните крайници. По-ниски стойности на маркера, корелират със сърдечно-съдовия риск, включително исхемичен инсулт и транзиторни исхемични атаки. Съществува силна асоциация между ABI и CIMT (van der Meer IM et al 2004) (Criqui MH et 1992) (Newman AB et al 1999) (Zheng ZJ et al 1997). Проучване на Chevtchouk et al (2017) с 225 пациенти със захарен диабет, показва че невропатната болка директно корелира със стойностите на ABI, като абнормни стойности на маркера са установени при 62% от изследваната пациентска група. Съществува корелация между давността на заболяването и стойностите на ABI (Chevtchouk L et al 2017). Проучване на Ando et al (2010) при пациенти с НГТ и НГГ, установява промени в маркера при НГТ и почти несигнификатна такава при НГГ (Ando T et al 2010).

Бета-индекс на артериална ригидност

Представлява индекс (експоненциален) на артериална ригидност (arterial stiffness β). Той отразява не само еластичните свойства на артериалната стена, но и атеросклеротичната увреда, която определя дебелината и площта на съдовата стена. Корелира със степента на атеросклеротична трансформация на съдовата стена (Wada T et 1994). Повишени стойности на индекса са асоциирани с риска от остър коронарен синдром, мозъчносъдова болест и артериална недостатъчност на долните крайници (Heitzer T et al 2001). Маркерът е зависим от възрастта на пациентите, може да бъде измерен на общата сънна артерия и феморалната артерия (Kawasaki T et 1987). Проучвания при пациенти със захарен диабет тип 2, показва повишени стойности на маркера в сравнение със здрави контроли (Emoto M et al 1998). Van Dijk

RA et al (2003) обвързват стойностите на бета-индекса директно с инсулиновата резистентност, но не установяват асоциация със стойностите на триглицеридите (van Dijk RA et al 2003). При търсене на зависимост между НГГ и бета-индекса се установа повишаваща се правопропорционална връзка, нарастваща с напредване на възрастта на пациентите (van Popele NM et al 2006).

Капиляроскопия

Микроваскуларните усложнения се развиват още в предиабетната фаза и с прогресията към захарен диабет стават все по-тежки, допълнително влошени от наличието на диабетна периферна и/или автономна невропатия (Stirban A et al 2014). Кожата е един от най-достъпните органи и може да служи като модел за изследване на микроваскуларната дисфункция (Stirban A et al 2014). Увеличения брой артерио-венозни шънтове в кожата на крайниците при пациенти със захарен диабет тип 2 се свързва с развитието на диабетно стъпало. При такива болни се наблюдават язви, които на пръв поглед изглежда, че имат исхемична генеза, но крайниците им са топли, с напълнен артериален пулс, увеличена оксигенация на венозната кръв. Обяснението за тези явления е отварянето на тези артерио-венозни шънтове за сметка заобикаляне на ефективната нутритивна васкуларна мрежа (Boulton AJ et al 1982; Edmonds ME et al 1982; Ward JD et al 1983). От друга страна, пациенти с периферна артериална недостатъчност и диабетна периферна невропатия, показват само частично подобрение в микроваскуларната функция дори след реваскуларизация. Това подчертава важната роля на диабетната полиневропатия в генезата на микроваскуларната дисфункция (Arora S et al 2002). Неврологичните механизми, регулиращи микроваскуларната функция се различават при неокосмената и окосмената кожа. При неокосмената кожа, вазодилатацията се дължи на намаление на симпатиковия тонус и пасивно разстягане на кожните капиляри (Ochoa JL et al 1993). Капиляроскопията е неинвазивен метод за оценка на микроциркулацията при ревматологични заболявания като склеродермията и други свързани с нея заболявания. Чрез него се разглеждат морфологията, дистрибуцията, гъстотата на капилярите в дермалните папили и капилярен кръвен ток (Barchetta I et al 2011; Rajaei

A et al 2015). Генерализираната микроваскуларна увреда при захарен диабет е от особена важност и капиляроскопията е важен метод за оценка на микроангиопатията (Maldonado G et al 2017). Все още не е категорично установен характерен за диабета модел на капилярна увреда. По-типично в тези случаи е увеличената гъстота на разпределние на капилярите, намалена дължина, неравномерното разпределение накапилярните бримки, абнормни морфологични белези на капилярите и наличието на ексудат, оток и абнормен капилярен кръвен ток (Barchetta I et al 2011; Rajaei A et al 2015). През 2017, Maldonado et al демонстрират употребата на капиляроскопията при пациенти с диабет и предлагат възможен морфологичен модел при тази група пациенти: извити, прекръстосващи се капиляри, аваскуларни зони и ектазии на капилярите (картина, подобна на офталмоскопичната находка при същите болни) (Maldonado G et al 2017). Подобна находка се наблюдава и от Uyar et al. (2016) – дилатирани, извити и разклонени капиляри (Uyar S et al 2016). Po-Chi Hsu et al (2016) в своето проучване установяват, че при пациенти със захарен диабет тип 2, има значително нарушение и намаление на дължината на капилярите (<200μm), неравномерно разпределение на капилярите и абнормна капилярна морфология в сравнение със здрави контроли (Po-Chi Hsu et al 2016). Meyer MF et al (2001) изказват тезата, че морфологичните и функционални микроциркулаторни нарушения при диабет могат да се обяснят с настъпващи хемодинамични промени в зависимост от давността на заболяването (Meyer MF et al 2001). Според резултатите от проучването на Pazos-Moura CC et al (1987), добрия гликемичен контрол при пациенти със захарен диабет, не повлиява наблюдаваните находки при капиляроскопията (Pazos-Moura CC et al 1987). Kraemer-Aguiar LG et al (2008) провеждат малко проучване с видеокапиляроскопия на кохорта от 16 млади пациенти с метаболитен синдром и с нормален гликемичен статус и 16 здрави контроли, установявайки че при тези пациенти вече има хемодинамични нарушения на микроваскуларната съдова мрежа, които кореспондират с индекса на телесна маса (BMI) (Kraemer-Aguiar LG et al 2008). През 2010, Kraemer-Aguiar LG et al провеждат проучване с изследване на видеокапиляроскопия при млади жени със наднормено тегло и затлъстяване, но с нормален гликемичен статус. Резултатите сочат, че освен

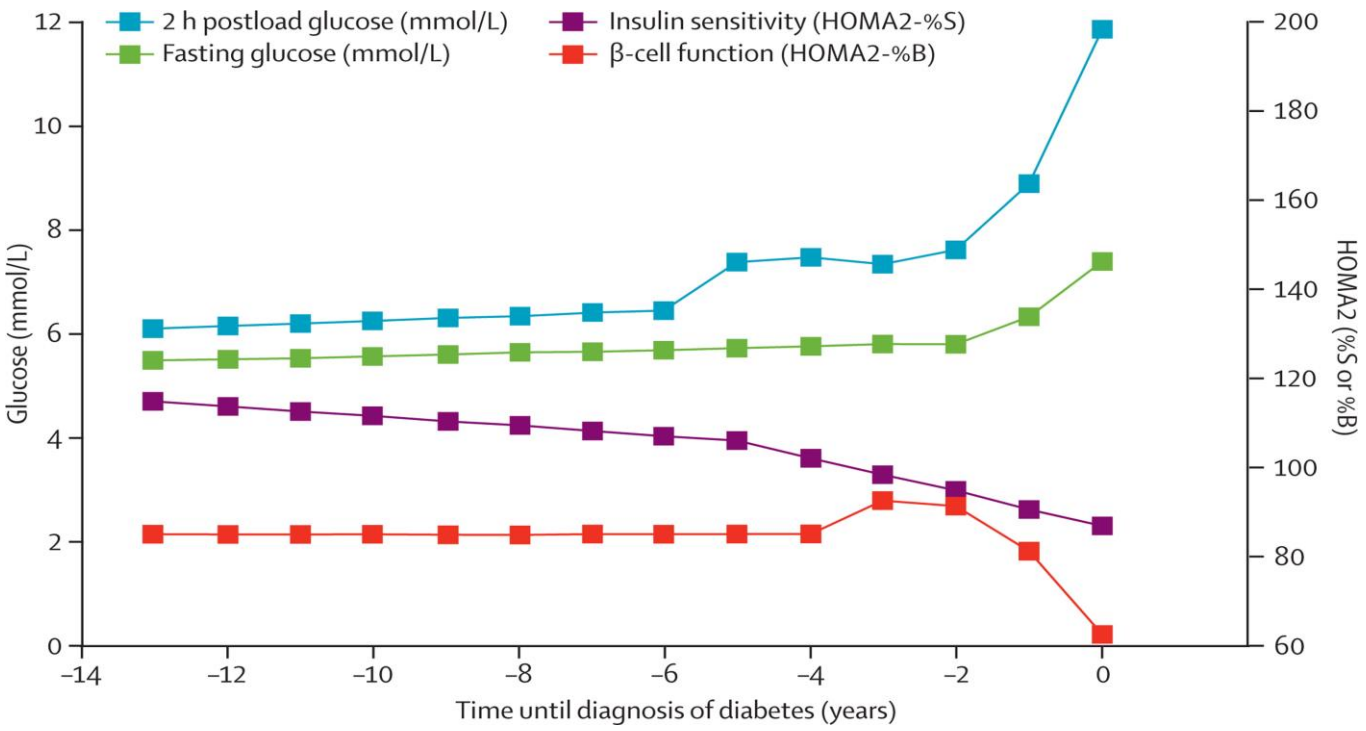
BMI, телесното тегло, обиколката на ханша, инсулиновата резистентност, стойностите на систоличното артериално налягане нарастват, а стойностите на серумните липопротеини с висока плътност (HDL) намалява успоредно с влошаване на микросъдовата циркулация. Авторите изказват хипотезата, че затлъстяването самостоятелно може да доведе до микросъдова дисфункция, която от своя страна, чрез нарушение на трофиката и затрудняване на транспорта на достатъчни количества инсулин до таргетните тъкани допринася за развитието на инсулинова резистентност (Kraemer-Aguiar LG et al 2010). Приложението на физиологични дози инсулин води до по-ефективното включване на нутритивната микросъдова мрежа, което от своя страна подобрява достъпа на глюкоза и още инсулин в мускулите и други таргетни тъкани. Това е доказано и чрез експерименти с клетъчни култури от мускулна клетки на плъх, при които по този начин се манипулира (подобрява или нарушава) микросъдовата циркулация с директен ефект върху инсулин-медиираните процеси на фосфорилиране и глюкозна утилизация. Друг извод от това проучване е че инсулиновата сигнална каскада може да бъде увредена, не само вътре в клетката, но и преди въобще инсулина да се свърже с IRS (Vollus GC et al 2007).

Обобщение

Захарният диабет тип 2 е социално значимо заболяване с мултифакторна патогенеза, което се дължи на нарушение в множество органи и системи в човешкия организъм. Той не започва внезапно, а се предхожда от период на потенциално обратима преходна гликемична дисрегулация, която се дефинира като предиабет. Предиабетът обединява две състояния – нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно. Предиабетът и захарен диабет тип 2 представляват непрекъснат континиум, потенциално обратим в първите си стадии, но въпреки това съвсем не толкова безобиден. Продължават да се натрупват голямо количество данни от клинични и експериментални проучвания, констатиращи увреда на периферните нерви и микросъдова дисфункция още във фазата на предиабет. Предполага се, че

патогенетичните механизми, които ги причиняват са почти същите и допълнително се потенцират от съпътстващи дислипидемия и затлъстяване. Основните патогенетични пътища на диабетна невропатия са: хипергликемията, полиоловия път, промени във vasa nervorum и ендоневрална исхемия, оксидативен стрес, промяна в инсулиновата сигнална система, промяна в синтезата и резистентност на неврона към IGF. Диабетна полиневропатия и диабетната макроангиопатия са две фундаментални усложнения на захарен диабет тип 2, които в последните години се възприемат като тясно свързани едно с друго, взаимно-потенциращи се вероятно поради факта, че споделят някои основни патогенетични механизми на развитие. Това от своя страна определя диабетна невропатия като важен рисков фактор за развитието на периферно-съдови, сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания, и налага комплексното изследване на такива болни. С цел профилактиката от инвалидизация и подобряване на качеството на живот на пациентите със захарен диабет тип 2, а така също и профилактика на неврологичните и съдови усложнения при пациенти с предиабет, е необходимо тези контингенти пациенти да бъдат изследвани както с неврофизиологично изследване за диагностициране на диабетна невропатия, така и на доплер-сонографски изследвания за уточняване на васкуларния статус. Натрупани са данни от големи популационно-базирани проучвания, които извеждат предиабета като важна стратегическа фаза, налагаща интервенции по отношение на хранене, физическа активност и медикаментозна терапия. Те имат потенциала да върнат тези болни в групата но нормогликемичните, спестявайки много средства за лечение, проследяване и ранна инвалидизация в бъдеще. Това определя интереса към развиването на все по-чувствителни и специфични методики и протоколи за ранна диагностика на предиабета и евентуалните му усложнения.

ПРИЛОЖЕНИЯ

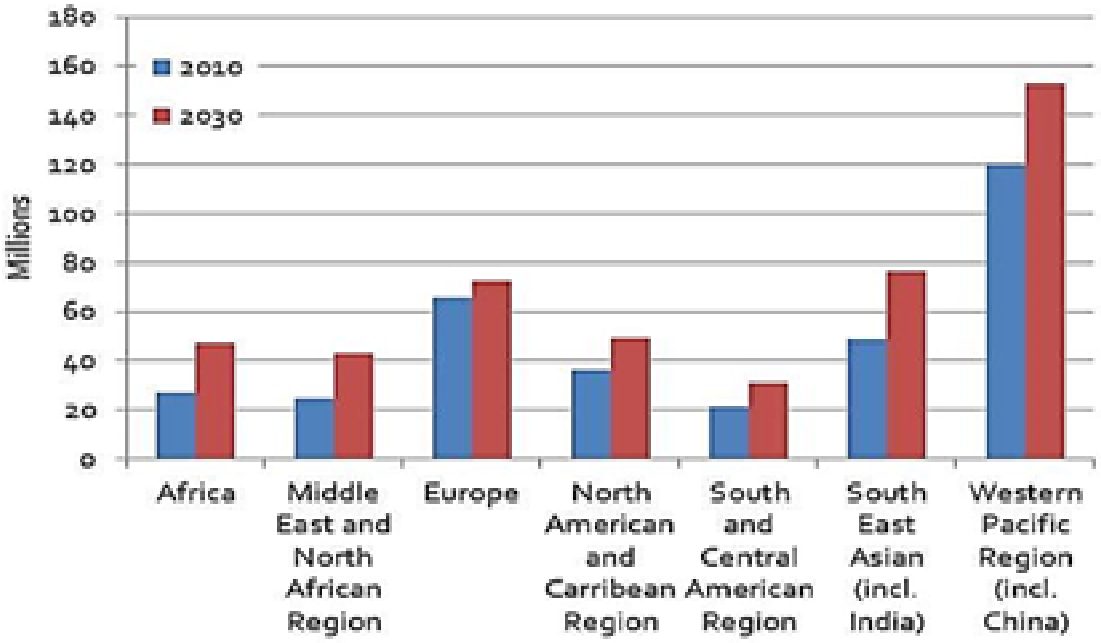


Фиг. 1. Модел на хомеостазата на инсулиновата чувствителност, според нивата на кръвната захар на гладно, както и на 120-та мин. от ОГТТ, преди поставянето на диагнозата- захарен диабет тип 2 по данни на British Whitehall II study

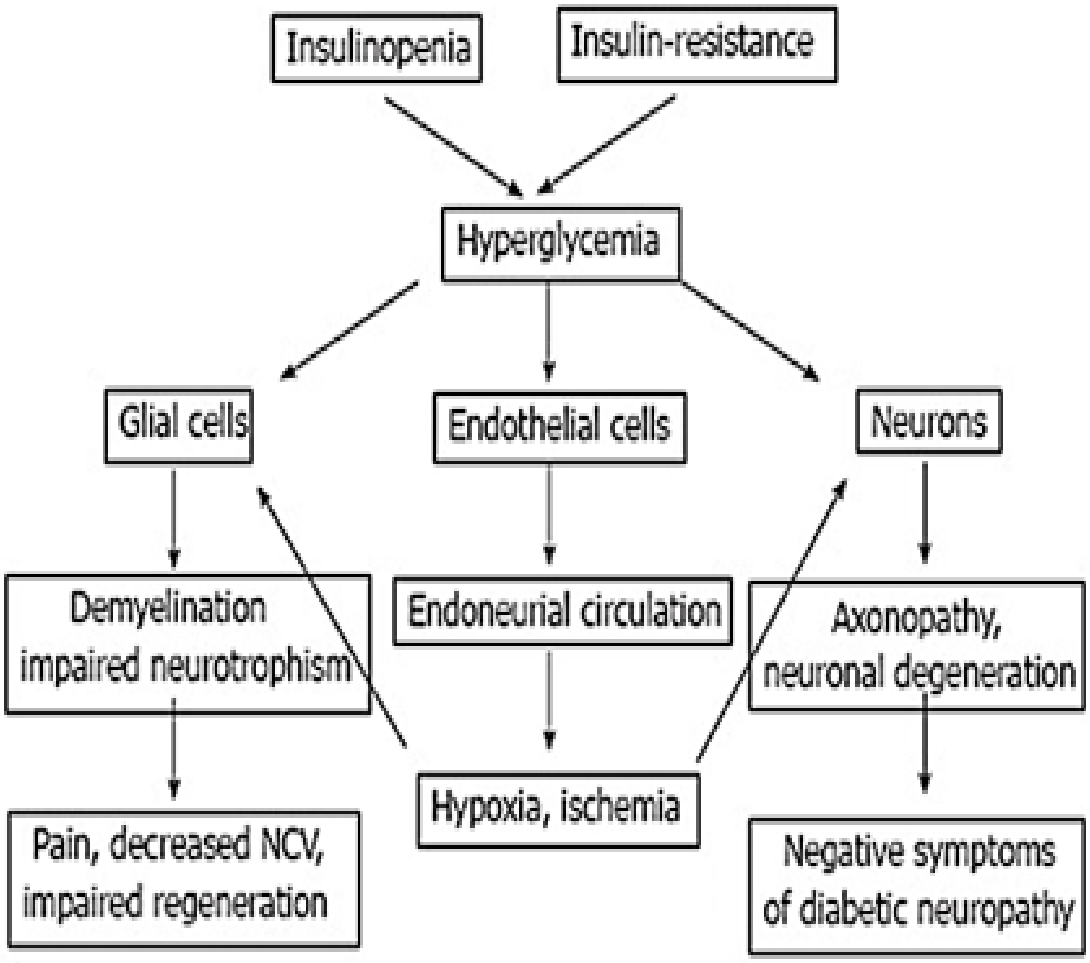
Кръвна захар на гладно	Кръвна захар на 120-та	Гликиран хемоглобин

	мин от ОГТТ	HbA1c
5.6-6.9 mmol/l (ADA) 6.1-6.9 mmol/l (WHO) НГГ	7.8-11.0 mmol/l Нарушен глюкозен толеранс	5.7-6.4 % Предиабет
≥7.0 mmol/l Захарен диабет тип 2	≥11.1 mmol/l Захарен диабет тип 2	≥ 6.5% Захарен диабет тип 2

Табл.1. Диагностичните критерии за предиабет и захарен диабет тип 2, според American Diabetes Association (ADA) и World Health Organization (WHO)



Фиг. 2. Броят на болните с нарушен глюкозен толеранс през 2010г и очакваният брой през 2030г., според International Diabetes Federation (Tabak AG et al 2009)



Фиг. 3. Схема на увреждане на периферните нерви с тригер – хипергликемия. (Dobretsov M, et al 2007)

Автори	Проучване	Пациенти с предиабет (n)	Пациенти с предиабетна полиневропатия
Franklin GM et al. 1990	The San Luis Valley Diabetes Study 1984-1986	279	11,2%
Ziegler D et al. 2009; Ziegler D et al 2014	MONICA/KORA study	117	12,9% 25%
Lee CC et al. 2015	PROMISE study 2004-2006	467	49%
Dyck PJ et al. 2012	Olmsted County IG study 2004	174	1,7%
Lu B et al. 2013	SH-DREAMS 2011-2012	1043	2.8%

Табл.2: Обобщение на резултати от големи популационно-базирани проучвания по отношение на дела на пациентите с предиабетна полиневропатия.

V. Цел и задачи

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Да се установи наличие или липса на начална, субклинична полиневритна увреда и ангиопатия при пациенти с предиабет, метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, и да се изследва зависимостта между клинични, електроневрографски и доплерови маркери за ролята им (промяната им) в патогенезата на нарушената гликемия и захарен диабет тип 2

Задачи на проучването:

1. Да се проучат, клиничните характеристики на пациенти със съмнение за предиабетна невропатия и да се сравнят с пациенти със захарен диабет тип 2, чрез използване на валидирани клинични скали – MNSI и NDS.
2. Да се проследят потенциалните отклонения в неврофизиологичните маркери за полиневритна увреда при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2, чрез провеждане на електроневрография и да се установи дали n. peroneus superficialis може да бъде по-чувствителен маркер за начална полиневритна увреда.
3. Да се проведат набор от доплерови изследвания и капиляроскопия с цел установяване на съдова увреда при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2 и направи сравнение между степента на васкуларна увреда и клиничните оплаквания на пациентите.
4. Да се изследват корелациите между резултатите на клиничните и неврофизиологичните изследвания и стратифициране на тежестта на полиневритна увреда при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2.
5. Да се изследват корелациите между доплерсонографските и неврофизиологичните изследвания при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2.

Контингент и методи на изследване

Контингент

За целта и задачите на проучването, се изследват пациенти с българско гражданство във възрастовия диапазон между 33 и 79 годишна възраст. Основната част от изследвания контингент е насочена от стационара на Клиника по Ендокринология на УМБАЛ „Александровска“. Останалата част от пациентите е насочена от стационара и амбулаторните кабинети на Клиника по Нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, но те са включени в изследваната група пациенти, след диагностично доуточняване в Клиника по Ендокринология. В зависимост от гликемичния статус, пациентите са разделени на две големи групи:

- предиабетно болни – 50 човека (включва пациенти с НГТ и НГГ), които не са лекувани с глюкозопонижаващи средства
- пациенти със захарен диабет тип 2 – 60 човека (включва пациенти със захарен диабет с кратка – до 5 години и дългогодишна давност – над 5 години от поставянето на диагнозата). Пациентите са без скорошни хипогликемии, със стабилни нива на гликемията и без съществени промени в лечението за последния един месец преди изследването.

Преди изследването всеки пациент се разпитват за вид и давност на оплакванията, придружаващи заболявания, рискови фактори (тютюнопушене, употреба на алкохол, психо-активни вещества, професионални или битови вредности). При всеки пациент се уточняват медикаментите, които приема, особено лекарства от следните групи: орални хипогликемизиращи медикаменти и/или инсулин, статини, антихипертензивни медикаменти. Преглежда се щателно придружаващата медицинска документация и амбулаторно проведените изследвания. Използват се следните изключващи критерии: възраст под 18 години, бременност,

хроничен етилизъм, злоупотреба на психо-активни вещества, работа с тежки метали; от придружаващите заболявания, изключващи критерии са: автоимунните заболявания, злокачествени неопластични заболявания (независимо дали е провеждано химиолечение или лъчелечение), установен дефицит на вит. B12, вит. D, анамнеза на прекаран синдром на Guillain-Barre или хронична възпалителна полиневропатия, анамнеза за демиелинизиращи заболявания на ЦНС, анамнеза за кръвни роднини с полиневропатия, без уточнени причини (метаболитни, дефицитни, токсични и т.н.).

При всички пациенти се провеждат: клинично изследване и използване на клинични скали за установяване на увреда на периферните нерви, електроневрография, дуплекс-ехография на периферни артерии на горни и долни крайници, капиляроскопия при стандартизирани условия и при оказване на пълно съдействие от страна на пациента.

Анализ на наблюдаваната репрезентативна съвкупност на амбулаторни и хоспитализирани пациенти по основни признаци.

През периода на проучването от болните преминали през Неврологичните и Ендокринологичните стационарни и амбулаторни звена са подбрани 110 пациенти с различни стадии на гликемична дисрегулация и 30 здрави контроли (Табл.3).

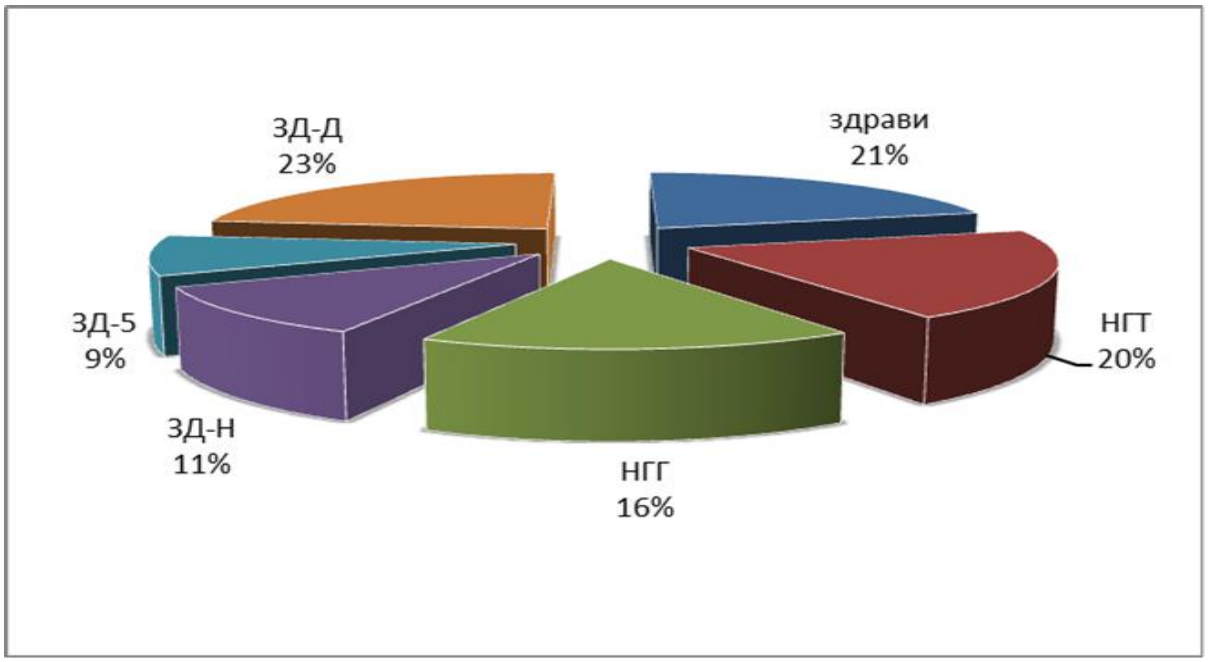
Пациенти	Здрави контроли	Предиабет	Захарен диабет тип 2
140 човека	30 човека	50 човека	60 човека
100%	21%	36%	43%

Табл. 3. Изследван контингент, представен според здравния статус.

Изследваният контингент обхвана следните нарушения:

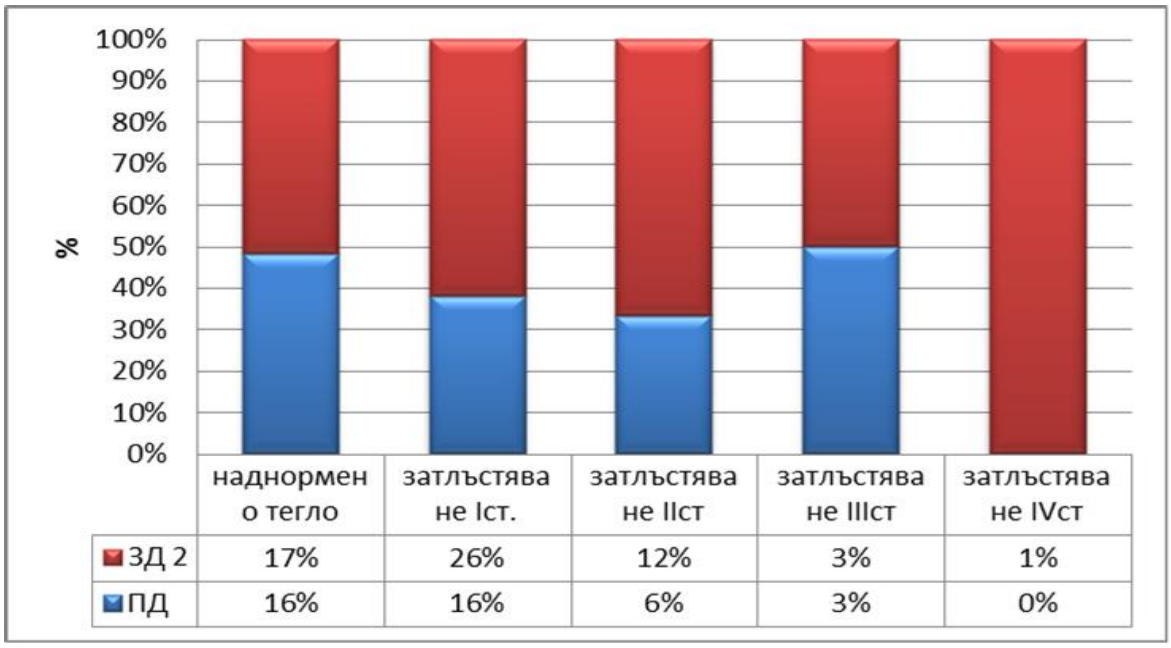
30 здрави контроли (21%), 28 човека (20%) с нарушен глюкозен толеранс, 22 човека (16%) с НГГ, 16 човека (11%) с новооткрит ЗД тип 2 (ЗД-Н), 12 човека (9%)

със ЗД тип 2 с до 5-годишна давност (ЗД-5) и 32 човека (23%) със ЗД тип 2 с дългогодишна давност (ЗД-Д). (Фиг.4)



Фиг.4. Състав на изследвания контингент, според гликемичния статус

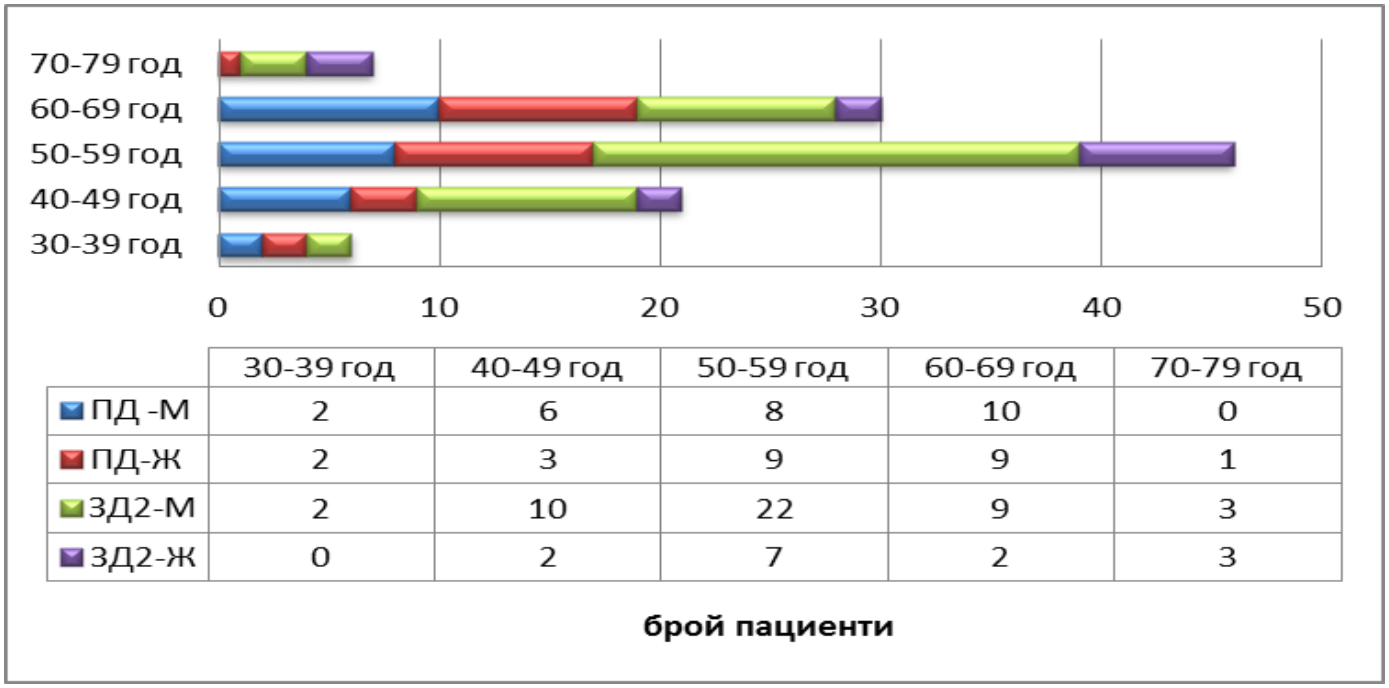
При изчисляване на BMI на изследваните пациенти, се констатира, че 95 човека (68%) от целия контингент са с наднормено тегло (BMI≥25kg/m^2) или някаква степен на затлъстяване (BMI≥30kg/m2). Във фазата на ПД, най-голям дял болни са с наднормено тегло (15 човека - 16%) и затлъстяване I степен (15 човека - 16%), за сметка на по-малък дял болни с тежки степени на затлъстяване. Не така стои въпроса с диабетно болните, при които, въпреки че се забелязва най-голям дял болни със затлъстяване I степен (25 човека - 26%), се отбелязва по-голям дял болни с тежки степени на затлъстяване. В сравнение с групата болни с ПД, се наблюдава двойно по-голям процент болни със затлъстяване II степен (ПД - 6%/ЗД2-12%).



Фиг.5. Състав на групата пациенти, според индекса на телесна маса (BMI)

Демографски характеристики на изследвания контингент:

От изследваните 140 лица, 51 човека са жени (36%), 89 човека са мъже (64%). По отношение на възрастта, включени са пациенти във възрастовия диапазон от 33-79 годишна възраст. Средната възраст на пациентите е 53,75±10.50.



Фиг.6. Състав на групата пациенти, според възрастта

Методи

За събиране на необходимата информация се изготви индивидуална карта на пациента, където по време на снемането на анамнеза и преглеждането на придружаващата медицинска документация, изследователя лично попълва необходимите данни. Клиничният преглед и изследванията се извършват в добре климатизирани помещения, с избягване на резки температурни разлики, висока влажност и запрашеност. Клиничните изследвания се провеждат, след като пациентът е спокоен, лежи на кушетката и е отпочинал от евентуални физически натоварвания до пристигането си в клиниката. Провеждат се още следните методи на изследване:

Клинични скали за установяване на полиневритна увреда

Използват се две клинични скали:

1. Neuropathy disability score (NDS) и

2. Michigan neuropathy screening instrument (MNSI).

1. NDS се получава от изследването на ахиловия рефлекс, вибрационния усет, усета за допир и температурен усет в областта на палеца на двете ходила. При изследване на сетивните модалности, и отбелязването им като:

– налични (0) или намалени/липсващи (1) за всеки крак,

– а рефлексите могат да се означат като нормални (0), налични с приоми за усилване на рефлекса (1) или липсващи (2).

Максималният резултат е 10 точки. Резултат от 3–5 точки се приема като доказателство за лека невропатна увреда, от 6–8 точки за средна, а над 9 – за тежка полиневритна увреда.

2. MNSI е батерия, която се състои от две части:

- въпросник за пациента, състоящ се от 15 въпроса

- и скала за клинично изследване на долните крайници с четири компонента.

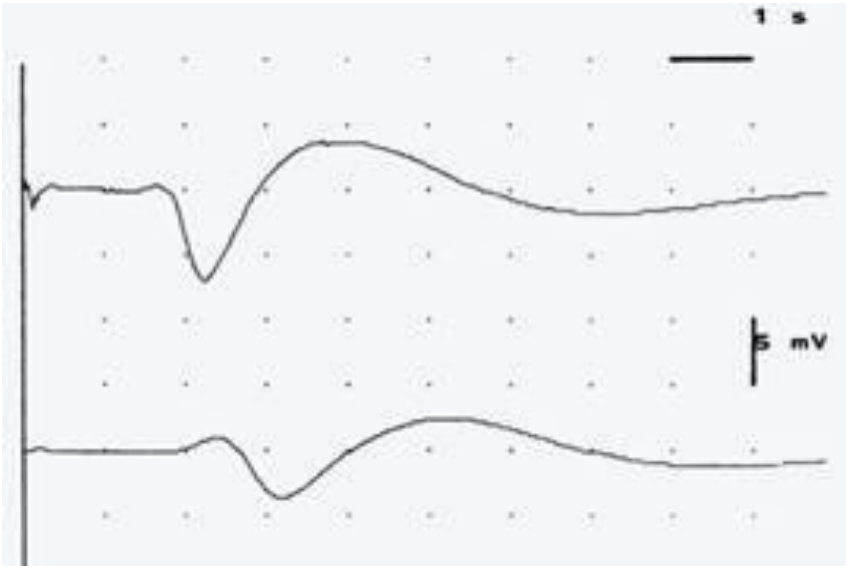
Отговорите на въпросника се изразяват с „Да“ или „Не“, но значението на отговорите не е еднозначно: „Да“ е равнозначен на 1 точка при въпросите от 1–3, 5–6, 8–9, 11–12, 14–15, а „Не“ се означава като 1 точка при въпросите 7 и 13. Сбор над 7 се счита за абнормален. Клиничната скала на MNSI се състои от 4 компонента. Първите два са: вид на краката (т.е. има ли напукана, ронеща се кожа, инфекции или деформираност на стъпалото), наличие на язви – при тези два въпроса, оценката може да е 0 (липсват) или 1 (налични). Другите два въпроса включват: ахилов рефлекс и изследване на вибрационен усет, като оценката им може да е 0 (налични), 0.5 (налични с усилващи приоми за рефлекса и намален за вибрационния усет) и 1 (липсващи). Минималния сбор точки от втората част на MNSI е равна или по-голяма от 2 точки. Вибрационният усет се изследва с 128-херцов камертон. Изследователят поставя основата на инструмента на палеца на ходилото на пациента докато той сигнализира, че не усеща вибрациите, след което поставя инструмента на стило-радиалната повърхност на ръката си и при нормално изследване трябва да усеща вибрациите още 5 секунди. При период от 5 до 10 секунди се счета, че вибрационния усет е намален, а след 10 секунди за липсващ. Максималния брой точки при MNSI е 8, но се счита за абнормен при стойности равни или над 2.5 точки.

Електроневрография (ЕНГ)

ЕМГ е високо специализиран метод за диагностициране на увреждания на периферния двигателен неврон (предно-роговите клетки, коренчетата на периферните нерви и самите периферни нерви, мускулите и нервно-мускулното предаване). Чрез по-специализирана техника може да се проследи функцията на целия пирамиден път и да се изследва единично мускулно влакно. Електродиагностичните методи са своеобразно продължение на клиничното

изследване. ЕМГ дава възможност да се уточнят локализацията и видът на процесите, увреждащи тези структури, тяхната тежест, динамика, появата на усложнения и да се проследи възстановяването или влошаването им. Електромиографията изследва биоелектричната активност на мускулите. При рутинното изследване се прилагат 2 групи методи: иглени и стимулационни. В настоящото проучване се използва стимулационното изследване /електроневрография/. За тази цел се използва електромиограф DANTEC KEYPOINT (Natus Medical Incorporated, USA), с прилежащите стимулатор, повърхностни еднократни електроди за стимулационна ЕМГ. Стимулационната ЕМГ изследва скоростта на провеждане по двигателните и сетивни влакна на периферните нерви чрез отвеждане на двигателни и сетивни отговори. Използват се препоръките на Българската Асоциация по Клинична Електромиография и Евокирани Потенциали (АКЕЕП) за унилатерално изследване на горен и долен крайник (http://www.emgbg.com). Изследват се следните сетивни нерви: N. suralis, N. peroneus superficialis, N. medianus (II-ри пръст), N. ulnaris. Изследват се следните моторни нерви: N. peroneus, N. tibialis, N. medianus, N. ulnaris. При стимулационната ЕМГ се използват стойностите на следните показатели на сетивните и мускулните отговори: Амплитуда (A), Дистални латенции (DL), Скорост на провеждане на стимулите (CV). Изследват се късните отговори: F-вълна от N. peroneus, N. tibialis, и H-рефлекс от M. soleus.

Изследва се SSR унилатерално от стъпалото, като се правят 3-5 изследвания през 1 мин., с цел избягване на хабитуацията и се взима средната стойност.



Фиг.7. SSR

Според АКЕЕП, аксоналната невропатия може да има следните електроневрографски характеристики:

1) Нисък двигателен отговор (CMAP) от долни крайници и в по-малко снижение от горни крайници;

2) Нисък или липсващ SNAP;

3) Отсъствие на блок в проводимостта (БП);

4) Леко забавена скорост на провеждане (CV) по двигателните и сетивни влакна <40% от долна граница на нормата (ДГН);

5) Удължена дистална латентност от моторни и сетивни влакна <50% от ДГН;

6) Удължена латентност на F вълните от долни крайници.

(http://www.emgbg.com)

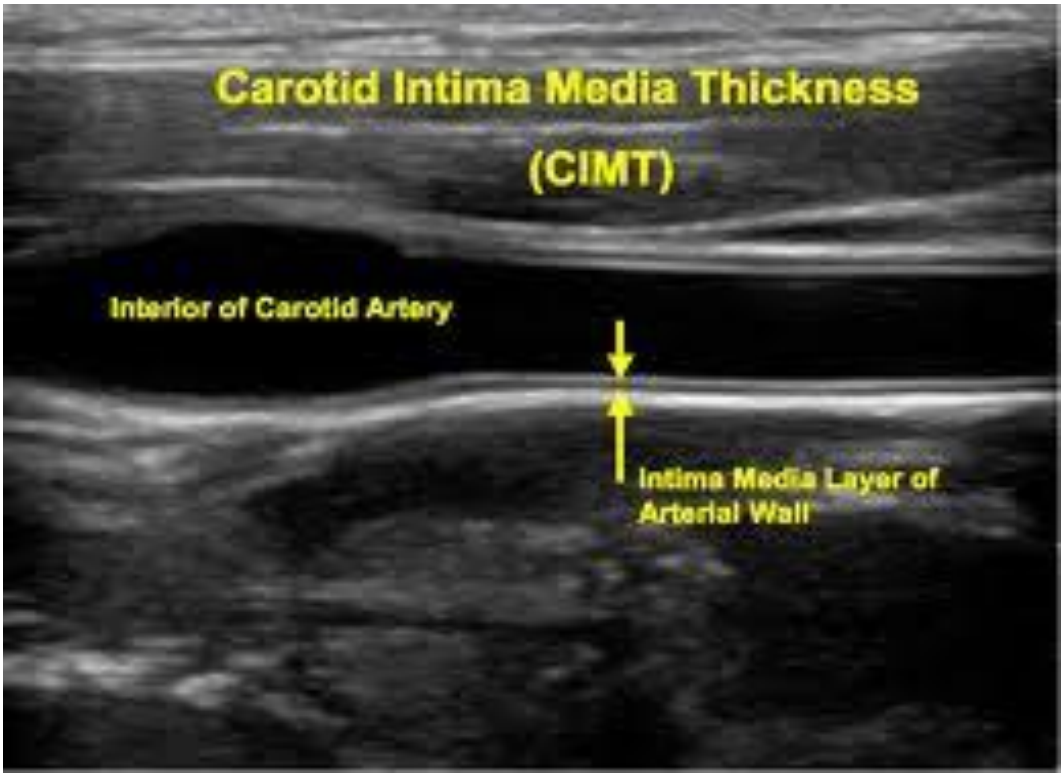
Доплерови методи и капиляроскопия

Използва се ехограф от висок клас HITACHI-ALOKA ProSound Alpha 7 (Hitachi Aloka Medical America, Inc., USA) с линеарен 13.3-3.61 херцов трансдюсер. Изследванията се провеждат в доплер-сонографската лаборатория на Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“.

Индекс глезен-мишнщца (ABI): При измерването на индекса глезен-мишница, пациентите се поставят да легнат на кушетка. Използва се апарат за RR, като маншета се навива на средната 1/3 на подбедрицата. Трансдюсера се поставя по повърхносттта над вътрешния малеол на подбедрицата до визуализиране на A. tibialis posterior на B-mode, след което се преминава на Duplex-Doppler. Маншета на апарата RR се напомпва до изчезване на пулсовата вълна, след което леко се изпуска въздуха и при повторна поява на пулсовата вълна се отбелязва стойността на систоличното артериално налягане на артерията. Същият протокол се прилага и за унилатералната A. brachialis, като маншета на апарата за RR се поставя на предмишницата. Числената стойност на маркера е отношението на систоличното налягане на A. tibialis posterior към систоличното налягане на A. brachialis. За целите на изследването се индексът се изследва двустранно и се приема по-високата числена стойност (обикновено измерена вдясно). За норма се приемат стойностите 0.91 – 1.3. Стойности от 0.91 до 0.99 /ние приемаме средната стойност между 0.91 и 0.99 – 0.95/ се приемат за гранични за възникване на периферна артериална недостатъчност на долните крайници, а стойности над 1.3 са свидетелство на нарушено функция на постганглионерните вазомоторни симпатикови нервни влакна (Hirsch AT et al. 2006). По-високи стойности на индекса (>1.4), се дължат на калциноза на кръвоносните съдове, наричана още склероза на Monckeberg, за която се приема, че възниква при захарен диабет с тежка ангиопатия или терминална бъбречна недостатъчност (Silvestro A et al. 2006).

Дебелина на каротидния комплекс интима-медиа: За измерване на CIMT, пациентите се поставят да лежат на кушетка, с леко изпъната шия и контралатерално отведена глава, с цел максимална достъпност на магистралните съдове на шията. При всеки пациент се сканира общата каротидна артерия, първо в режим B-mode с цел визуализиране на съда с постигане на ефекта double-echo, за да може най-прецизно да се измери CIMT. За измерване на CIMT се използва софтуерна програма за полуавтоматично измерване на стойността на маркера. CIMT се измерва на 10 мм от бифуркацията, като измерването не се взима предвид, ако на мястото на измерването

се установи налична атероматозна плака. Според проучванията, стойности на CIMT под 0.8мм се наблюдават при здрави лица, докато високите стойности на маркера над 1.00мм, са свързани с манифестна атеросклероза и значително повишаване на риска от сърдечно-съдови заболявания независимо от възрастта на индивида (Paul J et al. 2012).



Фиг.5. CIMT

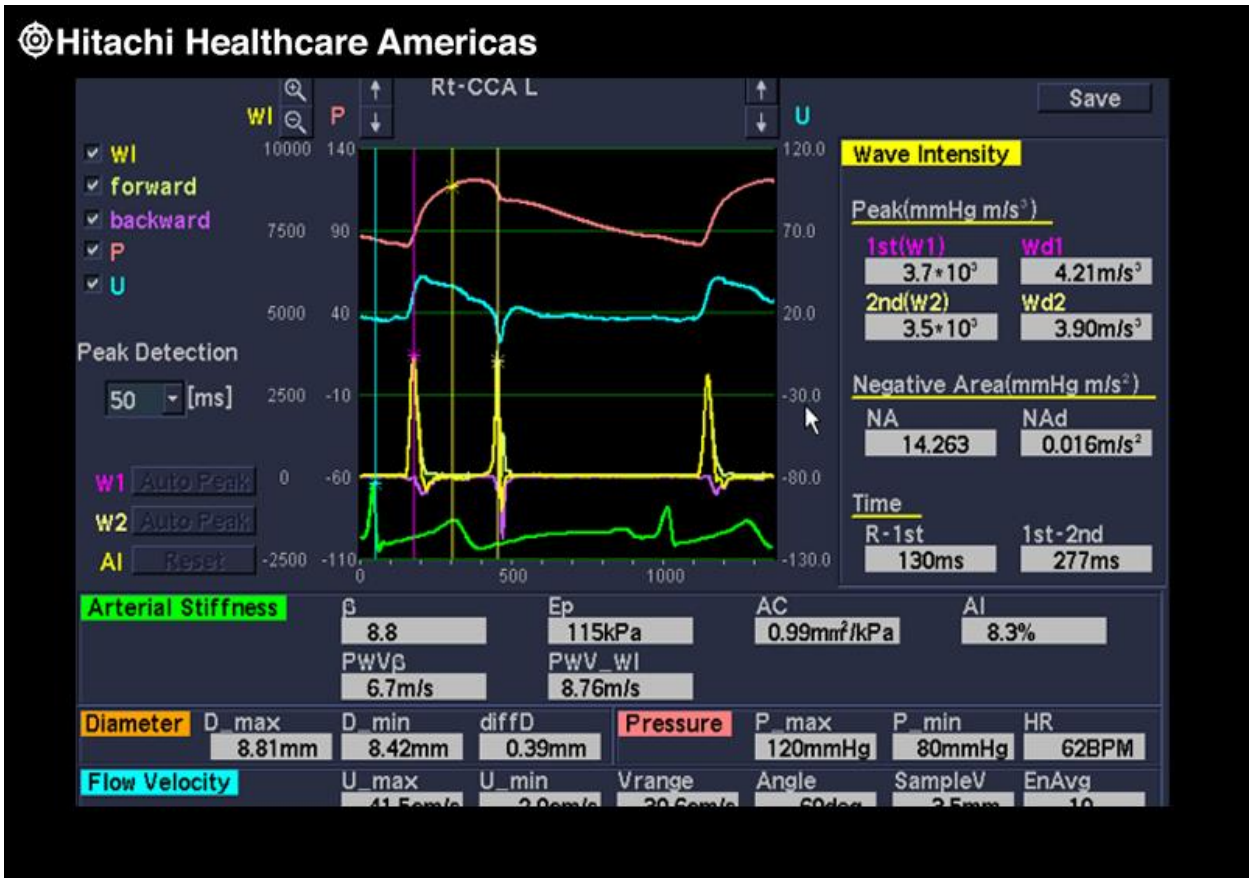
Бета-индекс на артериална ригидност: Артериалната ригидност се измерва чрез софтуерна програма за автоматично изчисление на маркера – E-Tracking. За тази цел, се измерва артериалното налягане на пациента, непосредствено преди изследването. По време на изследването се използва и ЕКГ-запис на сърдечната дейност, с мониториране на R-R-интервалите. В режим B-mode се визуализира общата каротидна артерия и се използва tracking gate – маркер, фиксиращ стената на кръвоносния съд и проследяващ движението й. При преминаването на пулсовата вълна от всеки сърдечен цикъл по изследвания сегмент на общата каротидна артерия, той оказва налягане върху стената на съда, променяйки диаметъра й. Когато

диаметъра на съда се променя, tracking gate следва движенията на съдовата стена, а колебанията се представят като диаметрална промяна и се изобразяват. E-Tracking автоматично проследява движението на артериалната стена при всеки сърдечен цикъл и изчислява диаметъра на съда, чрез обработка на радиочестотните сигнали. Колебанията в диаметърът на съда (разсейваща вълна) се изобразяват в реално време. От записа се избират няколко разсейващи вълни, за да се определят средните стойности на максималния и минималния диаметър на съда. Добавя се и осреднен R-R-интервал от периферните отвеждания на ЕКГ, като разсейващата вълна се наслагва теледиастолично между две R-зъбци. Същевременно автоматично се изчисляват съответните параметри на артериалната ригидност и представя резултатите. (Фиг.6-7. E-tracking за определяне на артериална ригидност на общата сънна артерия). Изчисляването на индекса се извършва по следната формула Beta= [log Ps/Pd] x Dd/(Ds-Dd), при норма <13, но зависи от възрастта:

- > 30 год. възраст – 5 +/- 1.8;
- 31-40 год. възраст – 6.6 +/- 2.5;
- 41-50 год. възраст – 7.3 +/- 3.3;
- 51-30 год. възраст – 9.2 +/- 2;
- над 60год. възраст – 9.4 +/- 1.7
- или алтернативната формула: Beta = 0.11 x age + 2.8 (Wada T et al. 1994).

За целите на проучването като норма, се изчислява средната стойност на посочените за обхванатите от проучването, възрастови диапазони.

Hitachi Aloka Medical America, Inc.
Lt-CCA L
MI =0.37 TIS< 0.4
70%
10.0M
R4.0
G70
C18
A4
37Hz
0.75
10.0M R4.0 G70 C18 A4
LATEST
7.73
6.96


Hitachi Healthcare Americas
Rt-CCA L
Save
WI
P
U
WI
forward
backward
P
U
Peak Detection
50 [ms]
W1 Auto Peak
W2 Auto Peak
AI Reset
Wave Intensity
Peak(mmHg m/s³)
1st(W1)
3.7*10³
Wd1
4.21m/s³
2nd(W2)
3.5*10³
Wd2
3.90m/s³
Negative Area(mmHg m/s²)
NA
14.263
NAd
0.016m/s²
Time
R-1st
130ms
1st-2nd
277ms
Arterial Stiffness
β
8.8
Ep
115kPa
AC
0.99mm²/kPa
AI
8.3%
PWVβ
6.7m/s
PWV_WI
8.76m/s
Diameter
D_max
8.81mm
D_min
8.42mm
diffD
0.39mm
Pressure
P_max
120mmHg
P_min
80mmHg
HR
62BPM
Flow Velocity
U_max
U_min
Vrange
Angle
SampleV
EnAvg

Фиг.6 и Фиг.7. E-tracking

Статична капиляроскопия се провежда на видеокапиляроскоп OptiPix 1.7.x (Optilia Instruments AB Sweden). При всеки пациент се изследва епонихиума на четвърти пръст на двете ръце. Използва се клинични скали за определяне на тежестта на микроангиопатията. Пациентът трябва да е спокоен, ако е бил подложен на физическо усилие преди изследването, подлежи на почивка преди капиляроскопията. Ръцете трябва да чисти. При жените важно условие е ноктите на ръцете да не са лакирани поне три седмици преди изследването, тъй като обработката на ноктите с лак за нокти, лакочистител води до спазъм на капилярите. Изследването се извършва в кондициониран кабинет, където се подържа относително постоянна стайна температура. При микроскопият, изображението се подобрява значително при допиране на микроскопа до повърхността на изследваната повърхност, без излишен натиск от старана на изследователя. В тези случаи подобряването на изображението чрез имерсия не е подходящо, защото тя е иритативна и води до вазомоторни промени. На нейно място се прилагат естествени растителни масла, които са значително по-щадящи за кожата и капилярите. Капиялоскопията за първи път е проведена през 1661г. Тя дава информация за състоянието и промените в микроциркулацията, за функционалното и морфологично състояние на капилярите. Класическата методика е чрез биомикроскопия (увеличение 50 пъти) на епонихиума на четвърти пръст на ръката при околна температура 3°C–24°C. Желателно е пациентът да е седнал и ръката да е на нивото на сърцето за да се намали ефекта на флебостаза. В съвремената практика се изпзолзва 3-4 степенна скала на Fagrel от 1979г. През 1982г Marie предлага селективна капиляроскопия, при която се обхваща броят на визуализираните плексусни формации (от 1 до 3). Мнението за специфичността на методиката при пациенти с полиневропатии не е еднозначно. Fagrel приема, че капиляроскопията ранно визуализира микроангиопатичните промени при диабетна невропатия. Bocalon, 1991г показва, че микроциркулаторните промени при диабет се наблюдават, най-ранно на долни карйници. Затова той предлага капиляроскопията да се провежда на епонихиума на големия пръст на

ходилото. За целите на проучването се изследва четвърти пръст на двете ръце, а изследването на долните крайници се прие за неприложимо, поради по-честото наличие на онихомикоза, трофични кожни промени или диабетно стъпало на част от изследвания контингент.

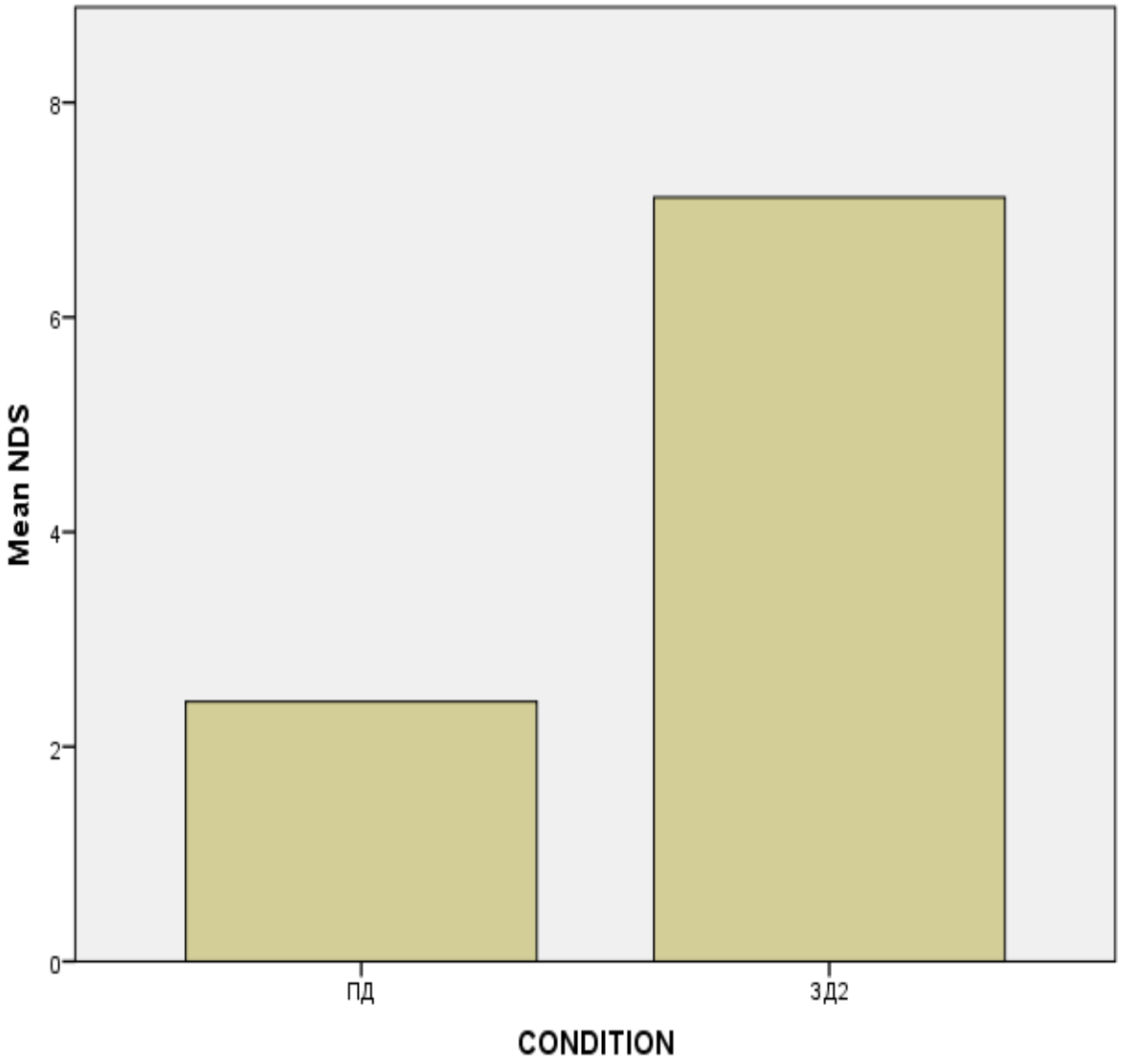
Статистически методи

За целите на проучването се проведе определяне на показателите на средно равнище (средна аритметична стойност), определяне на показателите на разсейване (стандартно отклонение), интервално оценяване, вариационен, сравнителен, корелационен, сравняване на параметрични с непараметрични величини и графичен анализ на изследваната кохорта. За целта се използва SPSS 21.

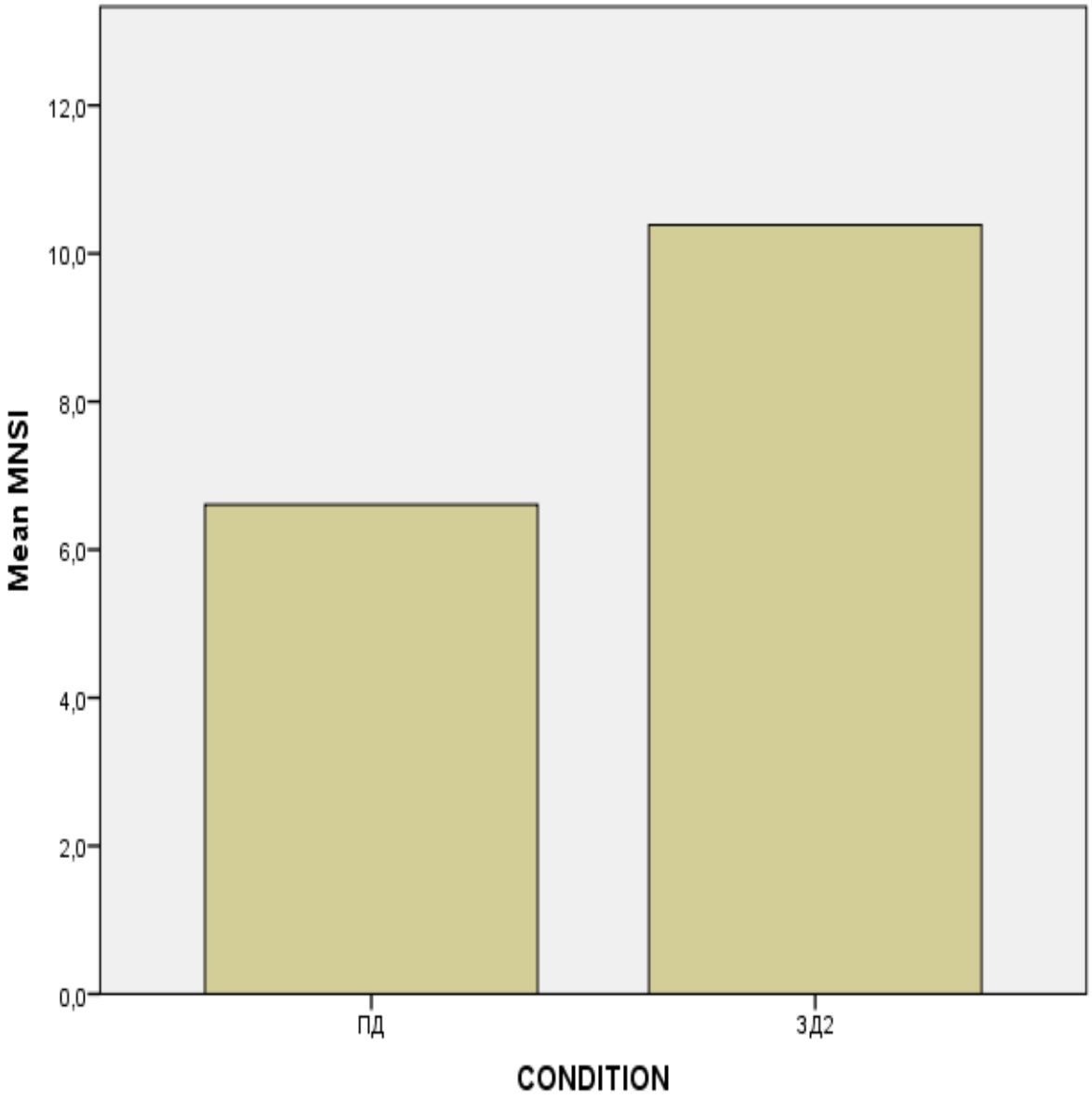
Резултати от собствени проучвания

Резултати от оценки от използваните клинични скали:

Контингентът от изследвани болни се подложи на клинична оценка за наличие на евентуална невропатия, чрез две скали: NDS и MNSI. Средни и индивидуален скор на здравите контроли е 0, което е и едно от условията индивидите да бъдат означени като контроли. При пациентите с ПД, оценени със NDS- скалата, средния скор е 2.42±1.032. (Фиг.8) Индивидуално такъв резултат се оценява като негативен за потенциална полиневритна увреда. При клинична оценка на тази група с MNSI (въпросника и клиничната скала), средният резултат е 6,610±3,8931, което е под минималния сигнификантен скор за наличие на невропатна увреда. (Фиг.9) При клинична оценка на групата пациенти със ЗД2, средната стойност на NDS-скора е 7,12±2,337. (Фиг.8) Резултатите от прилагането на MNSI е със средна стойност е 10,383±4.2430. (Фиг.9) Индивидуално и при двете скали скора е сигнификантен за полиневритна увреда.



Фиг.8. Резултати от осреднените стойности на скоровете от NDS при предиабет и захарен диабет тип 2



Фиг.9. Резултати от осреднените стойности на скоровете от NDS при предиабет и захарен диабет тип 2

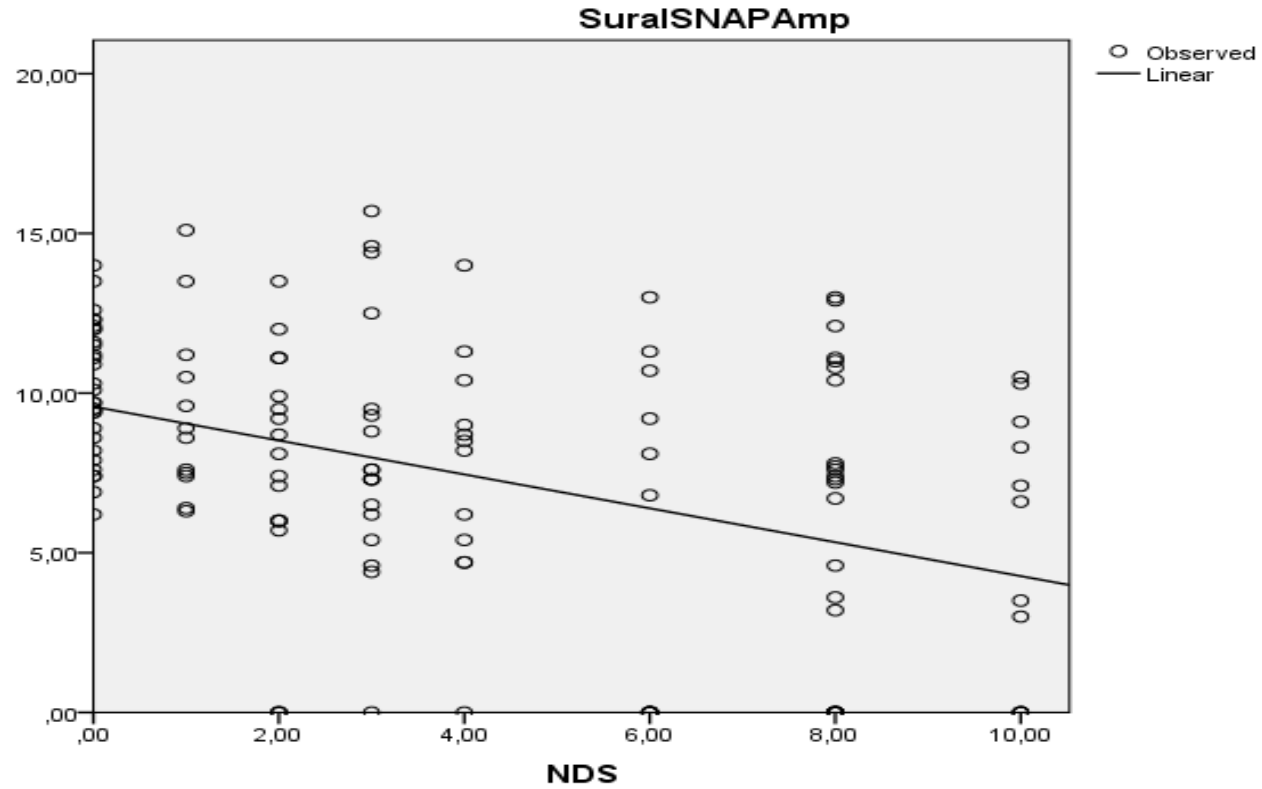
При оценка на наличие или отсъствие на клинични оплаквания и признаци за полиневритна увреда, резултатите сочат, че при пациенти с предиабет, тези скали в повечето случаи не доказват полиневритна увреда. Пациентите имат някакви оплаквания или признаци на периферно-нервна увреда, но все още не в обхвата на засичане от използваните клинични скали. Въпреки това сравнението на средните стойности на скоровете на NDS при двете групи пациенти – предиабет и ЗД2 показват статистически значими разлики ($p<0.05$). Статистически значими разлики ($p<0.05$) се наблюдават и в средните стойности на скоровете на MNSI при

сравнението им в двете групи – ПД и ЗД2 ($p<0,05$). Тези резултати сочат, че двете скали могат все пак да послужат за определяне на тежестта на клиничната симптоматика при двете групи болни.

При изследването на пациенти със ЗД2 се установиха негативни корелации между скора на NDS и A на SNAP (rho= –0.400), отведен от суралния нерв. (Фиг.10) Това се отнася и до MNSI, при която въпреки абнормните скорове, все пак липсва очакваната силна корелация с A на суралния SNAP (rho= –0.411). В сравнение със суралния нерв, A и CV на SNAP, отведен от N. Peroneus Superficialis показва по-изразени корелации със скоровете и на двете клинични скали (Табл.4 и Табл.5).

Според посочените резултати, може да се изведе предположението, че при пациенти с невропатни оплаквания, били те и субклинични, е по-вероятна ранна увреда на N. Peroneus Superficialis, а впоследствие с напредване на увредата се въвлича и N. Suralis.

Фиг.10. Корелация между средните стойности на NDS и амплитудата на суралния SNAP



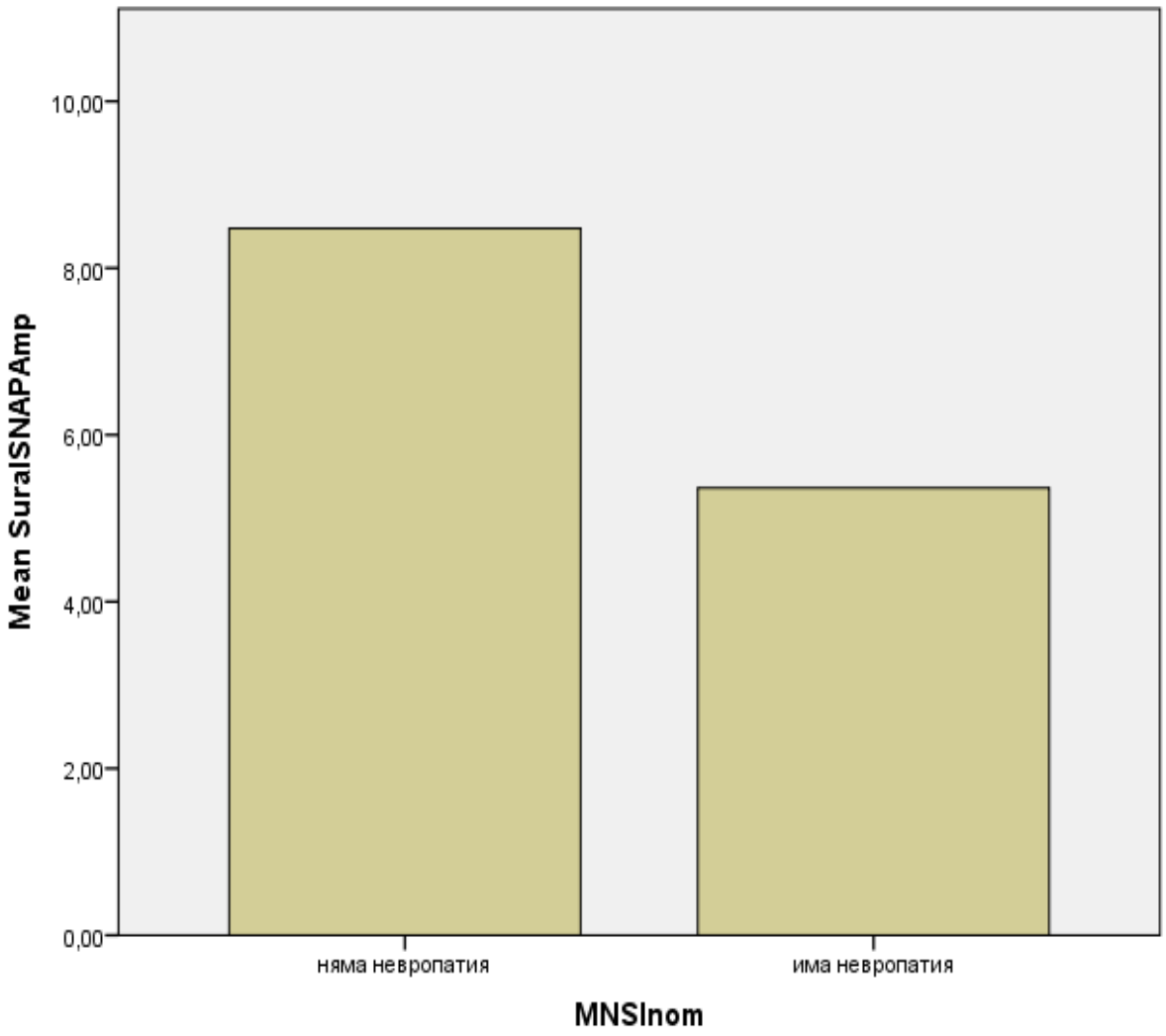
NDS	**A SNAP N. Suralus**	**CV SNAP N. Suralis**	**A SNAP N. Peroneus Superficialis**	**CV SNAP N. Peroneus Superficialis**
Коефициент на корелация rho	-0.400	-0.434	-0.565	-0.502
Коефициент на значимост p	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001

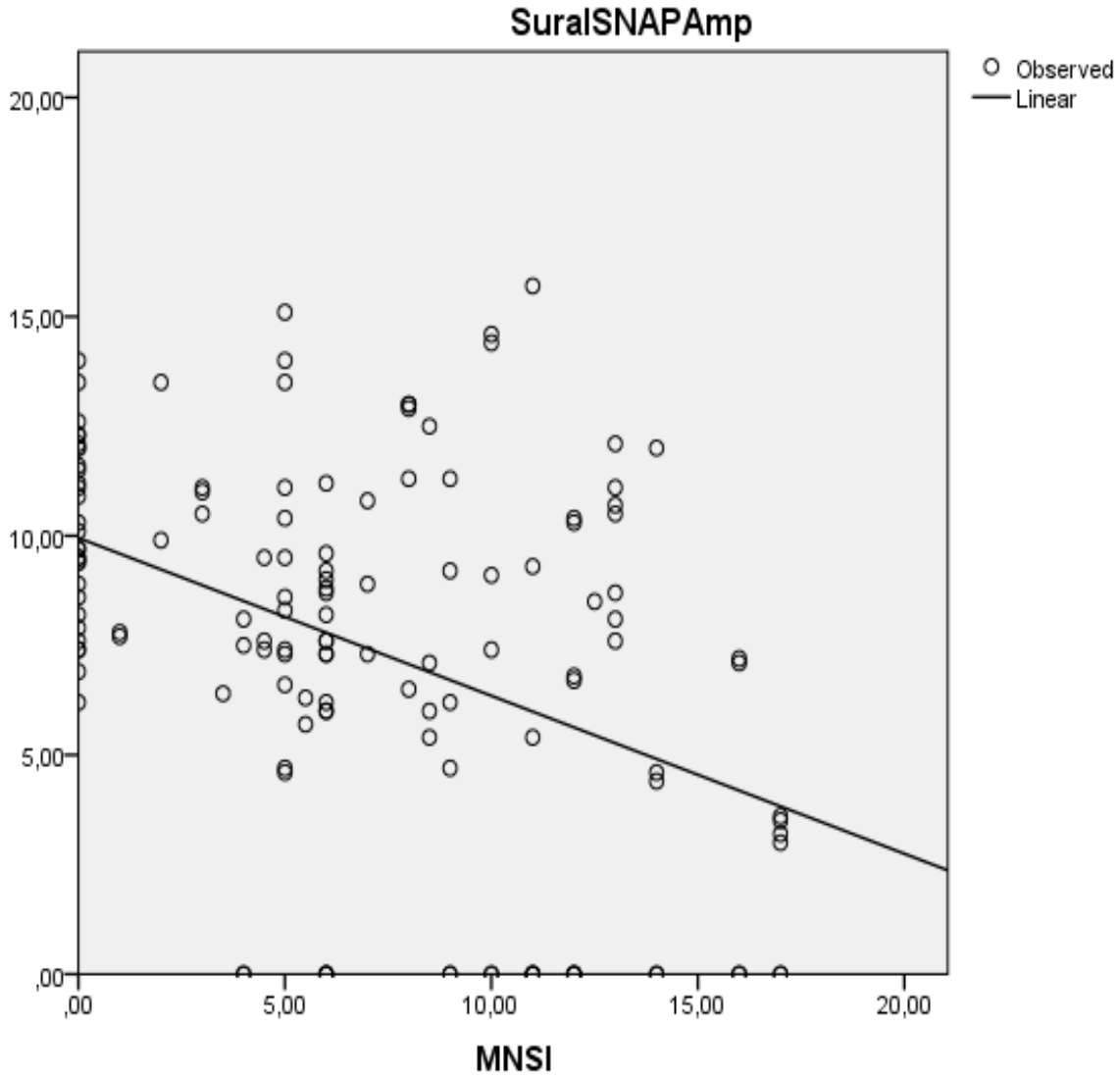
Табл. 4. Корелации между A и CV на SNAP на N. Suralis, A и CV на SNAP на N. Peroneus Superficialis и NDS-скора.

MNSI	**A SNAP N. Suralus**	**CV SNAP N. Suralis**	**A SNAP N. Peroneus Superficialis**	**CV SNAP N. Peroneus Superficialis**
Коефициент на корелация rho	-0.411	-0.390	-0.552	-0.514
Коефициент на значимост p	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001

Табл. 5. Корелации между A и CV на SNAP на N. Suralis, A и CV на SNAP на N. Peroneus Superficialis и MNSI-скора.

Фиг.11. Резултати от осреднените стойности на скоровете от MNSI при предиабет и захарен диабет тип 2





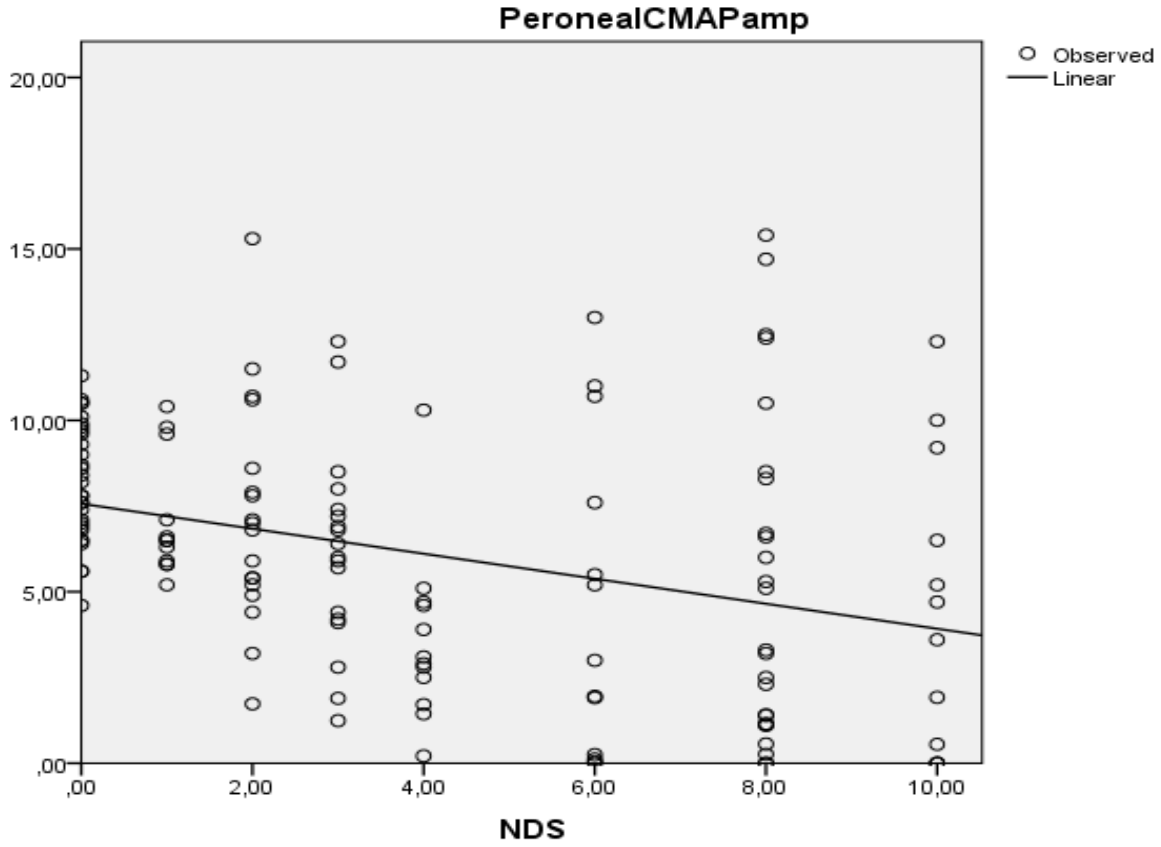
Фиг.12. Корелация между средните стойносит на амплитудата на SNAP на N. Suralis и MNSI-скора

Средните стойности на перонеалния CMAP, показва отрицателна корелация със NDS и MNSI. Въпреки, че не е сетивен нерв, перонеалния нерв се оказва добър маркер за ранна полиневритна увреда на моторните нервни влакна. В сравнение с него А на тибиалния CMAP показва липса на корелации с двете скали и не може да се интерпретира по същия начин.

			NDS	PeronealCMAPamp
Spearman's rho	NDS	Correlation Coefficient	1,000	-,404**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	PeronealCMAPamp	Correlation Coefficient	-,404**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл. 6. Корелация между NDS-скора и A на CMAP от N. Peroneus

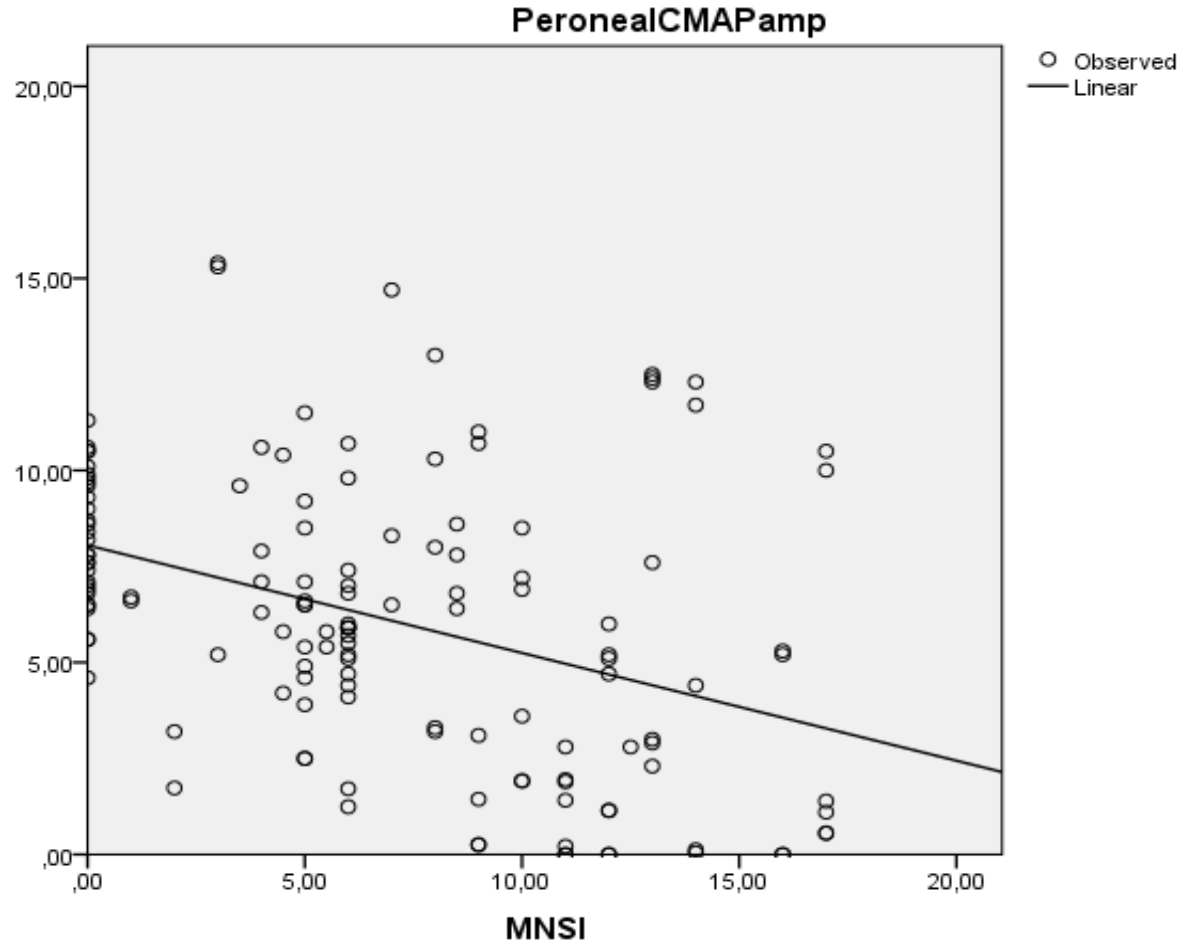


Фиг.13 Корелация между NDS-скора и A на CMAP от N. Peroneus

			PeronealCMAPamp	MNSI
Spearman's rho	PeronealCMAPamp	Correlation Coefficient	1,000	-,415**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	MNSI	Correlation Coefficient	-,415**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

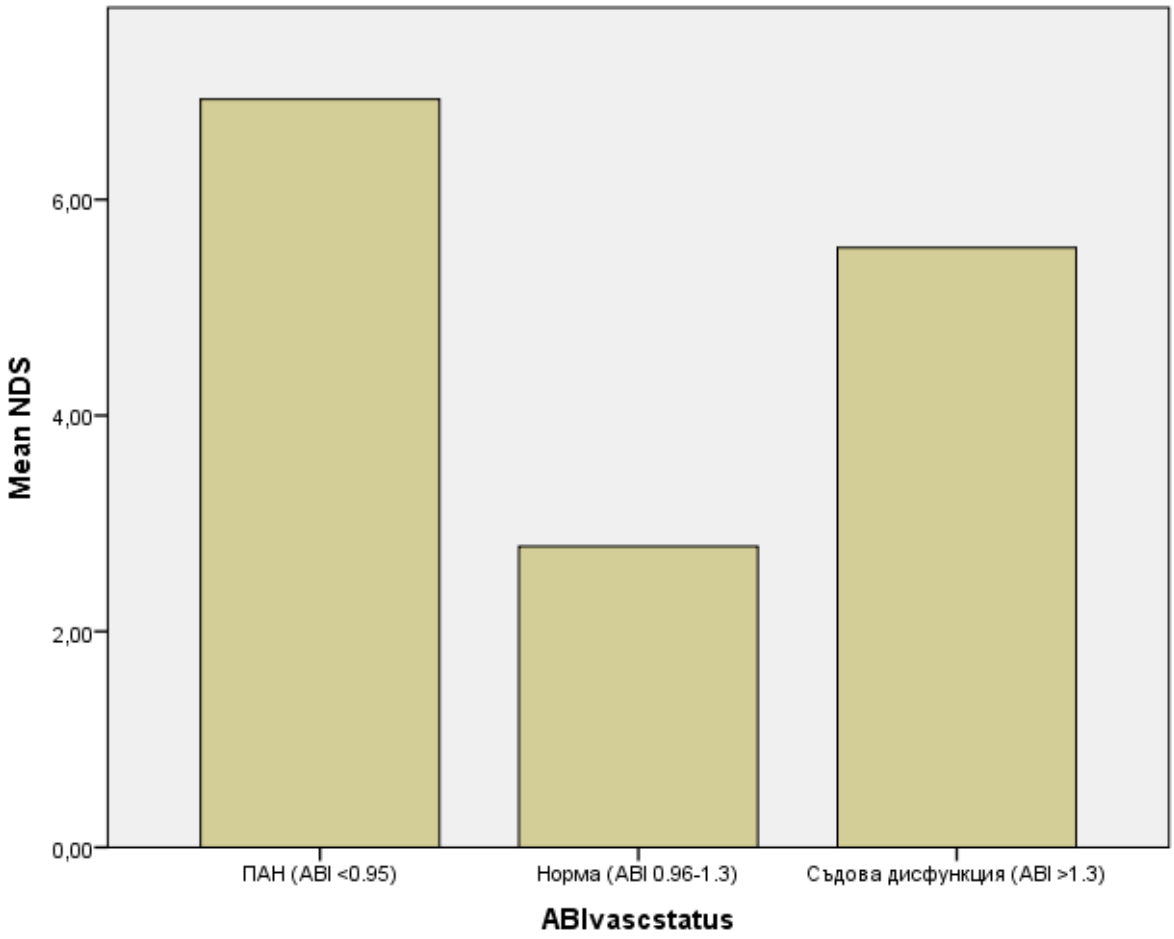
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.7. Корелация между MNSI-скора и A на CMAP на N. Peroneus



Фиг.14. Корелация между MNSI-скора и A на CMAP на N. Peroneus

Обикновено пациентите с ПД се оплакват от парестезии и усещане за студенина в дисталните области на долните крайници. Това изисква изключване на периферна артериална недостатъчност (ПАН). При измерване на ABI при пациентите с ПД, при двама човека (4%) се констатираха стойности, съответстващи на лекостепенна обструктивна артериална недостатъчност (ABI<0.95). При 14 човека (28%) се регистрират стойности на ABI над 1.3, което указва нарушена симпатикова инервация на кръвоносните съдове с последваща съдова дисфункция (луксозна перфузия и начална съдова калциноза).



Фиг.15. Резултати от осреднените стойности на скоровете от NDS според съдовия статус на изследваните лица

При пациентите със ЗД2, ABI показва артериална недостатъчност (ABI<0.95) при 12 човека (20%). Тези резултати свидетелстват, че при пациентите с ПД и ЗД2, при които няма достатъчно клинични доказателства за наличие на полиневритна увреда, но имат някакви леки симптоми на такава, трябва да се проконтролира и уточни наличието на микро- и макроангиопатия. При пациентите със ЗД2 с клинични данни за полиневропатия, често има и напреднала и потенциално опасна съдова увреда.

Ако цялата изследвана кохорта се раздели на 3 групи – нормална съдова функция, съдова дисфункция и ПАН, се наблюдават следните резултати:

При болните със съдова дисфункция и ПАН се отчитат по-високи средни стойности на NDS и MNSI- скоровете. Най-високи стойности на скоровете има при

пациентите с ПАН. Статистически значими разлики ($p<0.05$) между средните стойности на NDS-скора се наблюдават между пациентите с нормална съдова функция и патологичен артериален статус (и ПАН и съдова дисфункция).

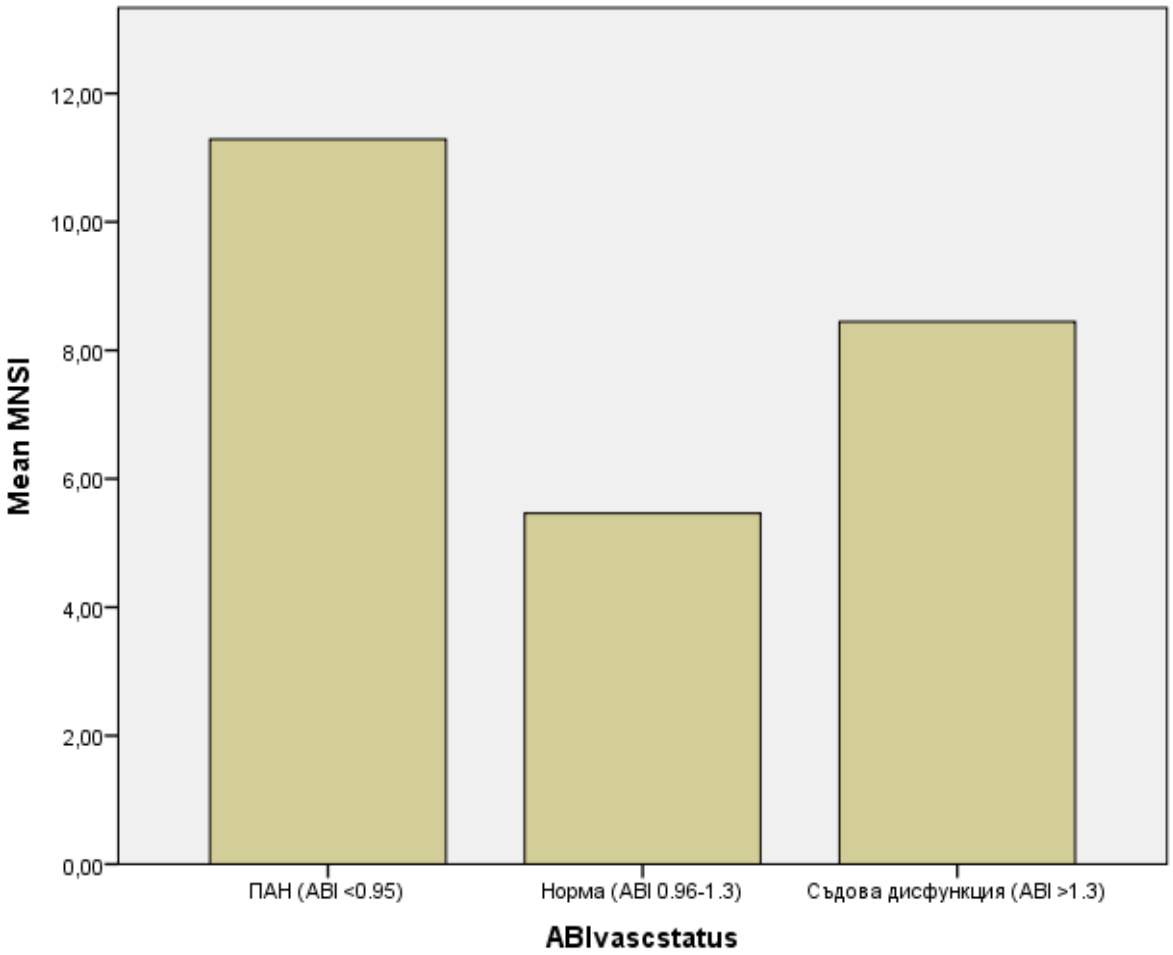
Между групите със съдова дисфункция и ПАН не се наблюдава статистически значима разлика в средните стойности на NDS-скора ($p>0.05$), което означава, че тази скала остава специфична за оценка на симптоматика, провокирана от неврологични, а не толкова от съдови увреди, макар и наличието на съдова патология (лека или тежка) може да повлияе върху резултатите от изследването. Прилагането на същият подход за оценка на влиянието съдовия статус върху MNSI-скора показва почти същите резултати – $p=0.05$ при сравняване на средните стойности на MNSI-скора между групата с нормален съдов статус и пациентите със съдова дисфункция. Както и при NDS липсва статистически значима разлика между средните стойности на MNSI-скора при ПАН и съдова дисфункция, докато ПАН, показва статистически значими разлики ($p<0.05$) само със здравите контроли.

Следователно MNSI показва показва почти същата тенденция, но поради по-подробната оценка на сензорната симптоматика на пациента (чрез въпросника), може да настъпи леко замъгляване на резултата при наличието на съдова увреда или дисфункция.

При пациенти със сензорна симптоматика, която не дава категорична клинична оценка – полиневропатия след оценка с NDS и MNSI, следва да се уточни и съдовия статус с цел изключване на потенциално опасна съдова патология.

Съдов статус	NDS	p	MNSI	p
ПАН (ABI<0.95)	6.92±3.099	p>0.05-съдова дисфункция, p<0.05-нормален съдов статус	11,28 ±3.314	p<0.05-нормален съдов статус p>0.05-съдова дисфункция
Нормален съдов статус (ABI 0.95-1.3)	2.78±3.117	p<0.05-ПАН p<0.05-съдова дисфункция	5.46±5.15	p=0.05-съдова дисфункция p<0.05- ПАН
Съдова дисфункция (ABI >1.3)	5.55±2.579	p>0.05-ПАН p<0.05-нормален съдов статус	8.44±4.066	p>0.05 –ПАН p=0.05-нормален съдов статус

Табл. 8. Сравнение между скоровете на NDS и MNSI и съдовия статус

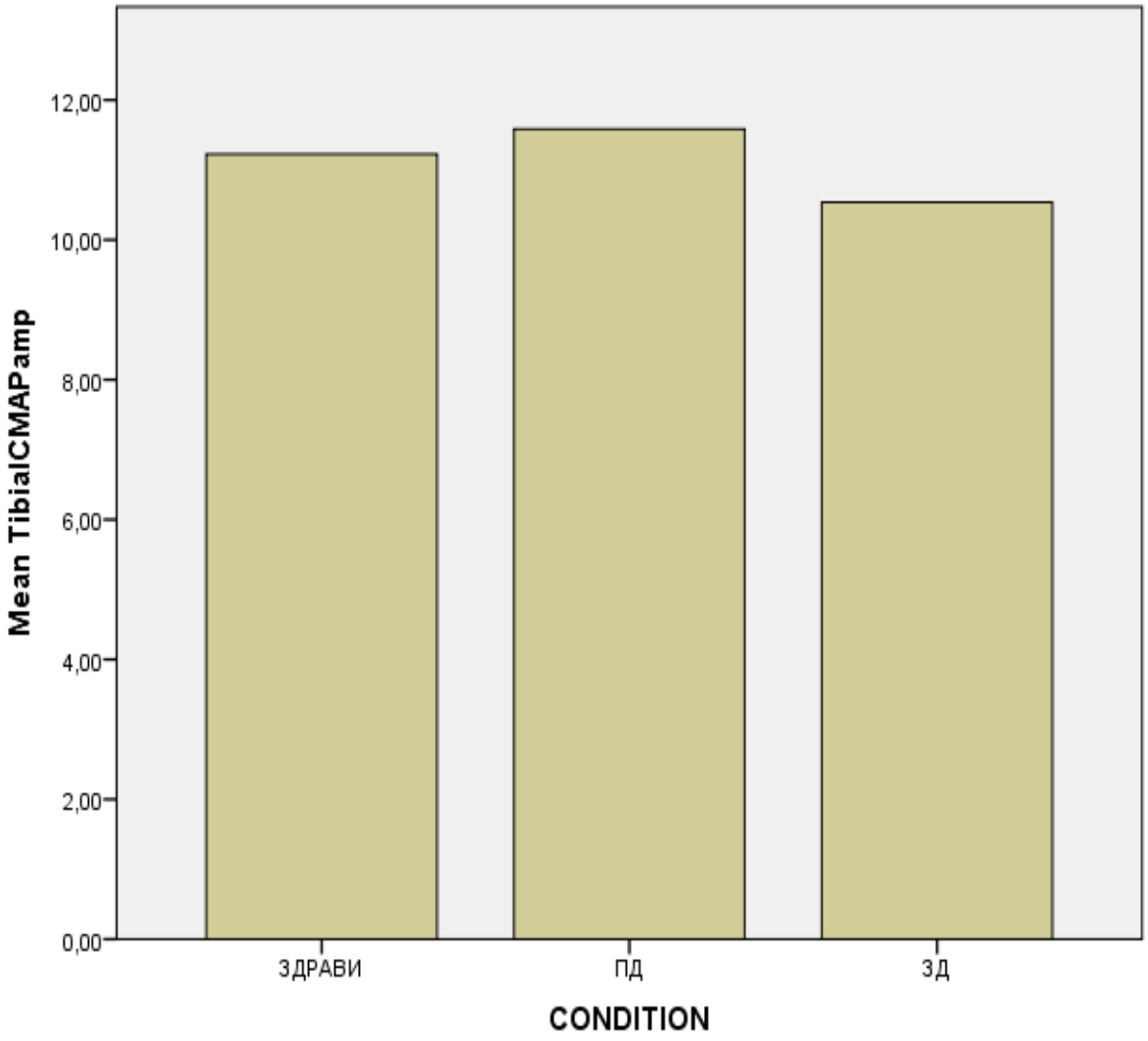


Фиг.16. Резултати от осреднените стойности на скоровете от MNSI според съдовия статус на изследваните лица

Изследване на резултатите от електроневрографията при изследваната кохорта пациенти:

CMAP от N. Tibialis

Изследването на нерва при кохортата здрави и болни лица, показа тенденция към нормални средни стойности на А и CV. Средните стойности на А на тибиалния нерв е 11.226 (±2.212) при здрави контроли, 11.584 (±4,800) при ПД и 10.538 (±8,507) при ЗД2. Средните стойности на CV, при здрави контроли е 45.47 (±2,480), ПД – 45.104 (±3.559), ЗД2 – 41.675 (±10.591).

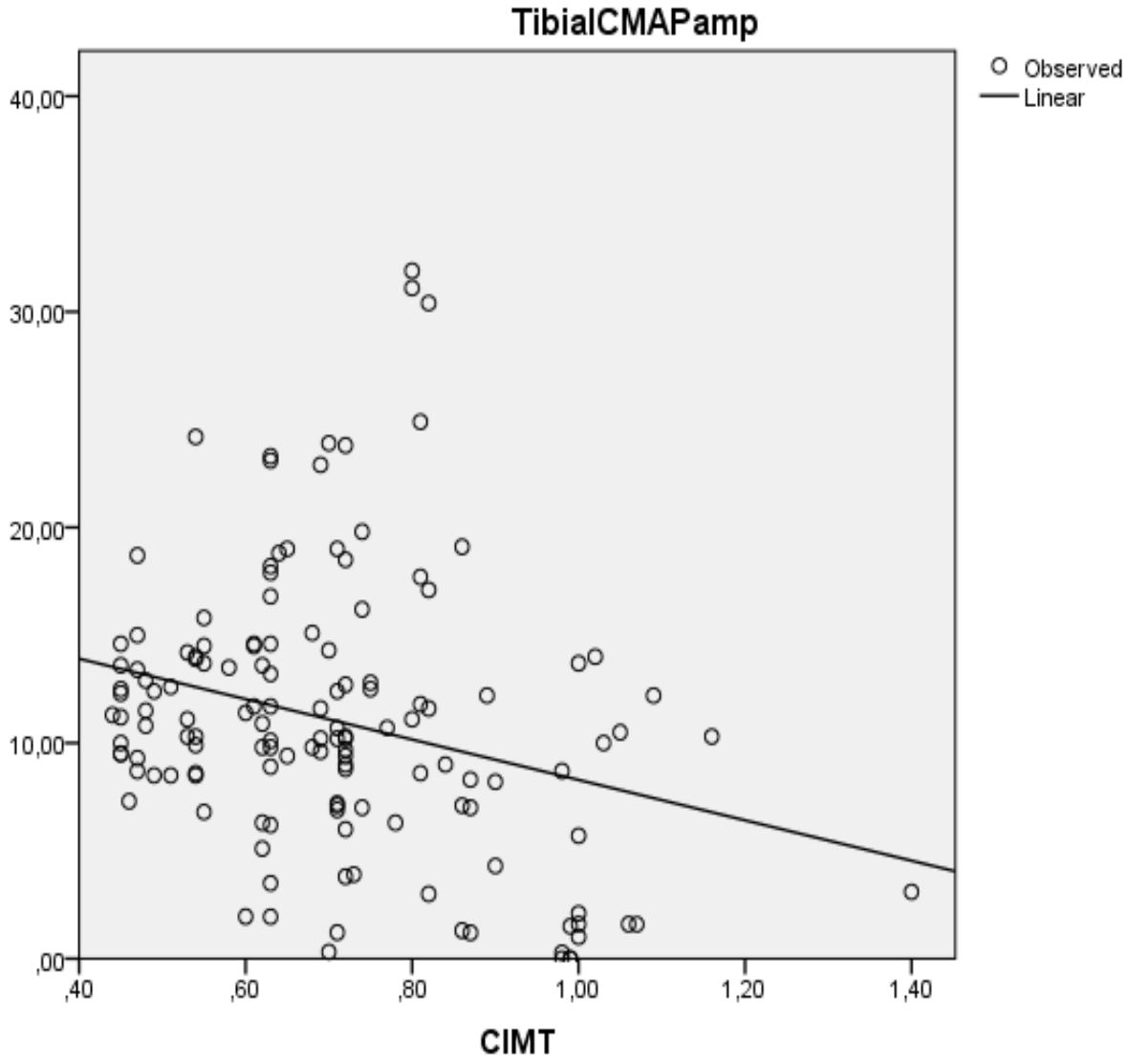


Фиг.17.Сравнителен анализ на средните стойности на А на N. Tibalis, според гликемичния статус на пациентите

			TibialCMAPamp	CIMT
Spearman's rho	TibialCMAPamp	Correlation Coefficient	1,000	-,274**
		Sig. (2-tailed)	.	,001
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,274**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,001	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.9. Корелация между A на CMAP на N. Tibialis и CIMT

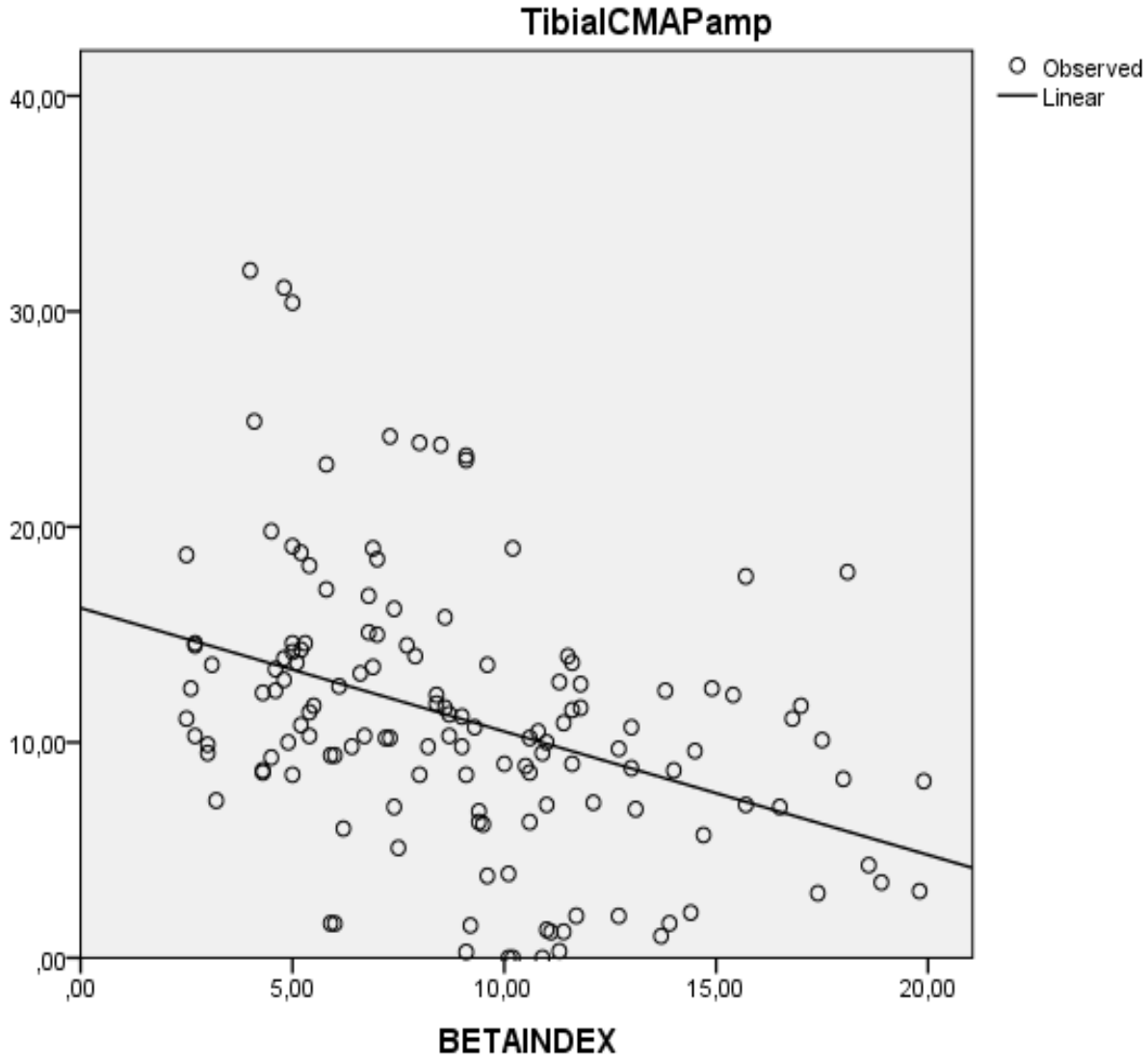


Фиг.18. Корелация между A на CMAP на N. Tibialis и CIMT

			TibialCMAPamp	BETAINDEX
Spearman's rho	TibialCMAPamp	Correlation Coefficient	1,000	-,428**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,428**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

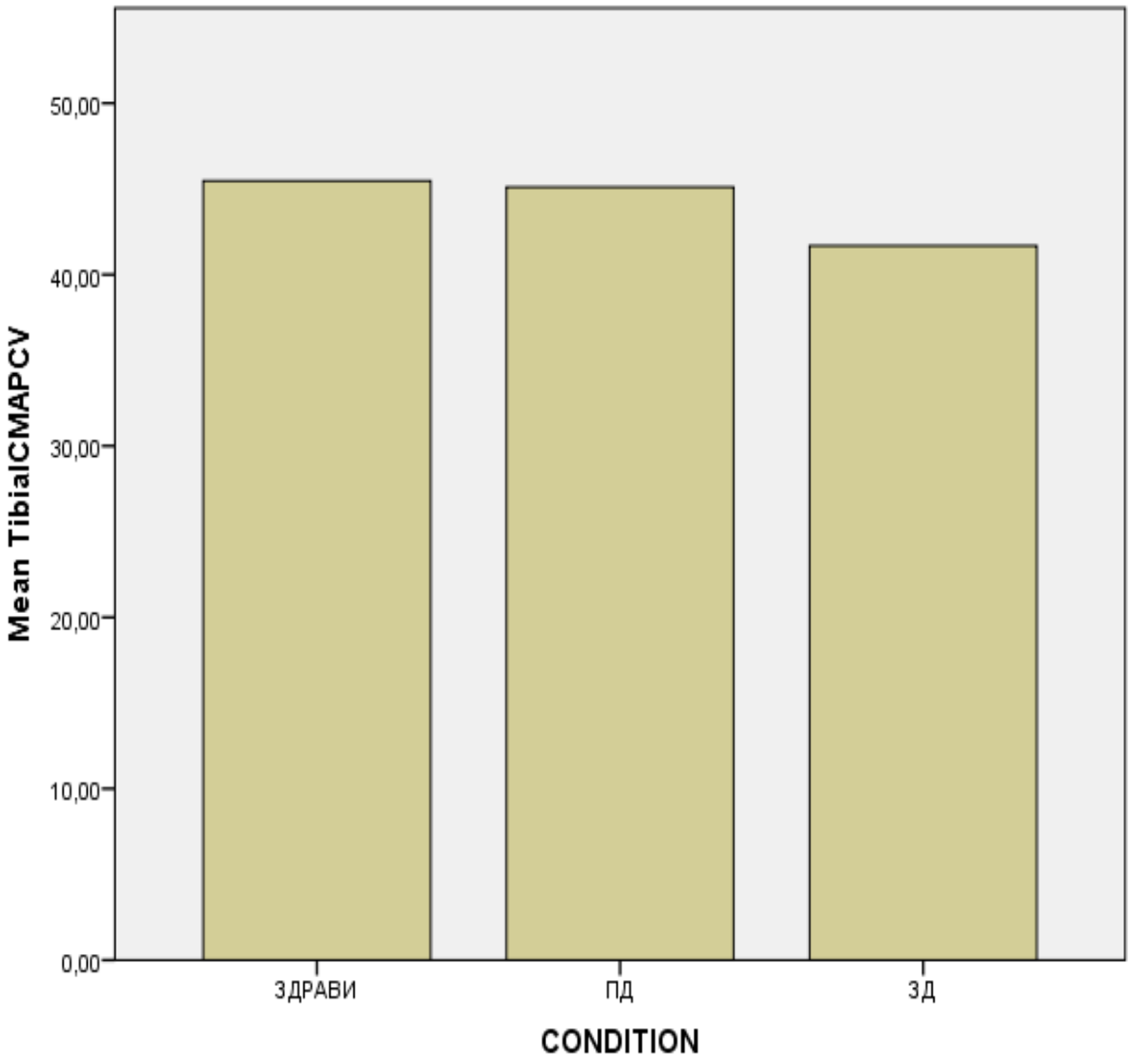
Табл.10. Корелация между А на CMAP на N. Tibialis и бета-индекс



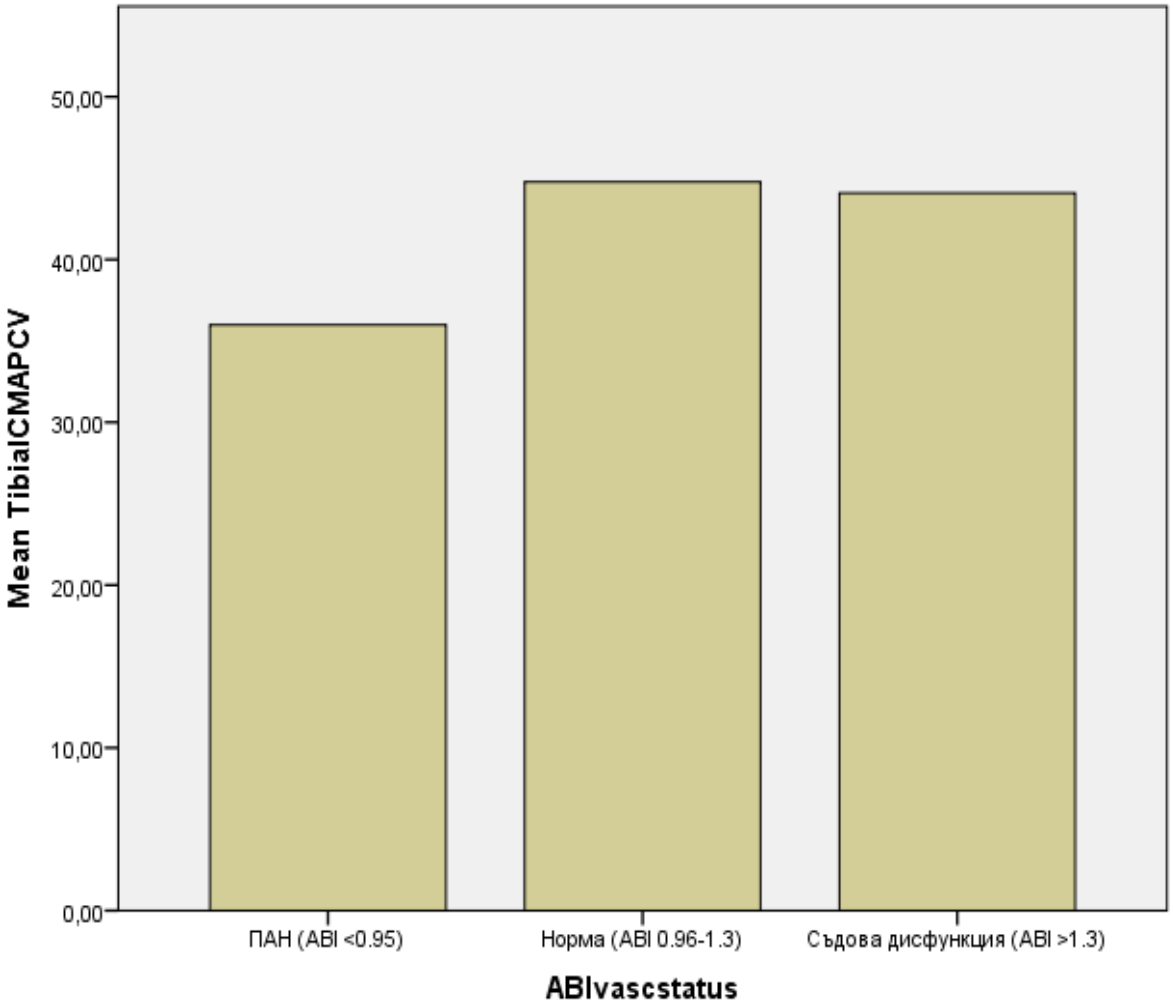
Фиг.19. Корелация между А на CMAP на N. Tibialis и бета-индекс

Изследването на взамовръзката между А на тибиалния CMAP с маркери за системна съдова увреда показват по-силна отрицателна корелация с бета-индекса. По отношение на CIMT, корелацията с А е незначителна. Средните стойности на CV на

тибиалния CMAP, са 45.47 (±2.480) при здрави контроли, 45.10 (±3.559) при ПД и 41.67 (±10.591). При този нерв се наблюдава изразена зависимост от прогресията, както на метаболитния статус, така и на състоянието на периферната артериална циркулация.



Фиг.20. Сравнителен анализ на средните стойности на CV на N. Tibalis, според гликемичния статус на пациентите

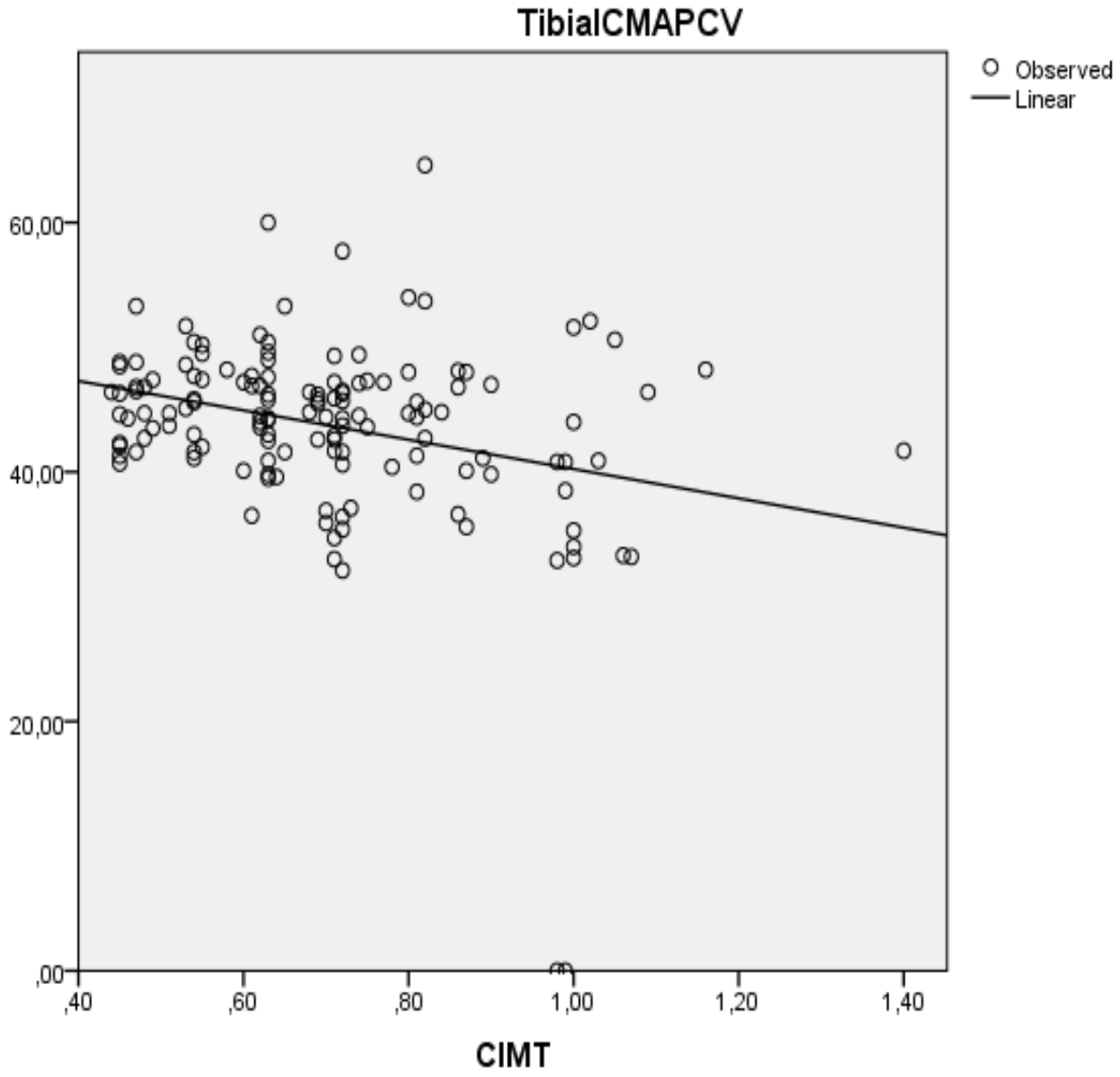


Фиг.21. Сравнителен анализ на CV на N. Tibialis, според съдовия статус на пациентите

			TibialCMAPCV	CIMT
Spearman's rho	TibialCMAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,233**
		Sig. (2-tailed)	.	,006
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,233**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,006	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.11. Корелация между CV на CMAP на N. Tibialis и CIMT



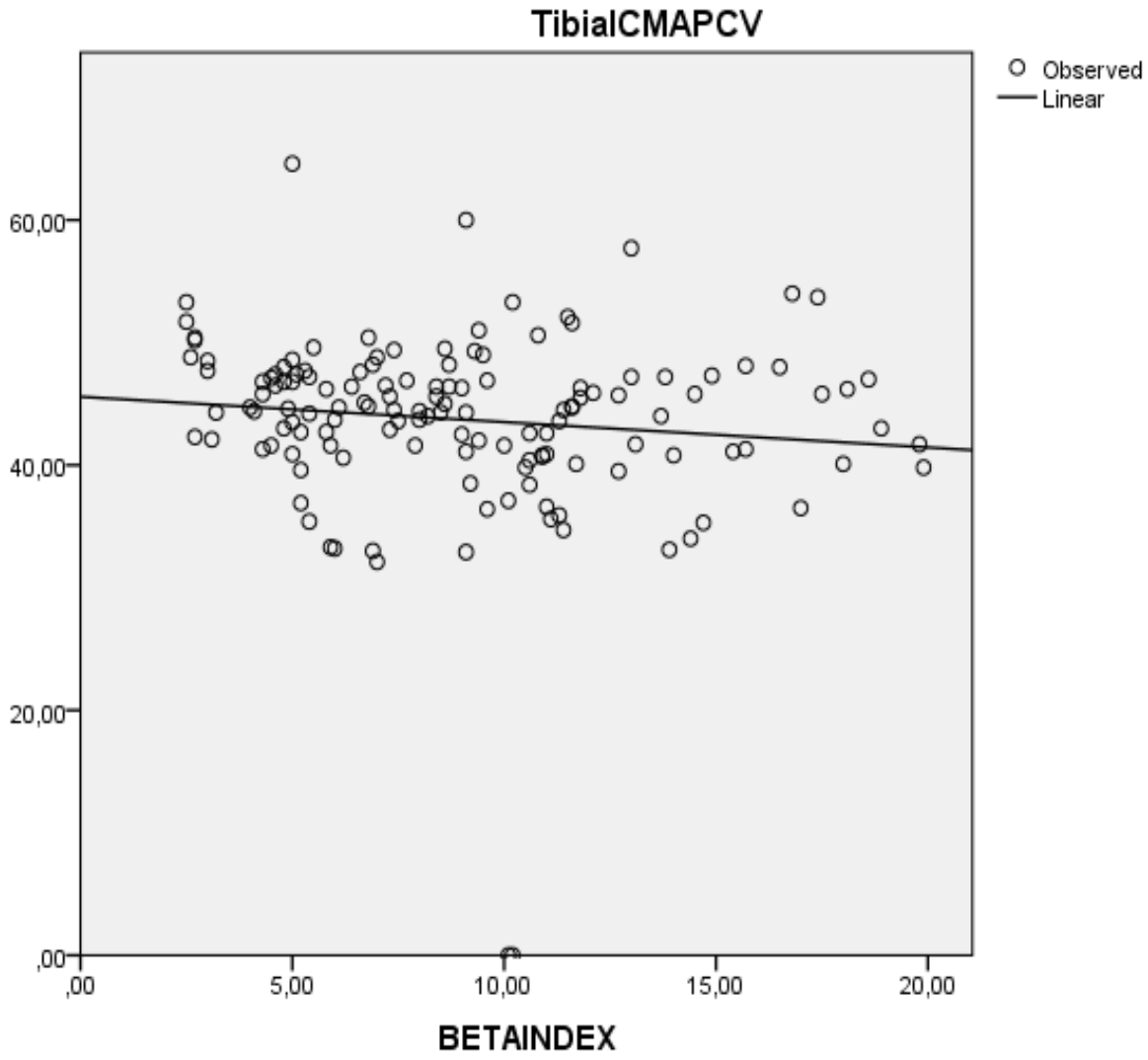
Фиг.22. Корелация между CV на CMAP на N. Tibialis и CIMT

Средните стойности на CV на тибиалния CMAP показват незначителна отрицателна корелация с маркерите за системна съдова увреда. N. Tibialis е мощен, дебело-миелинизиран нерв, който е по-малко уязвим към увреждащи метаболитни и съдово-индуцирани нокси.

			TibialCMAPCV	BETAINDEX
Spearman's rho	TibialCMAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,191*
		Sig. (2-tailed)	.	,024
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,191*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,024	.
		N	140	140

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

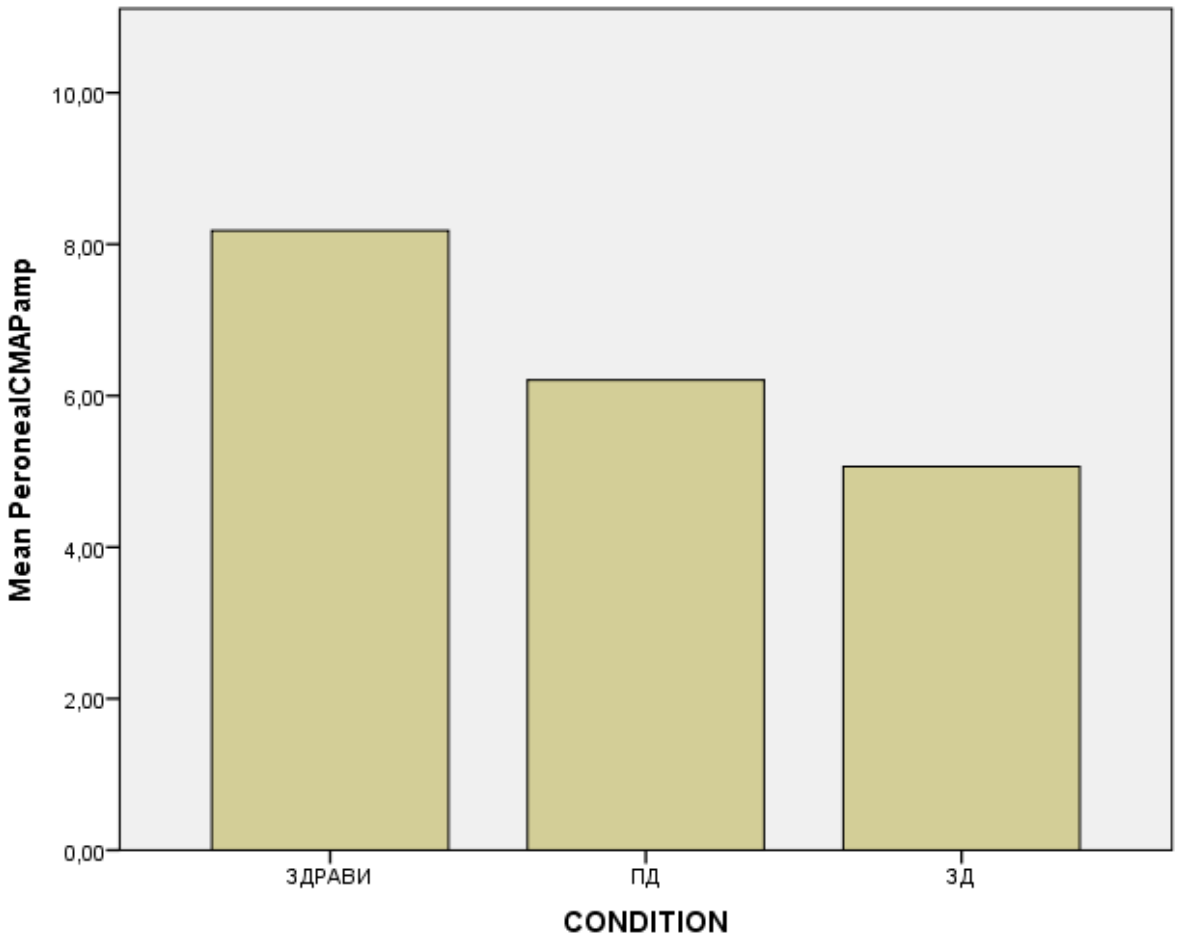
Табл.12. Корелация между CV на CMAP на N. Tibialis и бета-индекс



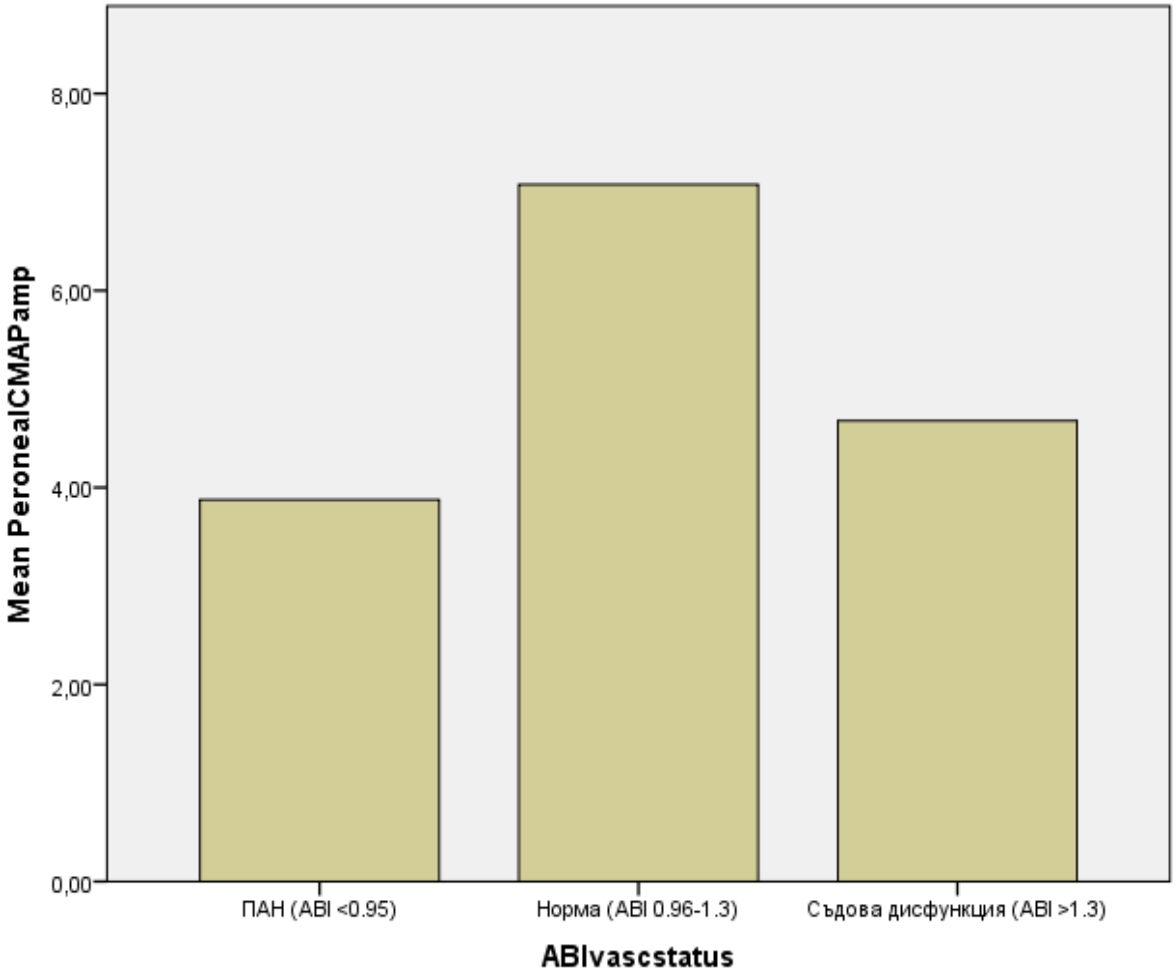
Фиг.23. Корелация между CV на CMAP на N. Tibialis и бета-индекс

CMAP от N. Peroneus

Изследването на перонеалния моторен нерв при изследваната кохорта показва прогресивно намаляване на средните стойности на А и CV, в зависимост от тежестта на патологичното състояние. Средните стойности на А при здрави контроли е 8.180 (±1.711), ПД – 6.207 (±2.575), а при ЗД2 е 5.063 (±4.592). Средните стойности на CV при здрави контроли е 45.456 (±2.485), ПД – 45.374 (±3.751), а при ЗД2 е 36.973 (±14.173). При проследяване на средните стойности на А на тибиалния CMAP се вижда ясна тенденция към понижаване на маркера, съобразно тежестта на гликемичното нарушение. Същото наблюдение се констатира и при проследяване на промяната на маркера при влошаване на съдовия статус на пациентите.



Фиг.24. Сравнителен анализ на А на N. Peroneus, според гликемичния статус на пациентите



Фиг.25. Сравнителен анализ на А на N. Peroneus, според съдовия статус на пациентите

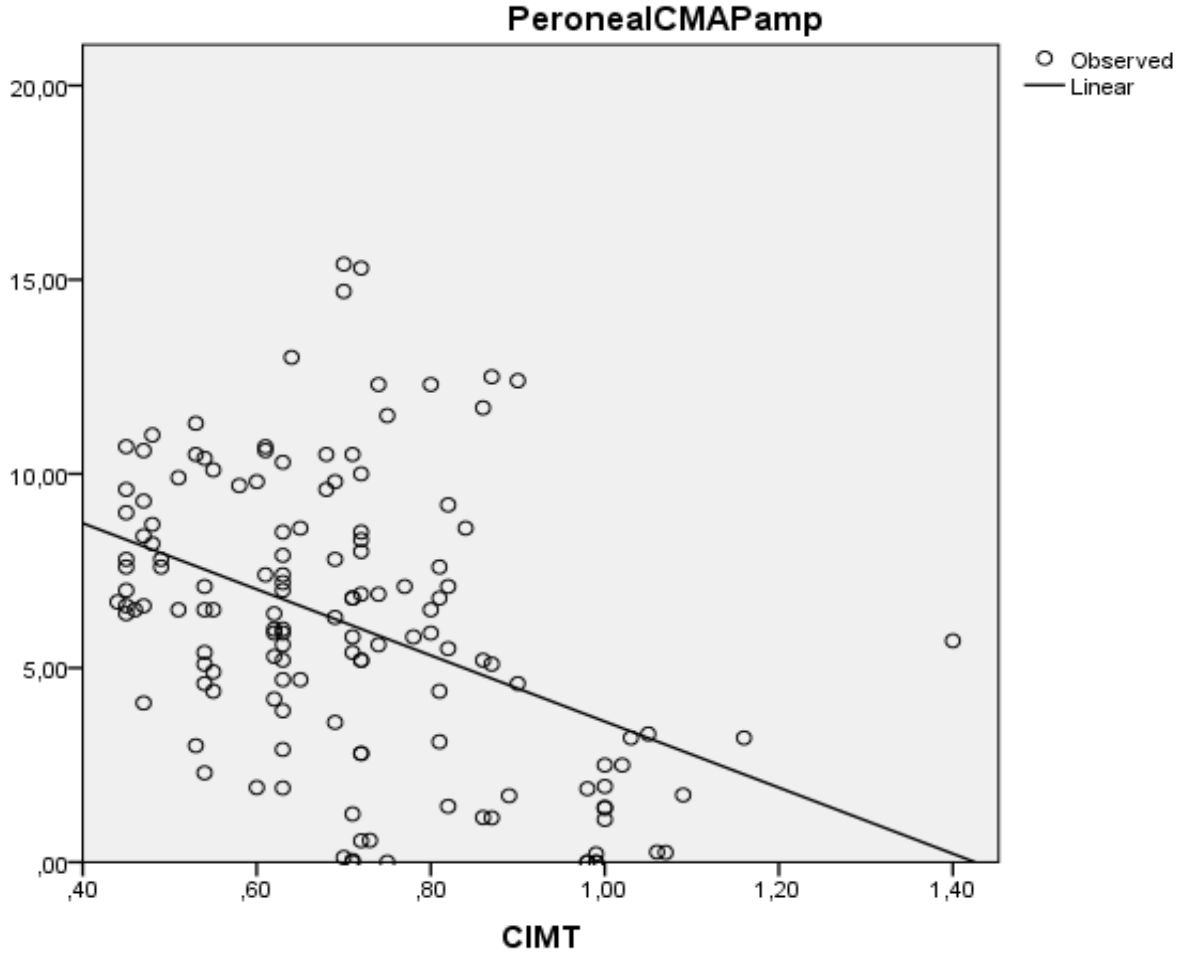
			PeronealCMAPamp	CIMT
Spearman's rho	PeronealCMAPamp	Correlation Coefficient	1,000	-,415**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,415**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.13. Корелация между А на CMAP на N. Peroneus и CIMT

В сравнение със средните стойности на А на N. Tibialis, А на перонеалния CMAP показва малко по-силни отрицателни корелации с маркерите за системна

съдова увреда. Това подсказва, че перонеалния нерв е по-уязвим от тибиалния нерв по отношение на увреждащи метаболитни и съдово-индуцирани нокси.

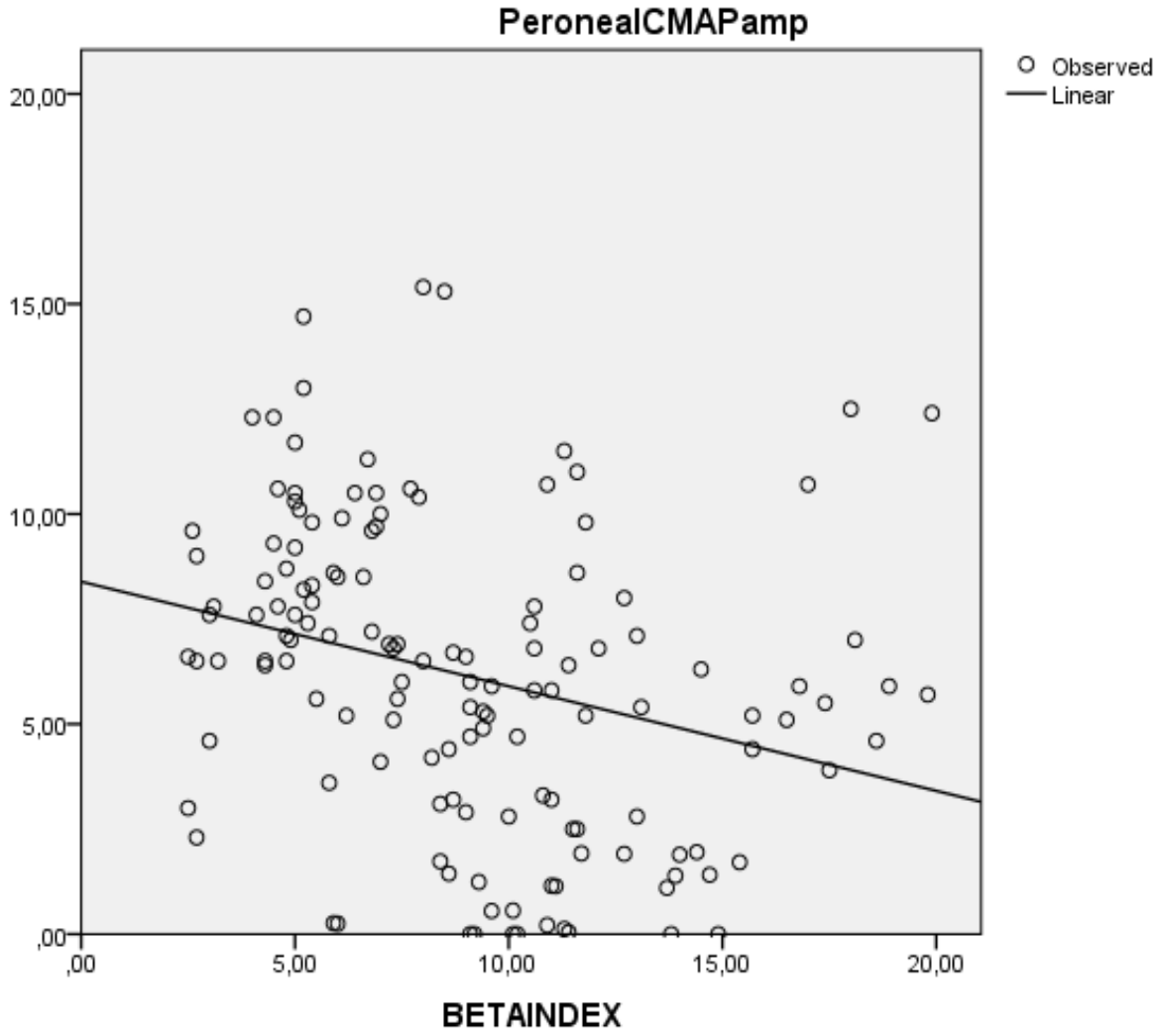


Фиг.26. **.** Корелация между A на CMAP на N. Peroneus и CIMT

			PeronealCMAPamp	BETAINDEX
Spearman's rho	PeronealCMAPamp	Correlation Coefficient	1,000	-,387**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,387**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

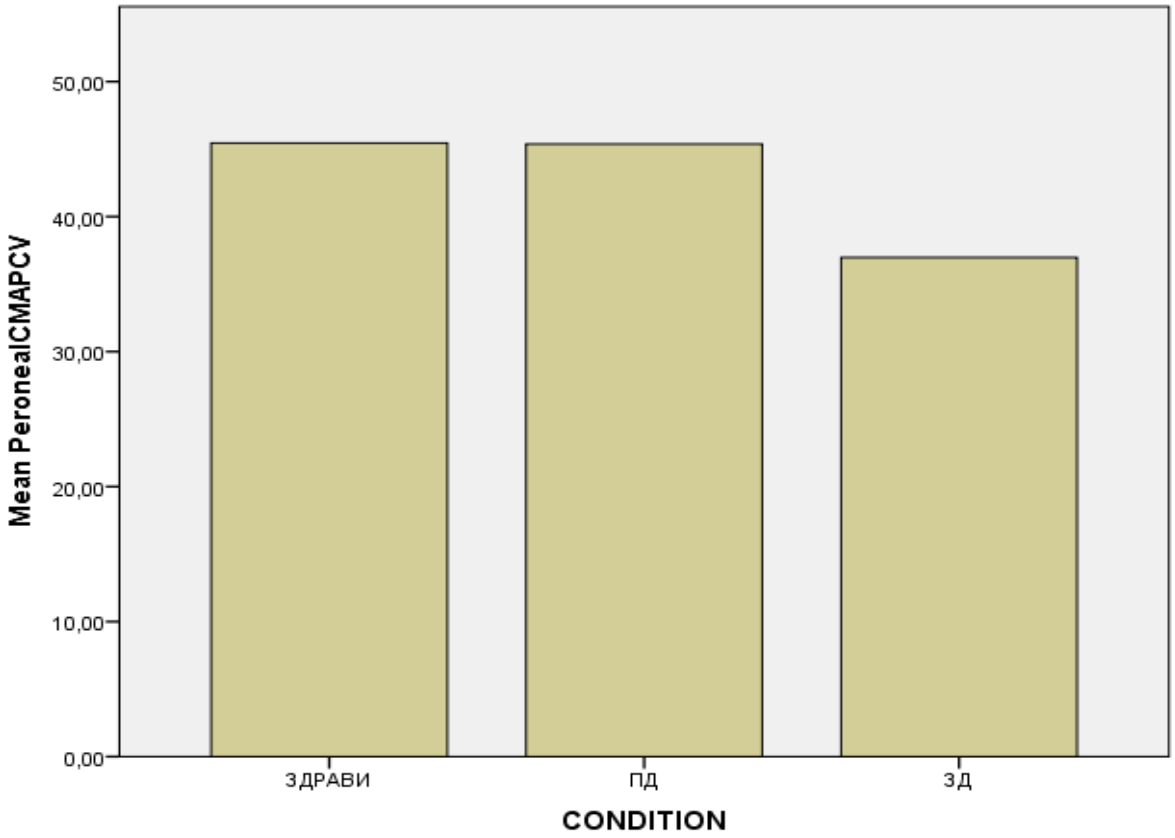
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.14. Корелация между A на CMAP на N. Peroneus и бета-индекса

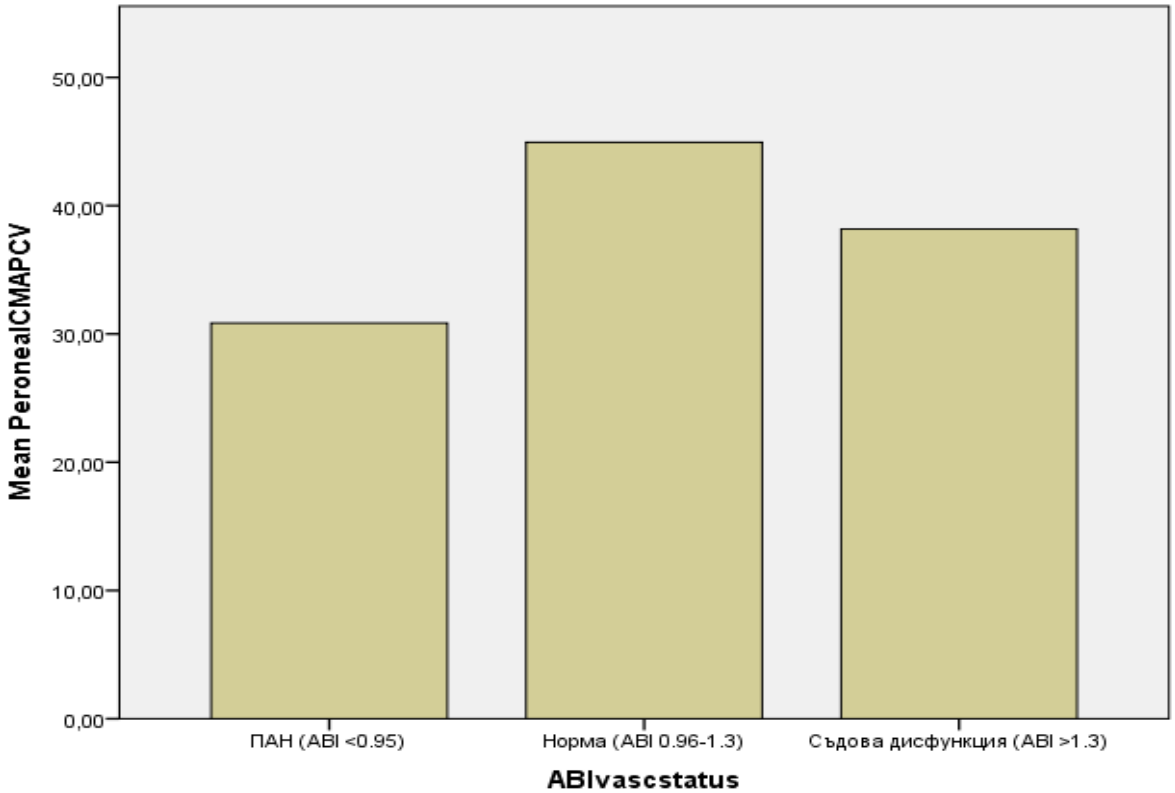


Фиг.27. Корелация между A на CMAP на N. Peroneus и бета-индекса

Средните стойности на CV на перонеалния CMAP показват тенденция към изразена зависимост от степента на гликемична дисфункция и периферна съдова увреда. За разлика от N. Tibialis, перонеалния нерв показва по-силни отрицателни корелации с маркерите за системна съдова увреда – повече за CIMT, отколкото за бета-индекса. Този нерв се оказва по-чувствителен от тибилания нерв към увреждащи метаболитни и съдовои-индуцирани увреждащи нокси.



Фиг.28. Сравнителен анализ на CV на N. Peroneus, според гликемичния статус на пациентите

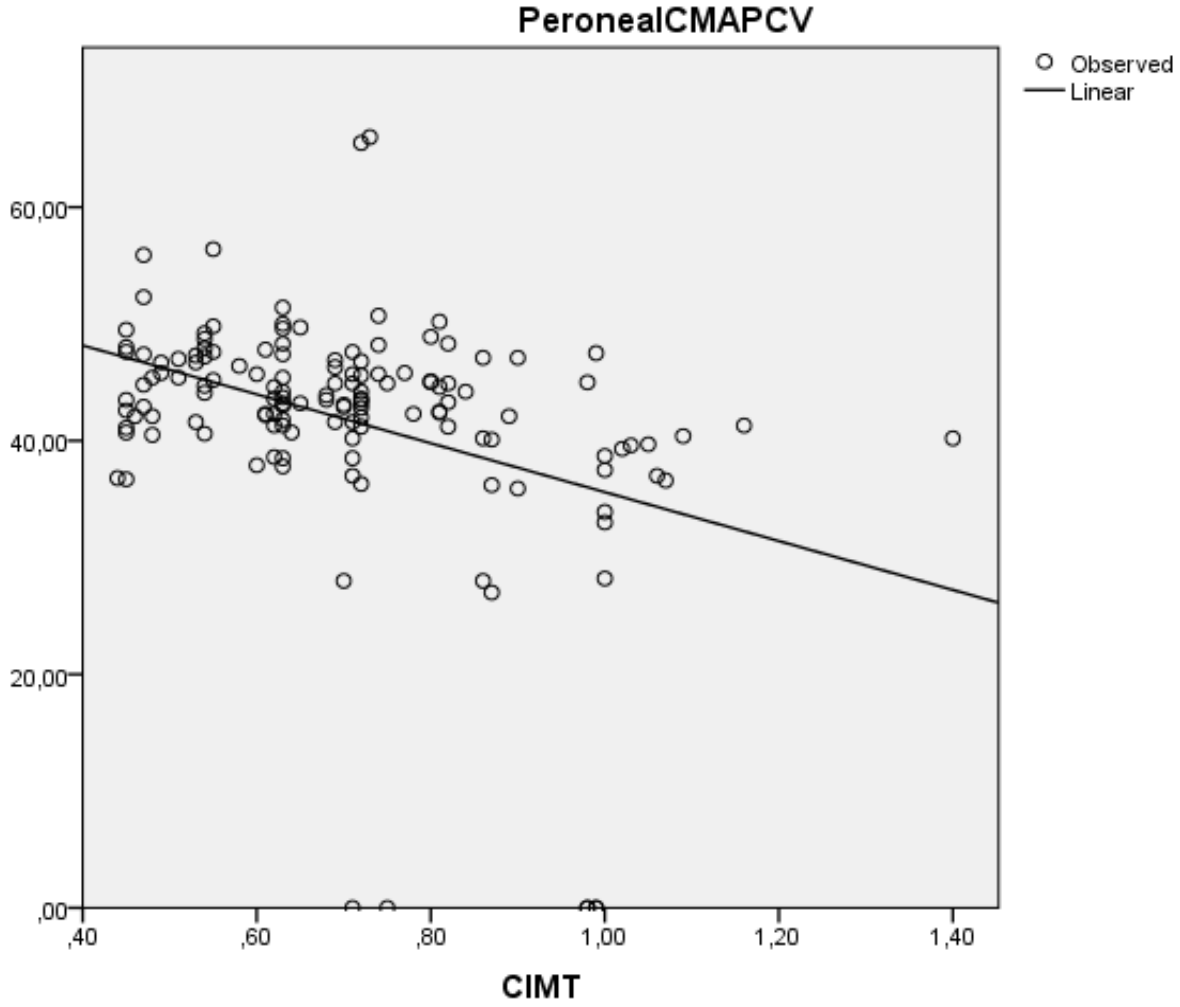


Фиг.29. Сравнителен анализ на CV на N. Peroneus, според съдовия статус на пациентите

			PeronealCMAPCV	CIMT
Spearman's rho	PeronealCMAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,360**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,360**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.15. Корелация между CV CMAP на N. Peroneus и CIMT

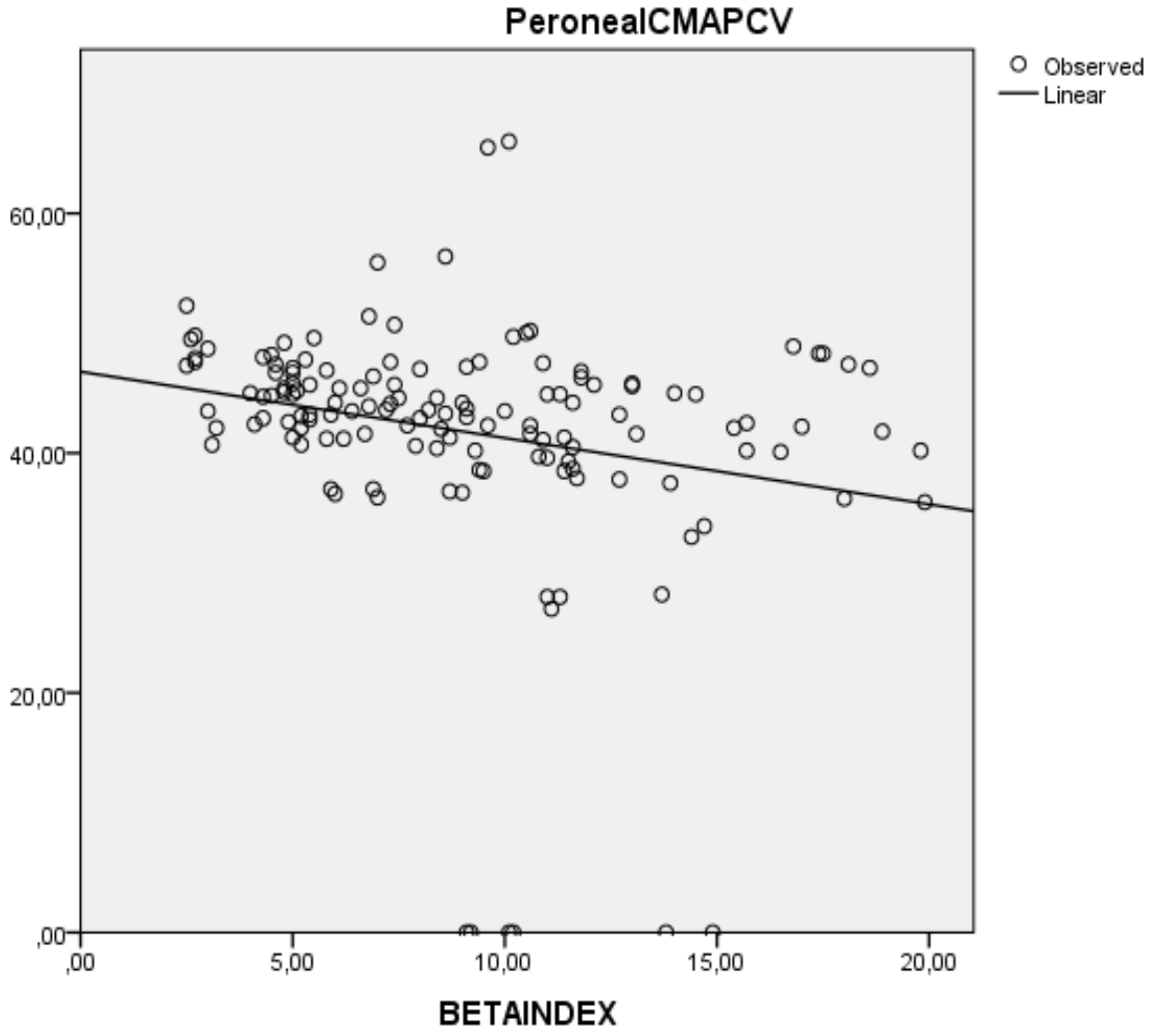


Фиг.30. Корелация между CV CMAP на N. Peroneus и CIMT

			PeronealCMAPCV	BETAINDEX
Spearman's rho	PeronealCMAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,334**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,334**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

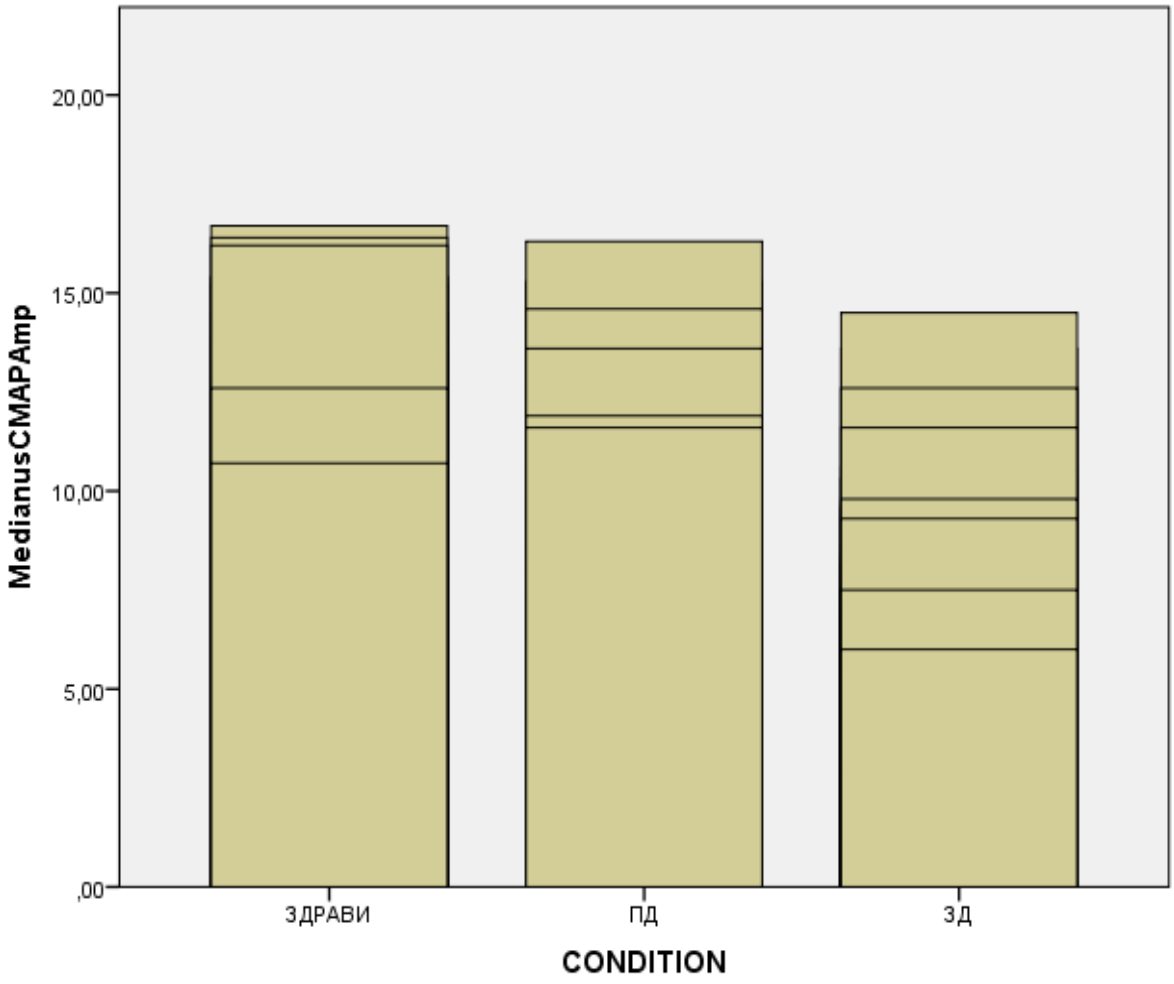
Табл.16. Корелация между CV на CMAP на N. Peroneus и бета-индекс



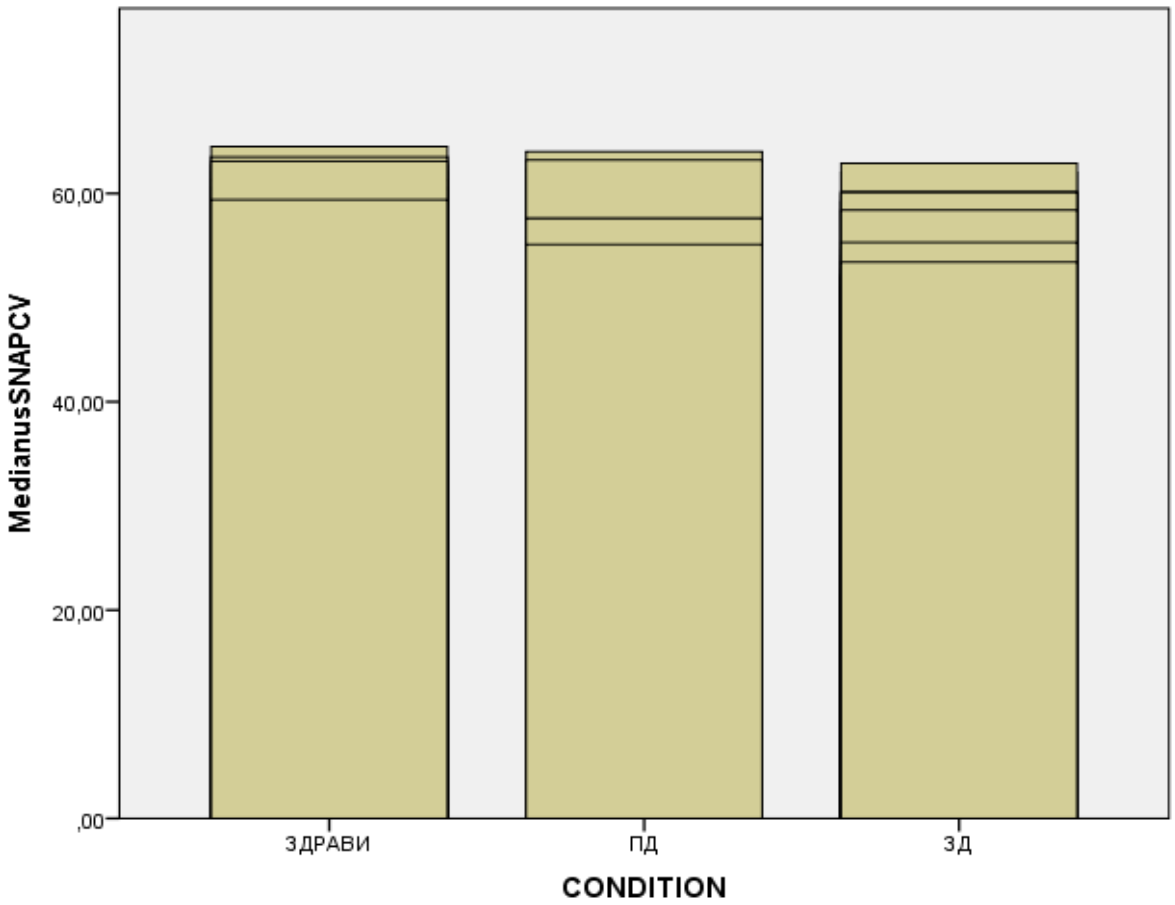
Фиг.31. Корелация между CV на CMAP на N. Peroneus и бета-индекс

CMAP, отведен от N. Medianus

Изследването на мускулните нервни акционни потенциали, отведени от медианния нерв, показват липса на статистически значими разлика (p>0.05) между средните стойности на А между групите пациенти със ЗД2 от една страна и пациентите с ПД и здравите контроли от друга: 11.98 (±2.681) при здрави контроли, 11.61 (±2.222) при ПД и 6.99 (±2.799) при пациенти със ЗД2. Средните стойности на CV, показват същата тенденция: 58.64 (±1.769) при здрави контроли, 58.33 (±1.575) при ПД, 53.37 (±3.444) при ЗД2, без статистически значима разлика между средните стойности при ЗД2 и другите две групи изследвани лица – ПД и здрави контроли.



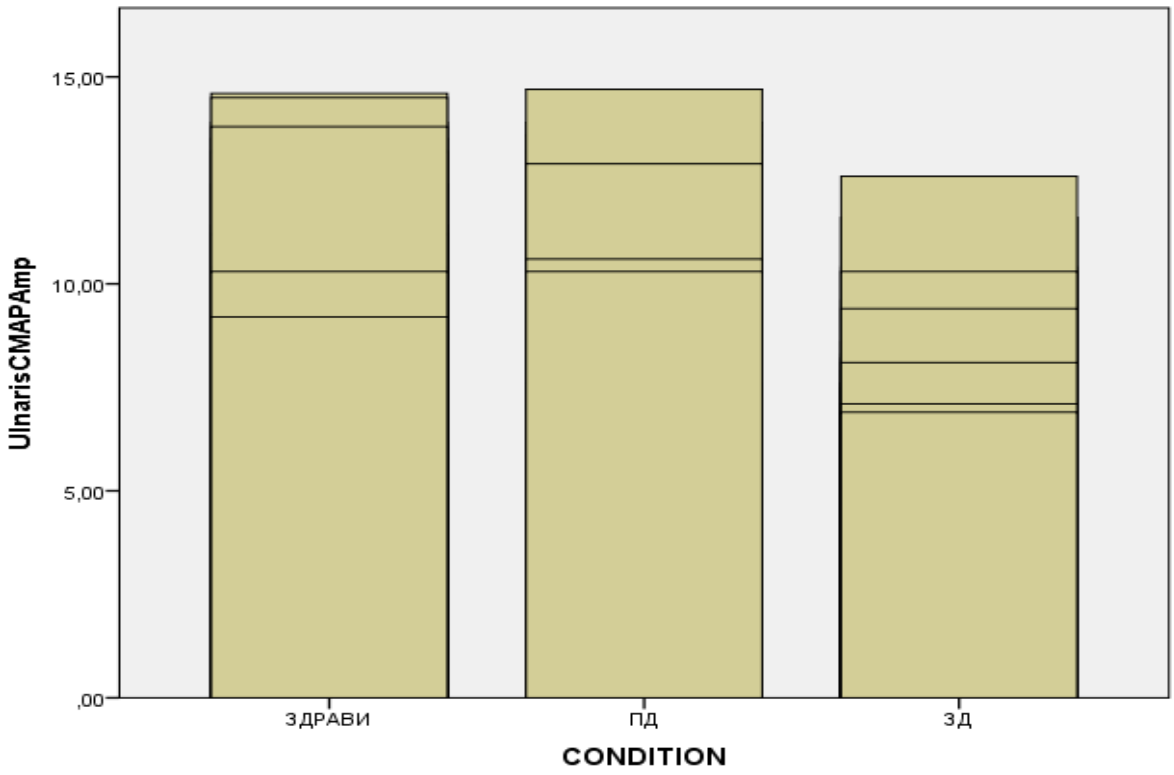
Фиг.32. Сравнителен анализ на А на CMAP на N. Medianus, според гликемичния статус на пациентите



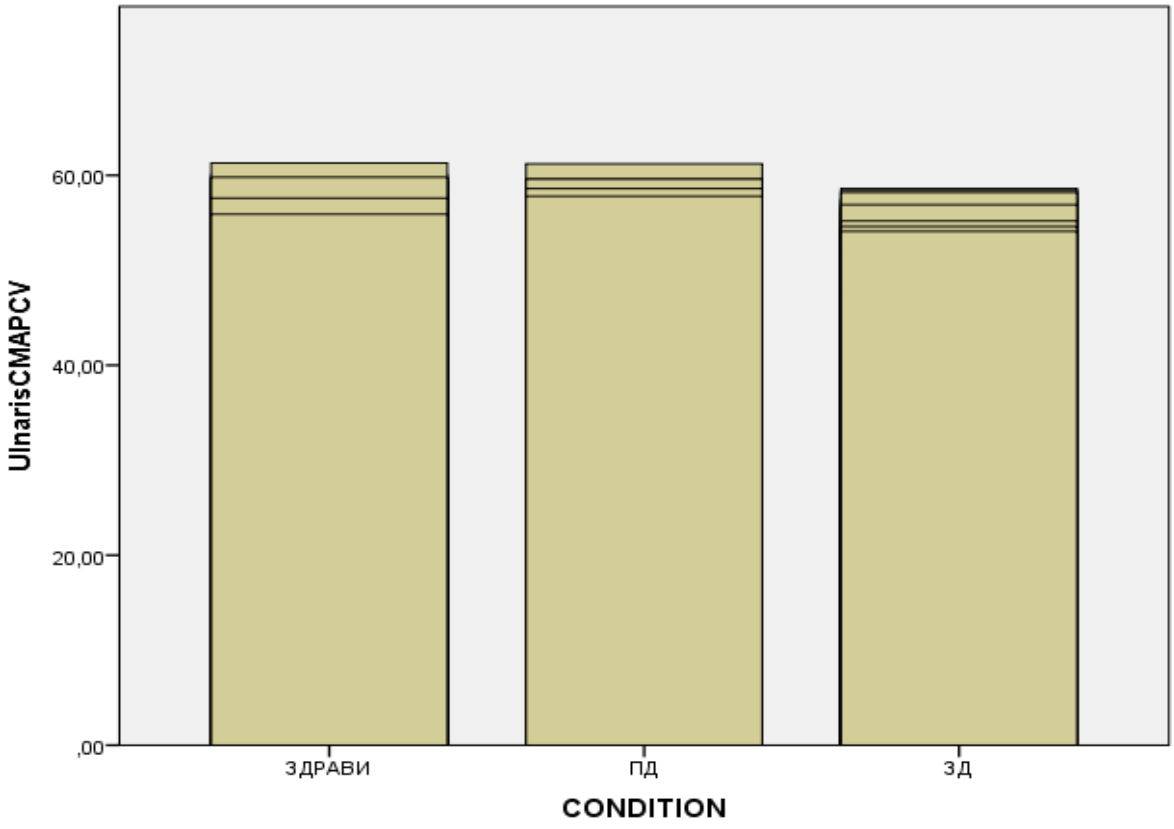
Фиг.33. Сравнителен анализ на CV на CMAP на N. Medianus, според гликемичния статус на пациентите

CMAP, отведен от N. Ulnaris

Изследването на моторните улнарни нерви при контингента показва следните особености: липса на статистически значими разлики ($p>0.05$) между средните стойности на A (10.41 ±2.265 при здрави лица, 10.12 ±1.996 при ПД, 7.066±1.851 при ЗД2) и CV (57.67±1.619 при здрави лица, 5.38±1.413 при ПД, 53.59±3.030 при ЗД2)на потенциала между болните с ПД и здрави контроли и наличие на такава ($p<0.05$) между тези две групи лица и болните със ЗД2.



Фиг.34. Сравнителен анализ на A на CMAP на N. Ulnaris, според гликемичния статус на пациентите



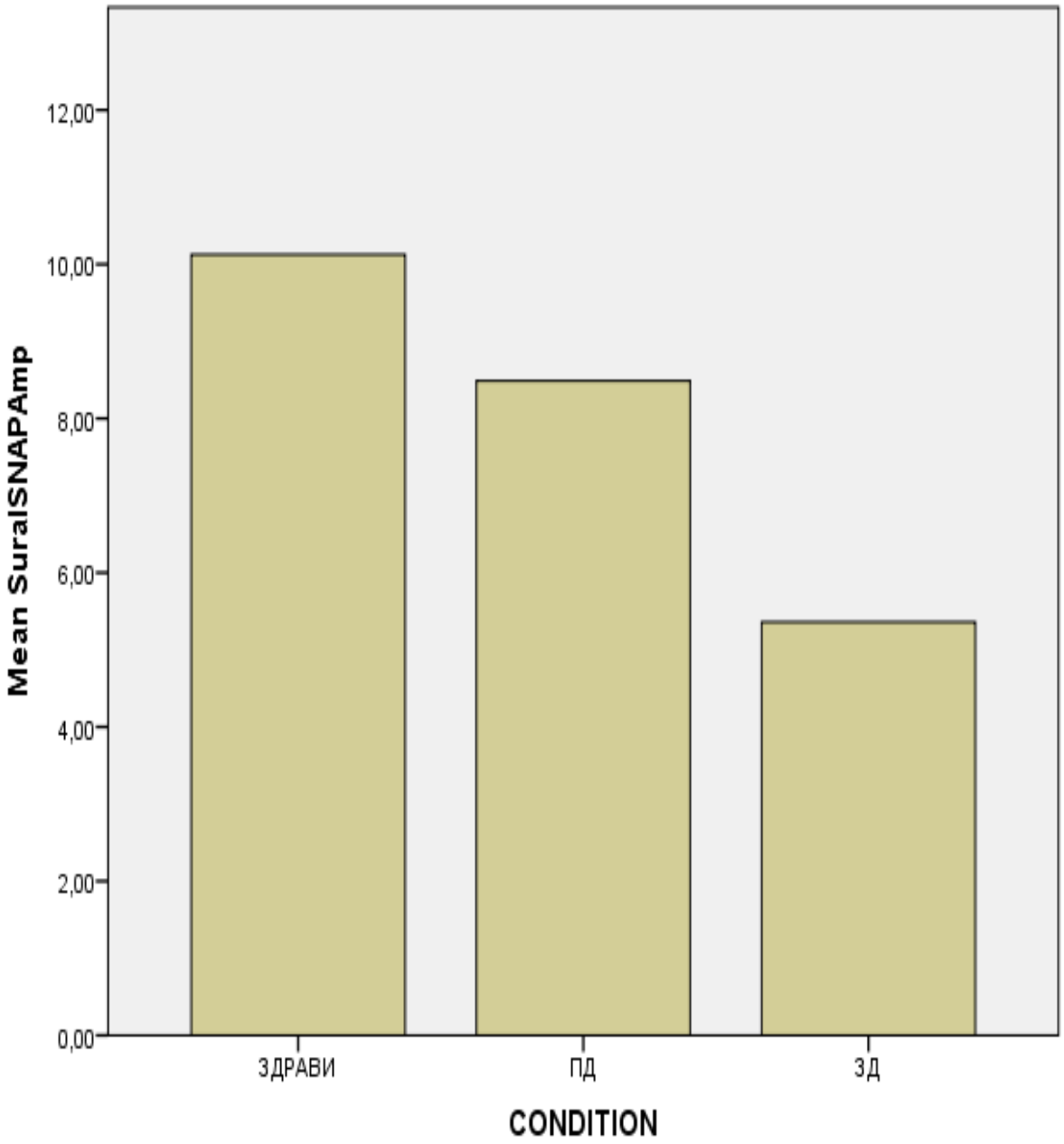
Фиг.35. Сравнителен анализ на CV на CMAP на N. Ulnaris, според гликемичния статус на пациентите

SNAP от N. Suralis

При отвеждане на SNAP от N. Suralis при двете групи пациенти, в групата на ПД, се изведе средна стойност на А-8.48. В сравнение с тях в групата на пациентите със ЗД2, средната А е 5.36. За сравнение, при здравите контроли А е 10.12. Ако тези средни стойности се сравнят с възприетата от практиката долна граница на А (6μV), излиза че при пациентите с ПД не се отбелязва тенденция към увреда на дебело-миелинизираните сетивни нервни влакна. При сравняване на средните стойности на А на суралния SNAP между трите групи изследвани лица, се установи че липсва статистически значима разлика ($p>0.05$) между стойностите на този маркер при пациенти ПД и здрави контроли. Статистически значима разлика се установи между диабетиците от една страна и пациентите ПД и здравите контроли ($p<0.05$).

Гликемичен статус	А на SNAP от N. Suralis	p
Здрави контроли	10.12 SD±2.046	p<0.05 –ЗД2 p>0.05- ПД
ПД	8.48 SD±3.346	p<0.05-ЗД2 p>0.05- здрави контроли
ЗД2	5.36 SD±4.715	p<0.05-здрави контроли p<0.05-ПД

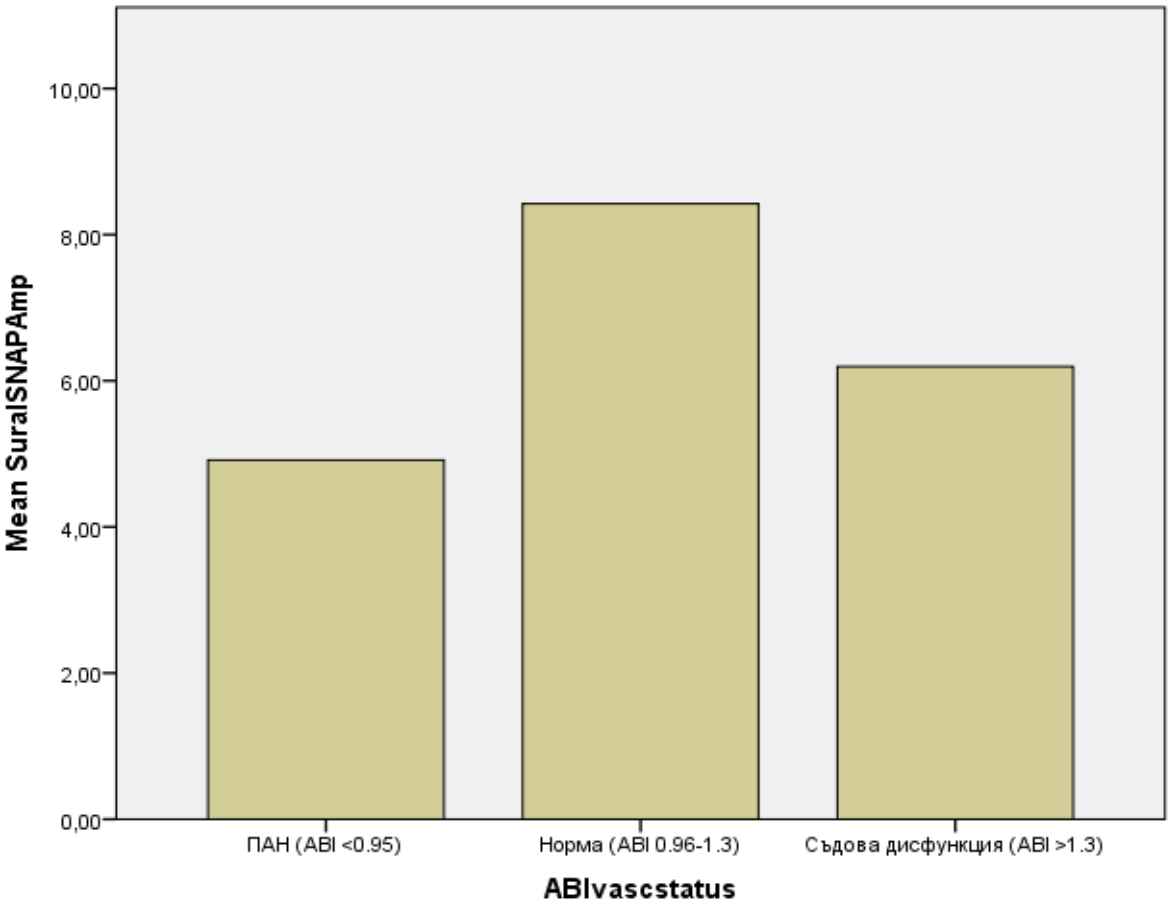
Табл.17. Сравнителен анализ на А на SNAP от N. Suralis, според гликемичния статус.



Фиг.36. Сравнителен анализ на A на SNAP от N. Suralis, според гликемичния статус

ABI –скала	n	А на SNAP от N. Suralis	p
ПАН (ABI < 0.95)	14	4.91 SD ±5.182	p<0.05- нормален съдов статус p>0.05- съдова дисфункция
Норма (ABI 0.95-1.3)	90	8.42 SD ±3.504	p<0.05 – съдова дисфункция и ПАН
Съдова дисфункция (ABI > 1.3)	36	6.19 SD ±4.895	p<0.05- нормален съдов статус p>0.05-ПАН

Табл.18. Сравнителен анализ на А на SNAP на N. Suralis, според съдовия статус

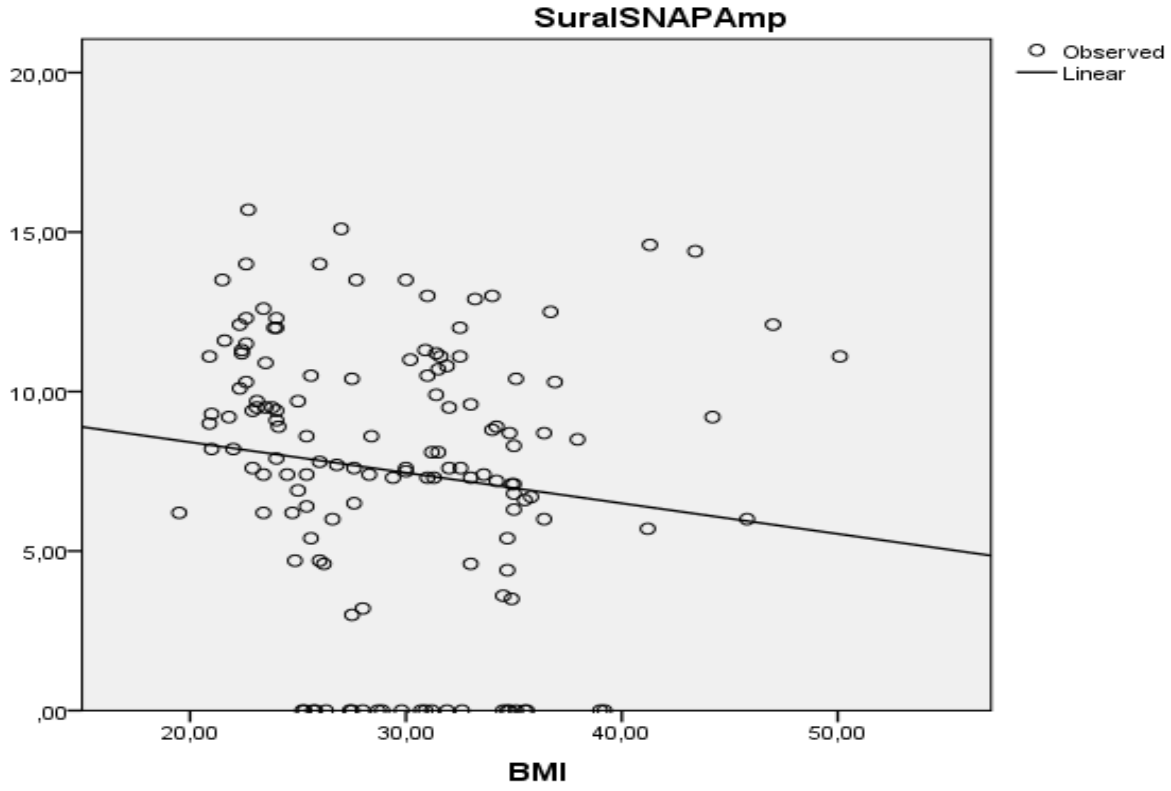


Фиг.37. Сравнителен анализ на А на SNAP на N. Suralis, според съдовия статус

При разглеждане на средните стойности на А на суралния SNAP при пациенти с различна степен на съдова увреда се установява статистически значима разлика

($p<0.05$) между средните стойности на маркера при пациенти с нормална съдова функция от една страна и различна по тежест съдова патология от друга (ПАН или съдова дисфункция). Увредата на сетивния нерв при пациентите с ПАН и съдова дисфункция не показва статистически значима разлика ($p>0.05$).

Изследването за зависимостта между маркера и затлъстяването, чрез стойностите на BMI показват лека положителна корелация.

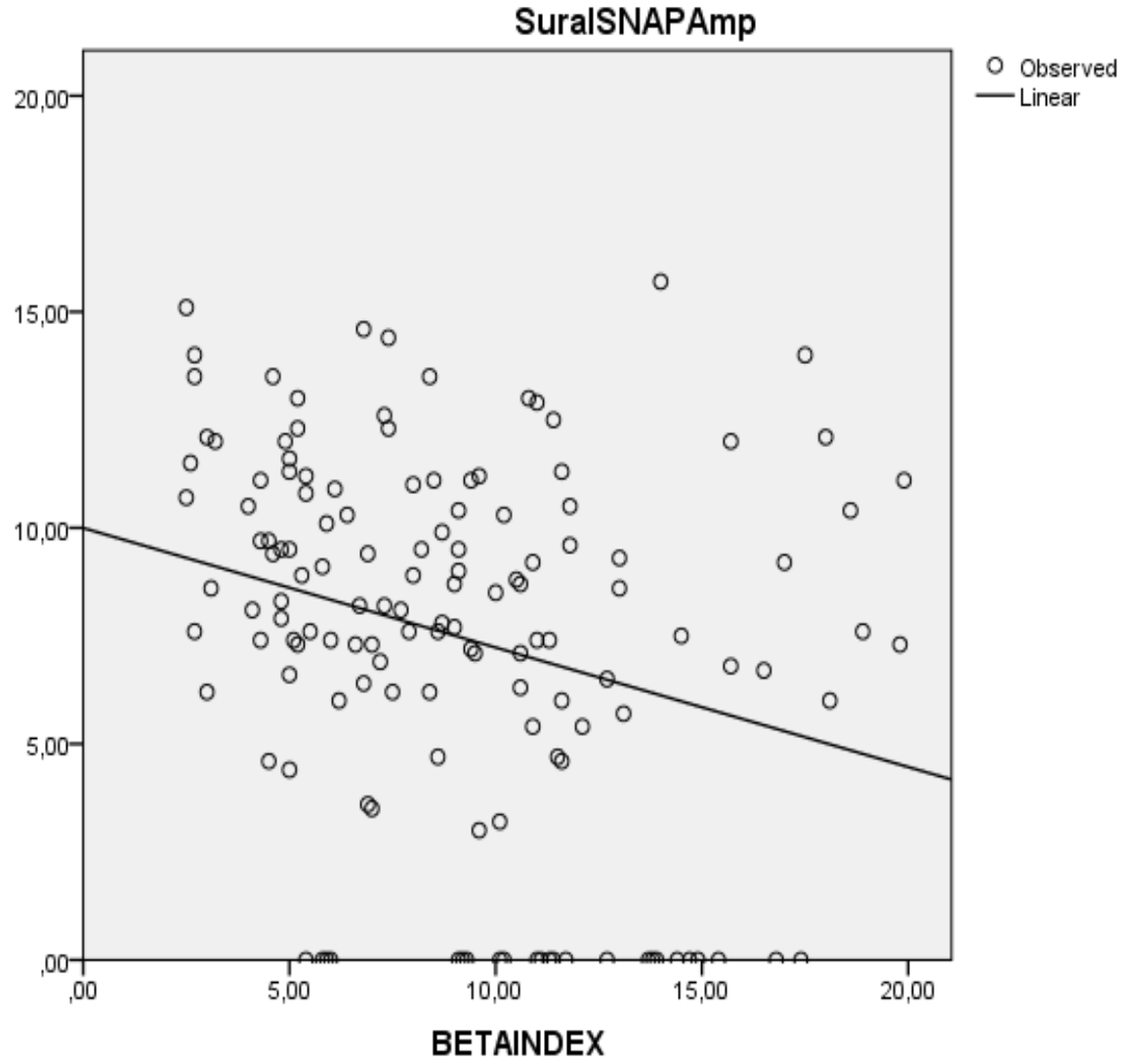


Фиг.38. Корелация между A на SNAP от N. Suralis и BMI

			SuralSNAPAmp	BMI
Spearman's rho	SuralSNAPAmp	Correlation Coefficient	1,000	-,230**
		Sig. (2-tailed)	.	,006
		N	140	140
	BMI	Correlation Coefficient	-,230**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,006	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.19. Корелация между A на SNAP от N. Suralis и BMI



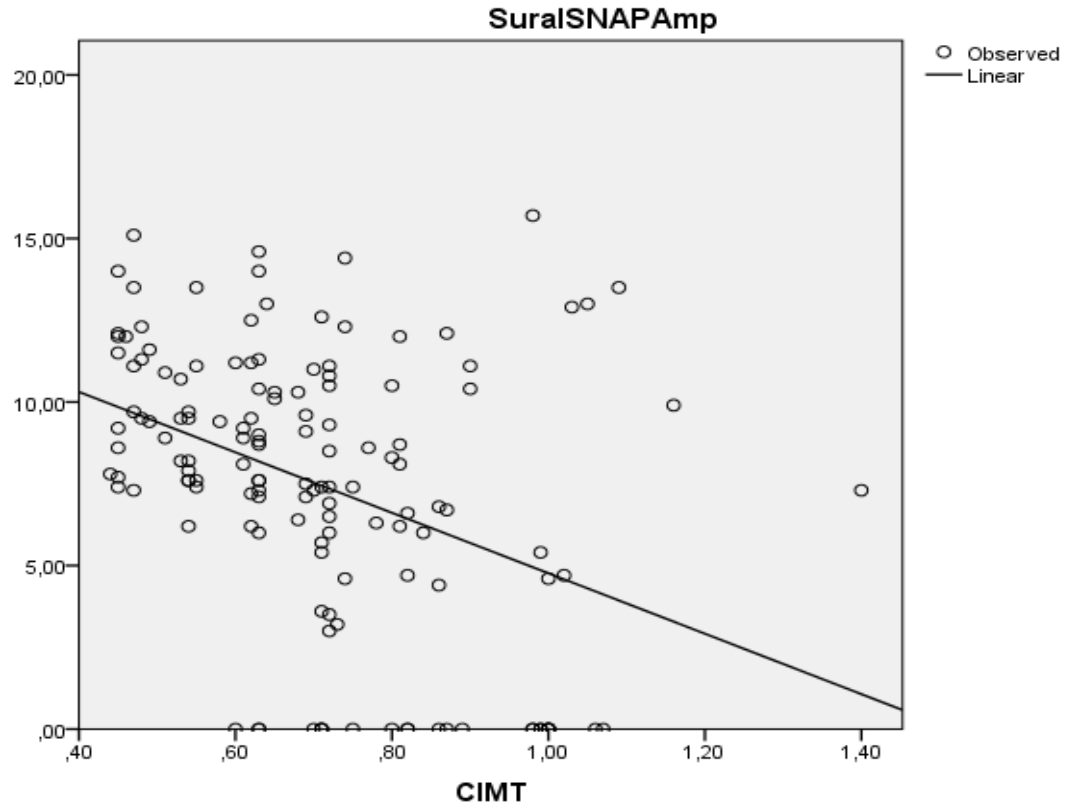
Фиг.39. Корелация между A на SNAP на N. Suralis и бета-индекс

			SuralSNAPAmp	BETAINDEX
Spearman's rho	SuralSNAPAmp	Correlation Coefficient	1,000	-,311**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,311**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.20. Корелация между A на SNAP на N. Suralis и бета-индекс

Не толкова изразена зависимост се отбелязва и при изследването на корелациите между А на суралния SNAP и маркерите за системна съдова увреда – бета-индекс и CIMT. По-изявена положителна корелация се забелязва с CIMT, т.е. увредата на сетивните миелинизирани влакна напредва, заедно с атеросклеротичната трансформация на съдовото русло.



Фиг.40. Корелация между А на SNAP на N. Suralis и CIMT

			SuralSNAPAmp	CIMT
Spearman's rho	SuralSNAPAmp	Correlation Coefficient	1,000	-,411**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,411**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

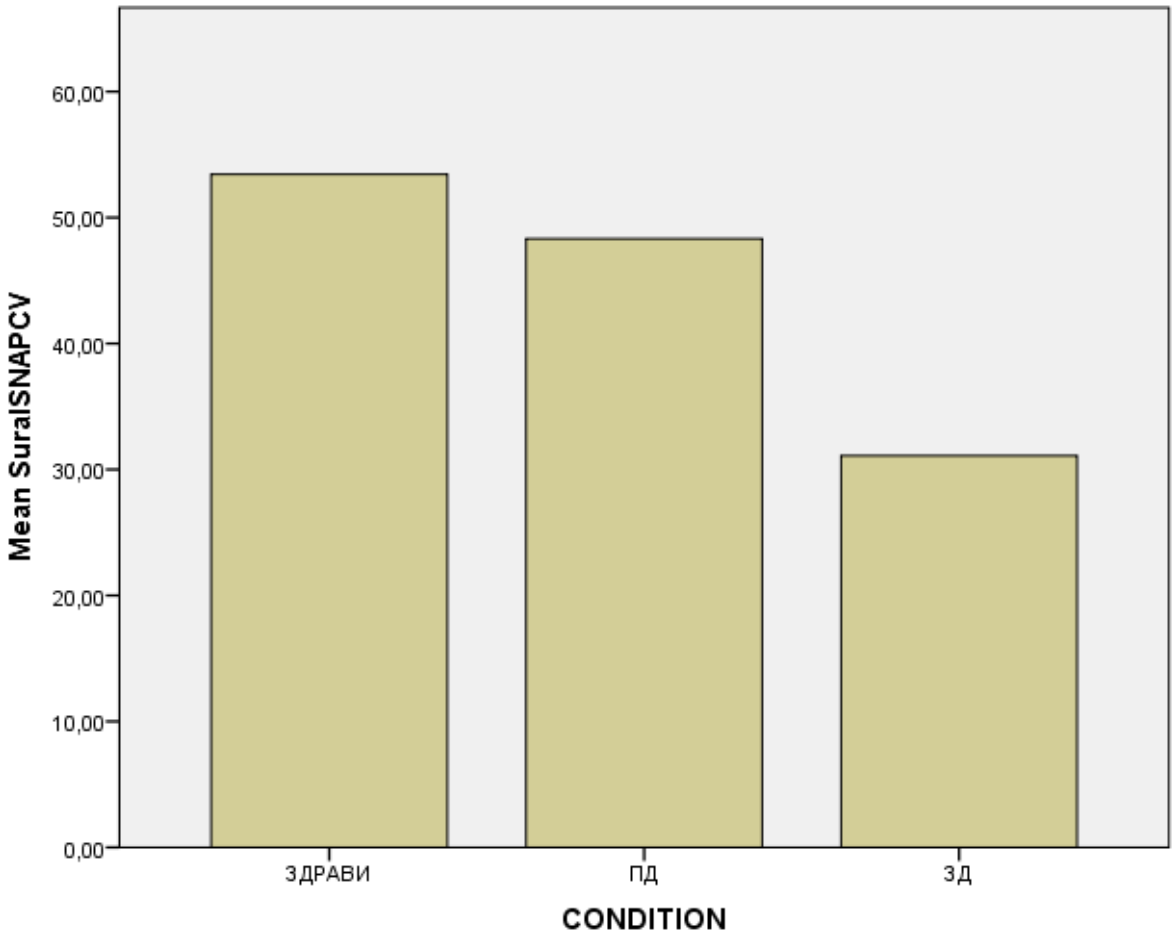
Табл.21. Корелация между А на SNAP на N. Suralis и CIMT

При оценка на показателя CV (скорост на провеждане), при двете групи има значителна разлика: ПД- 48.31, ЗД2- 31.09 м/сек. При здравите контроли средната

стойност е 53.44 м/сек. При част от пациентите, потенциал от суралния нерв не се отведе. При групата пациенти с ПД, сурален SNAP не се отведе при 2 (4%) пациенти, докато при групата болни със ЗД2, суралния SNAP липсваше при 22 (37%) човека. Абнормен сурален SNAP с ниска А, нормална или удължена DL с или без намалена CV се отведе при 5 (10%) човека от групата пациенти с ПД и 7 (12%) човека от групата със ЗД2. Средната стойност на CV на суралния SNAP при пациентите с ПД е 48.3, а при пациентите със ЗД2 е 31.09. Между здравите контроли и пациентите с ПД липсва статистически значима разлика между CV на суралния SNAP ($p>0.05$). Такава е налична между групите пациенти с ПД и ЗД2 и между здравите контроли и пациентите със ЗД2 ($p<0.05$).

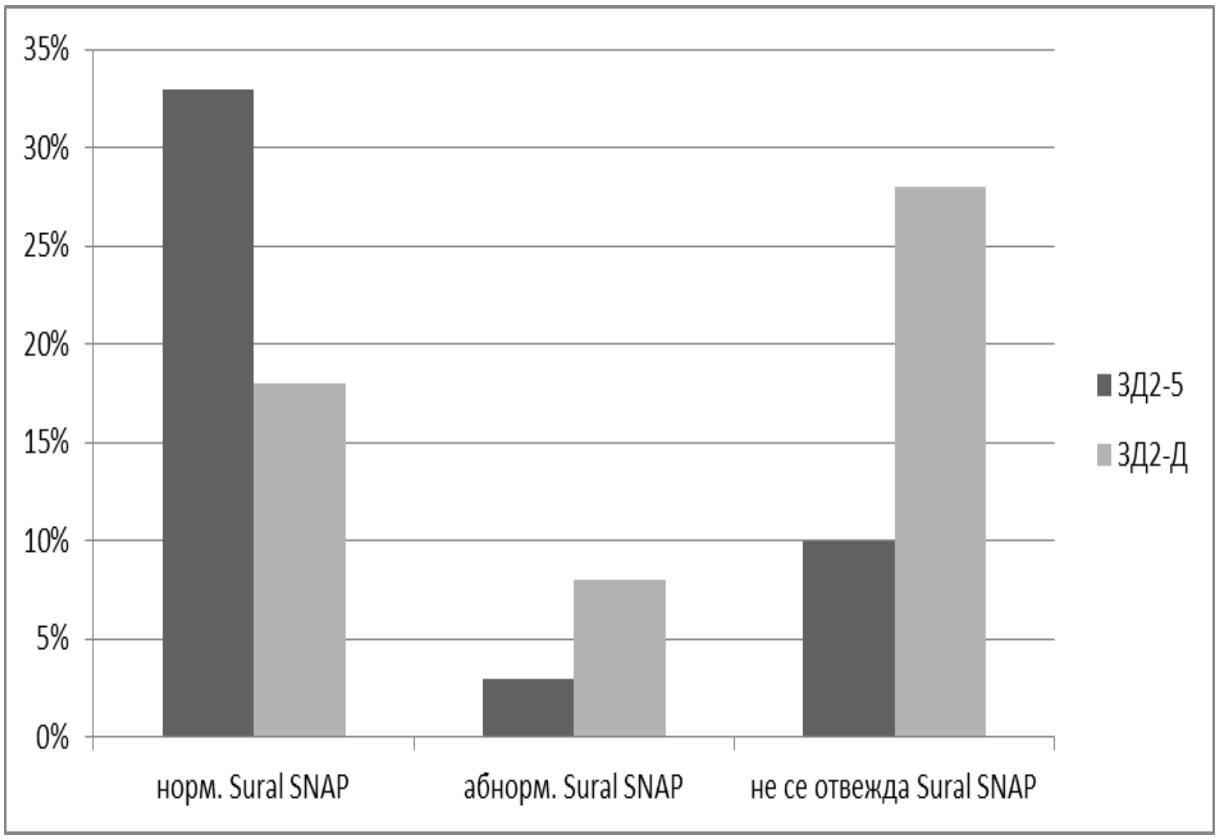
Гликемичен статус	CV на SNAP от N. Suralis	p
Здрави контроли	53.44 SD±3.141	p<0.05-ЗД2 p >0.05 ПД
ПД	48.31 SD±11.063	p<0.05 ЗД2 p>0.05 -здрави
ЗД2	31.09 SD± 24.47	p<0.05-ПД и здрави

Табл.22. Сравнителен анализ на CV на SNAP на N. Suralis, според гликемичния статус



Фиг.41. Сравнителен анализ на CV на SNAP на N. Suralis, според гликемичния статус

При двете изследвани групи – ПД и ЗД2, има съществена разлика в изследвания маркер на полиневритна увреда. Забелязва се че в групата болни с ПД, преобладаващата част (86%) от пациентите са без отклонения в характеристиките на сетивния потенциал. При пациентите със ЗД2, при около половината болни (51%), сетивният отговор е относително съхранен, въпреки големият относителен дял пациенти, при които потенциалът въобще не се отвежда (37%). Този резултат може да се обясни с факта, че групата диабетни пациенти е значително по-хетерогенна в сравнение с групата с ПД. Групата диабетно болни включва немалък дял пациенти с новооткрит ЗД и ЗД с до 5-годишна давност, които са със значително по-съхранени електроневрографски показатели в сравнение с болните с дългогодишен ЗД2.



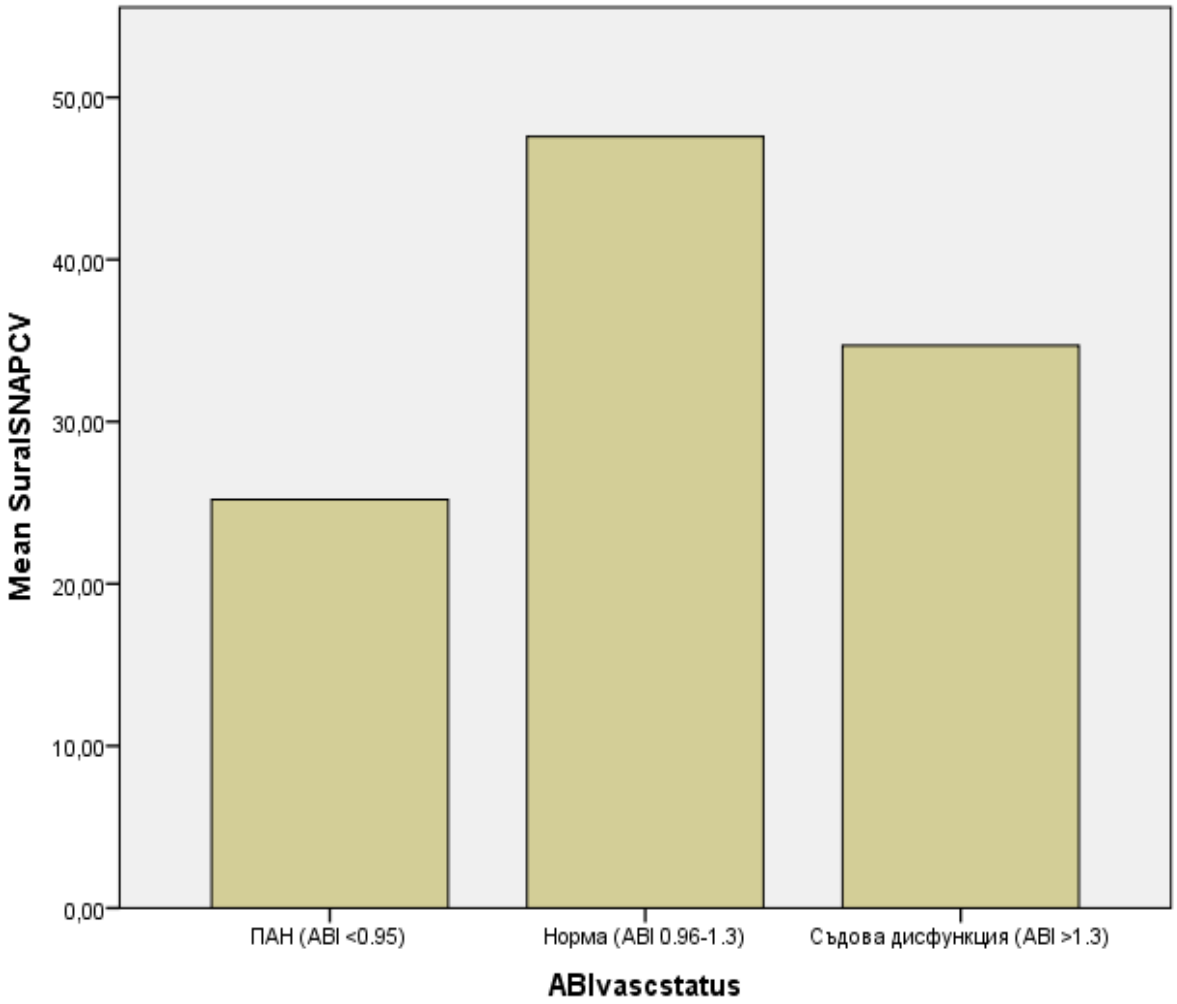
Фиг.42. Относителен дял на пациентите с нормален, абнормен и неотвеждащ се SNAP на N. Suralis

При със ЗД2 с до 5-годишна давност от поставяне на диагнозата се вижда по-голям относителен дял на нормални сетивни потенциали, за сметка на по-ниски относителни дялове на пациентите с абнормални и липсващи сурални SNAP.

ABI –скала	n	CV на SNAP от N. Suralis	p
ПАН (ABI < 0.95)	14	25.19 SD±26.29	p<0.05-нормален съдов статус p>0.05-съдова дисфункция

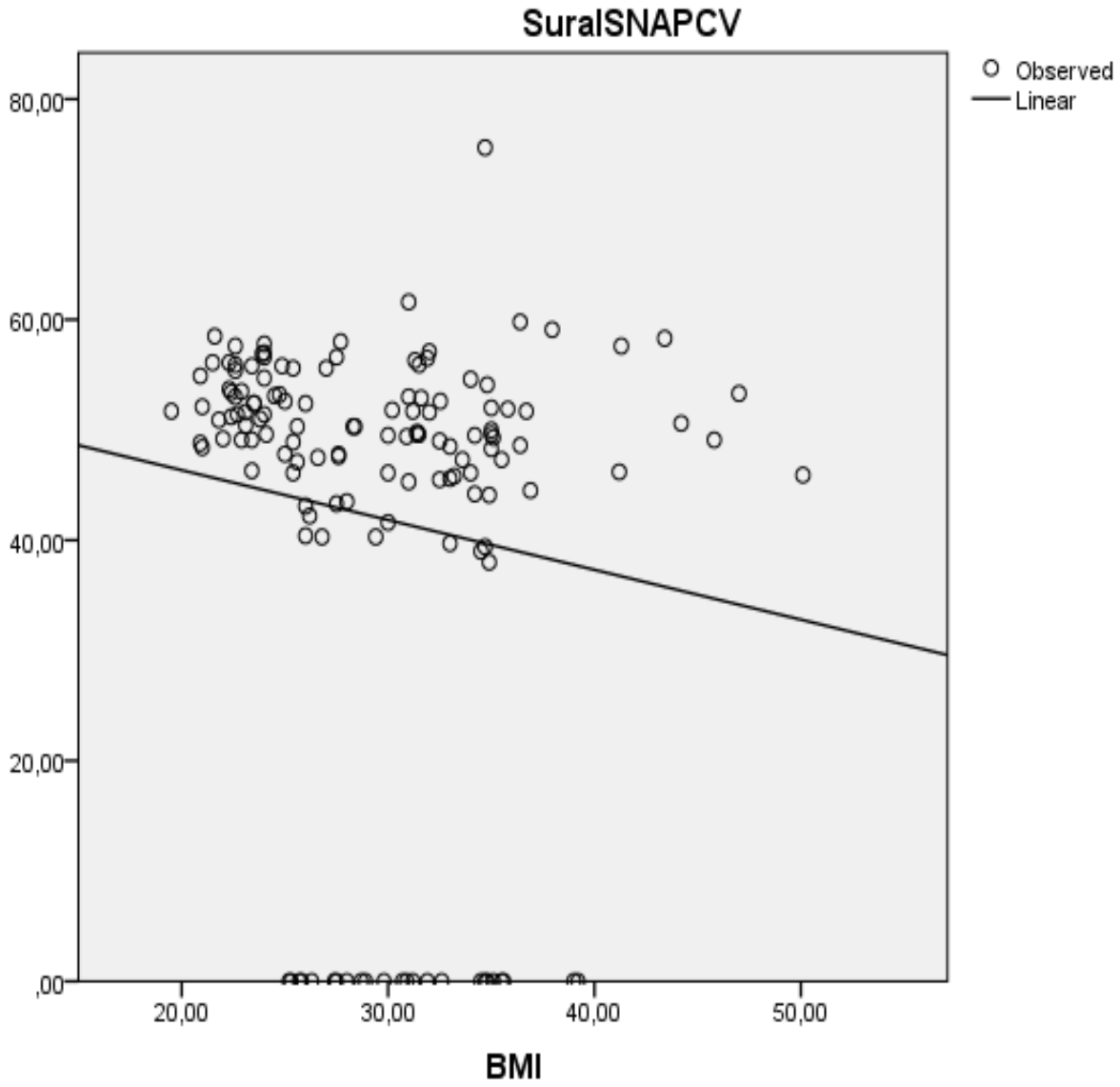
Норма (ABI 0.95-1.3)	90	47.58 SD±13.64	p<0.05 – съдова дисфункция и ПАН
Съдова дисфункция (ABI > 1.3)	36	34.69 SD±24.16	p>0.05-ПАН p<0.05-нормален съдов статус

Табл.23. Сравнителен анализ на CV на SNAP на N. Suralis според съдовия статус



Фиг.43. Сравнителен анализ на CV на SNAP на N. Suralis според съдовия статус

Изследването на зависимостта между средните стойности на CV и степента на затлъстяване, определена чрез BMI показват лека положителна корелация.

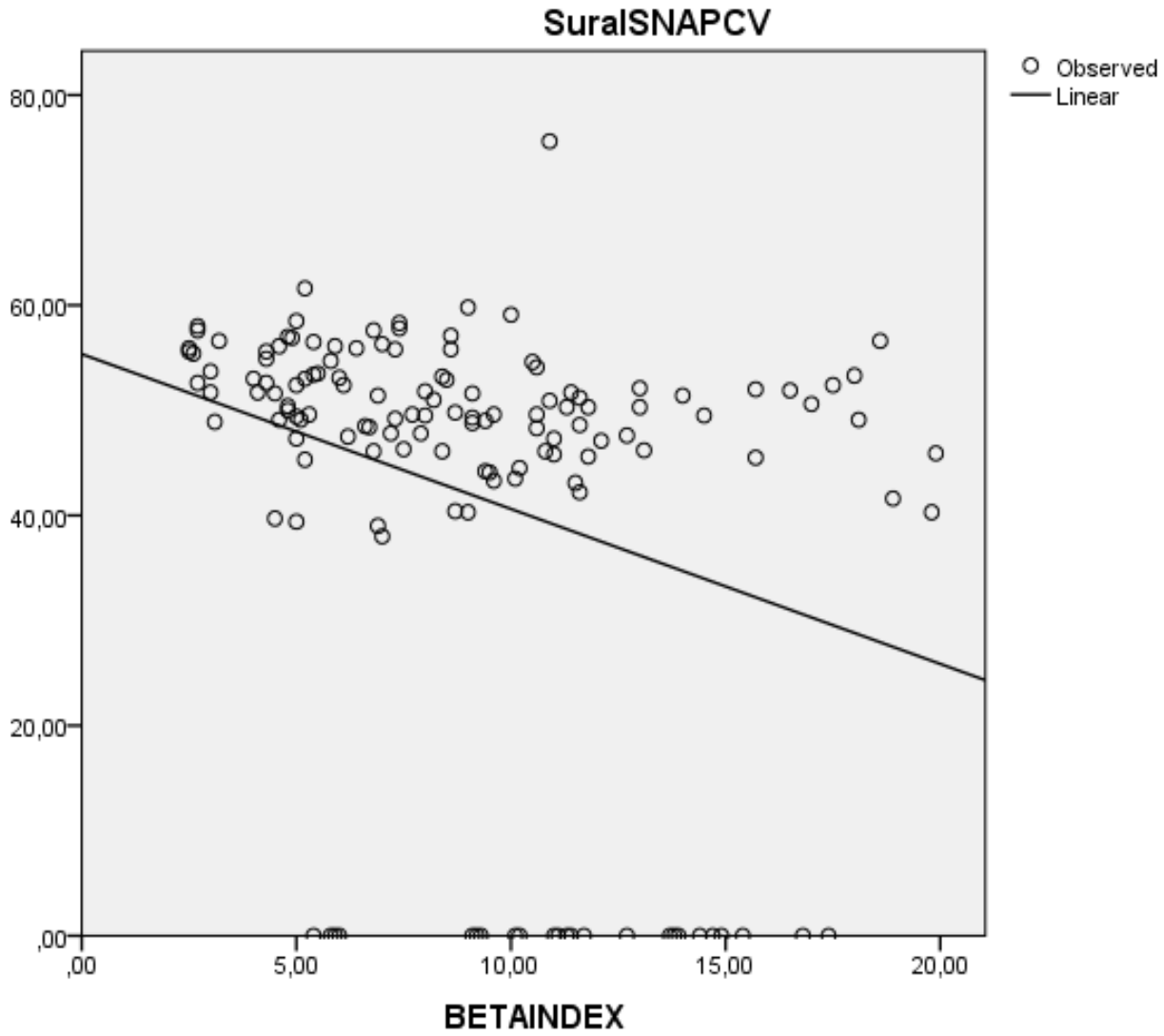


Фиг.44. Корелация между CV на SNAP на N. Suralis и BMI

			SuralSNAPCV	BMI
Spearman's rho	SuralSNAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,256**
		Sig. (2-tailed)	.	,002
		N	140	140
	BMI	Correlation Coefficient	-,256**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,002	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.24.Корелация между CV на SNAP на N. Suralis и BMI



Фиг.45. Корелация между CV на SNAP на N. Suralis и бета-индекс

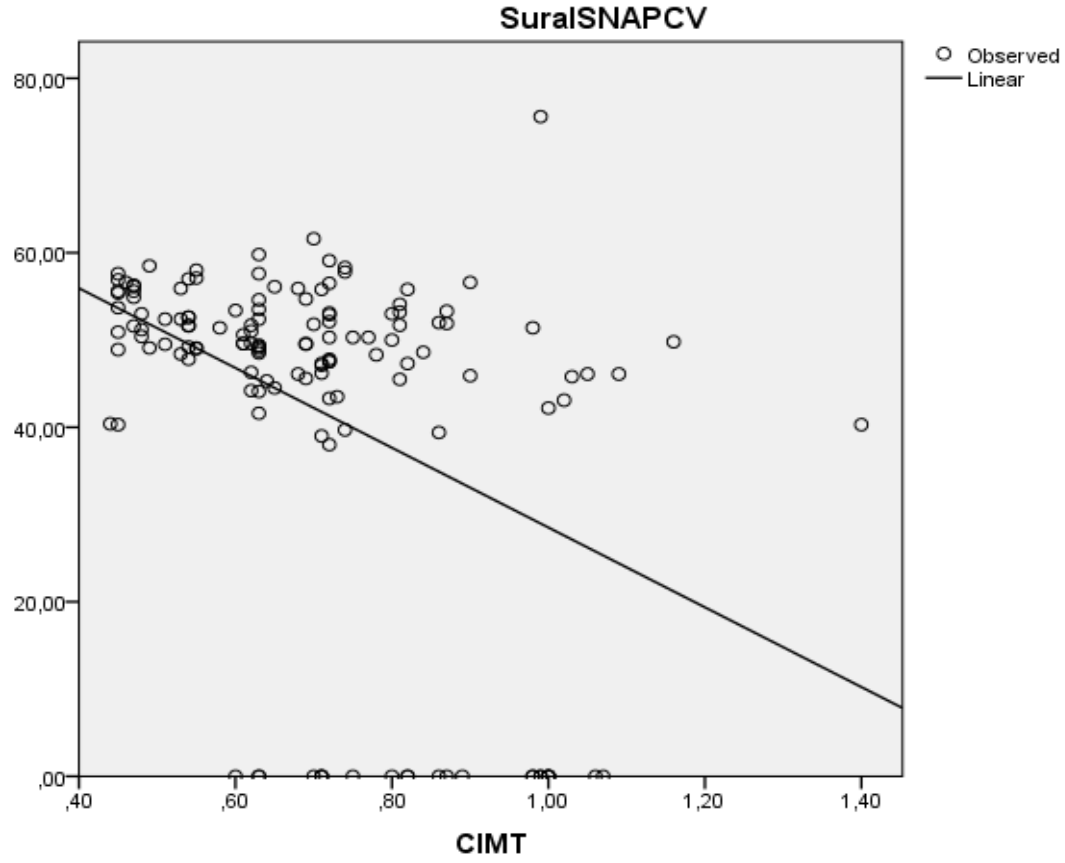
			SuralSNAPCV	BETAINDEX
Spearman's rho	SuralSNAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,424**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,424**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.25. Корелация между CV на SNAP на N. Suralis и бета-индекс

Изследването на зависимостта между CV на суралния SNAP и маркерите за системна съдова увреда – бета-индекс и CIMT, показват отрицателна корелация. По-

изразена зависимост се налюдава между CV и бета-индекса, което подсказва, че функционалната и морфологична интактност на миелиновата обвивка на аксона е чувствителна дори към лека съдова увреда.



Фиг.46. Корелация между CV на SNAP на N. Suralis и CIMT

			SuralSNAPCV	CIMT
Spearman's rho	SuralSNAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,419**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,419**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.26. Корелация между CV на SNAP на N. Suralis и CIMT

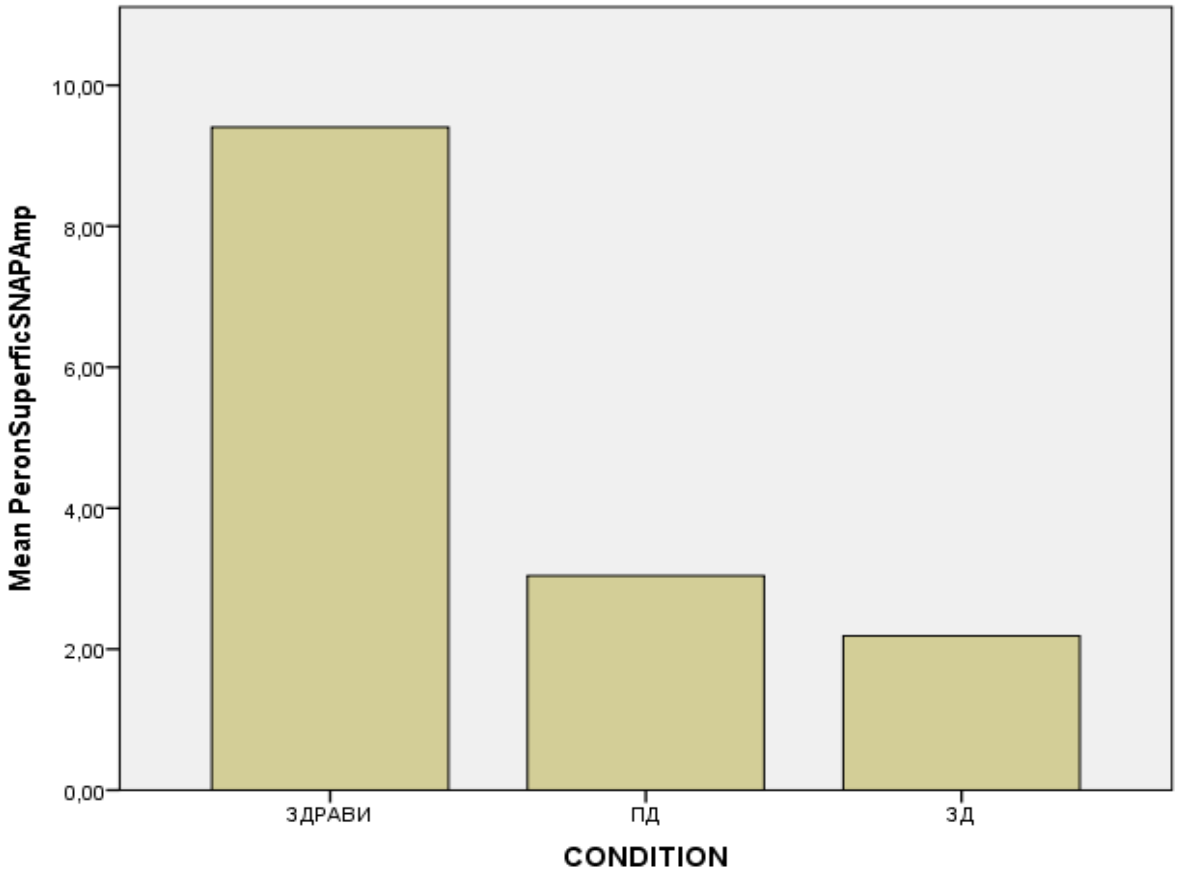
SNAP от N. Peroneus Superficialis

При изследване на двете групи пациенти, се откриха средни стойности на А при пациенти с ПД- 3.04, а при пациенти със ЗД2 – 2.18. При здрави контроли средните стойности на А е 9.40. Наблюдава се тенденция за понижаване на А на маркера с влошаването на гликемичния статус. За разлика от наблюдаваните средни стойности на А на суралния SNAP, при А на сетивните потенциали на N. Peroneus Superficialis, още при болните с ПД, средната стойност е под приетата долна граница на нормата (6μV), т.е. този нерв се уврежда и при по-леки нарушения на гликемичния статус. Обратно на А на суралния SNAP, тук се установява статистически значима разлика между средните стойности на А на маркера при ПД и здрави контроли ($p<0.05$). При ЗД2, в сравнение с ПД и здравите контроли А не е със статистически значима разлика ($p>0.05$).

Гликемичен статус	А на SNAP от N. Peroneus superficialis	p
Здрави контроли	9.40 SD±2.556	p<0.05-ЗД2 и ПД
ПД	3.04 SD±3.353	p<0.05 здрави p>0.05 –ЗД2
ЗД2	2.18 SD± 3.775	p<0.05-здрави p>0.05-ПД

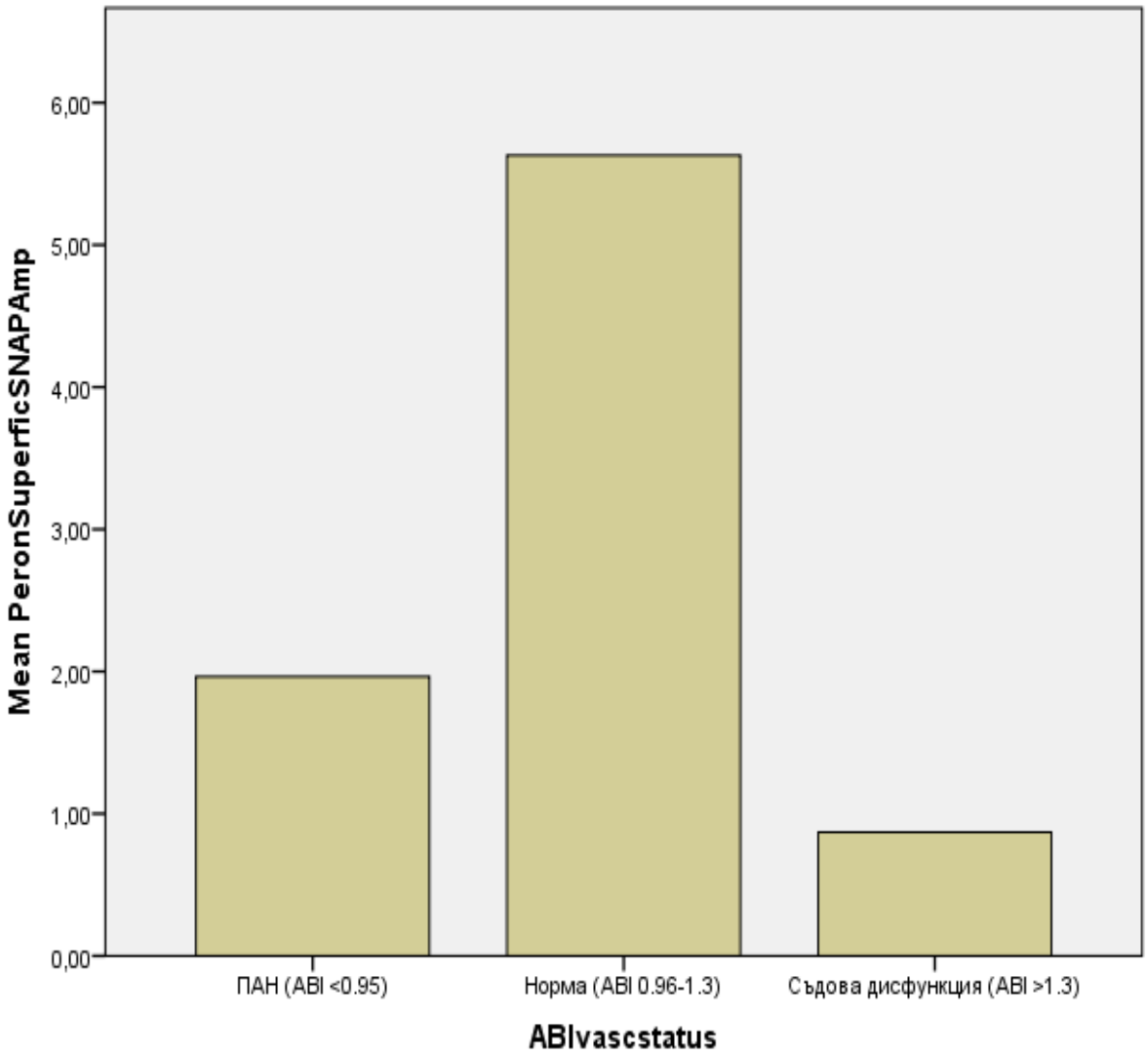
Табл.27. Сравнителен анализ на А на SNAP от N. Peroneus superficialis, според гликемичния статус

Фиг.47. Сравнителен анализ на А на SNAP от N. Peroneus superficialis, според гликемичния статус



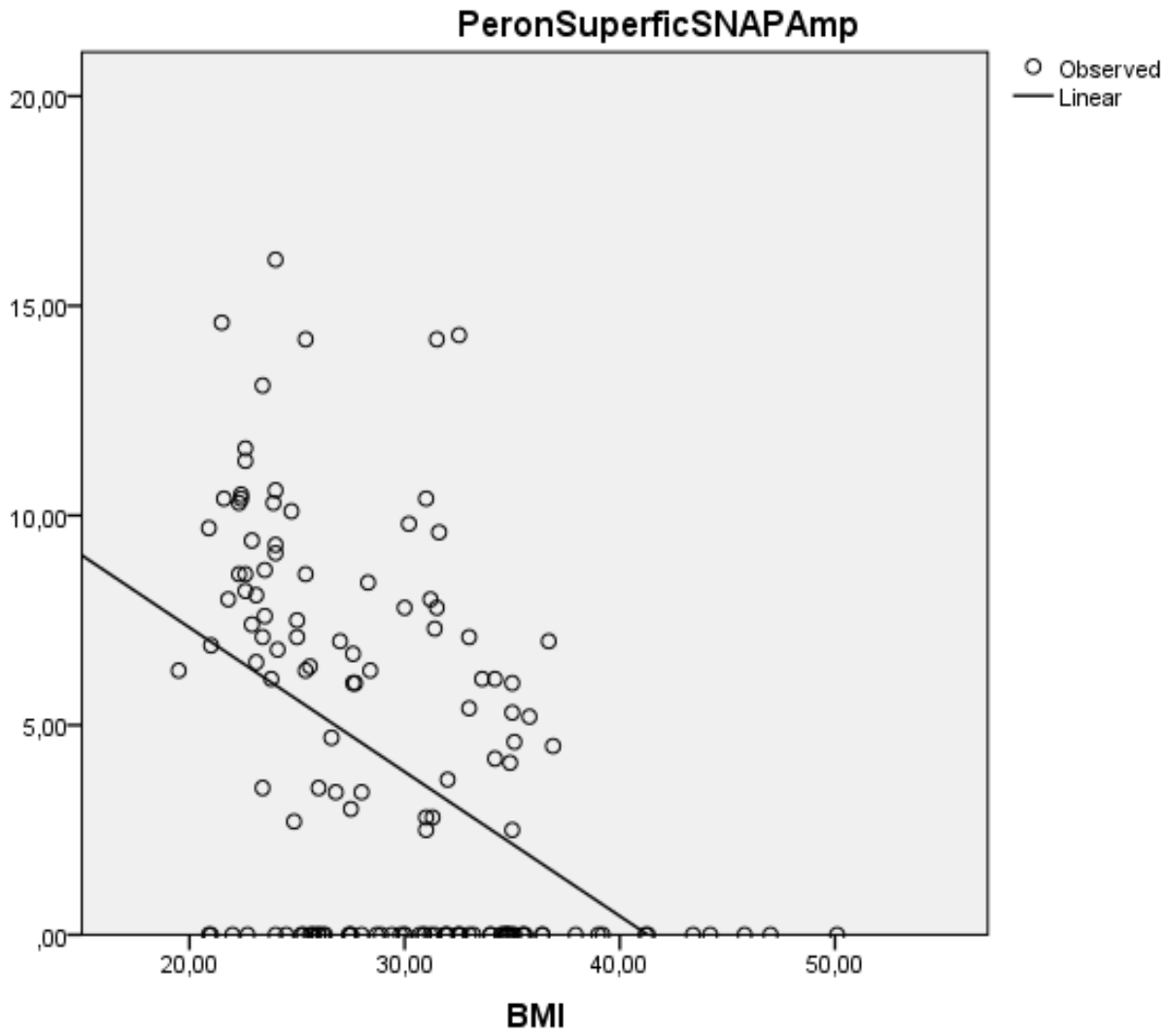
ABI –скала	А на SNAP от N. Peron. Superf.	p
ПАН (ABI < 0.95)	1.96 SD±3.503	p<0.05 – нормален съдов статус p>0.05-съдова дисфункция
Норма (ABI 0.95-1.3)	5.63 SD±4.450	p<0.05 – съдова дисфункция и ПАН
Съдова дисфункция (ABI > 1.3)	0.86 SD±1.921	p<0.05 – нормален съдов статус p>0.05- съдова дисфункция

Табл.28. Сравнителен анализ на А на SNAP от N. Peron. Superf според съдовия статус



Фиг.48. Сравнителен анализ на А на SNAP от N. Peron. Superf според съдовия статус

Сравняването на А на сетивния потенциал от N. Peroneus superficialis, показва тенденция към намаляване на амплитудата при съдова увреда. Намалената трофика, причинена от резки колебания в дебита на кръвоносните съдове от артериалното русло, вследствие съдовата дисфункция се оказва важен фактор по отношението на структурната цялост на аксоните.

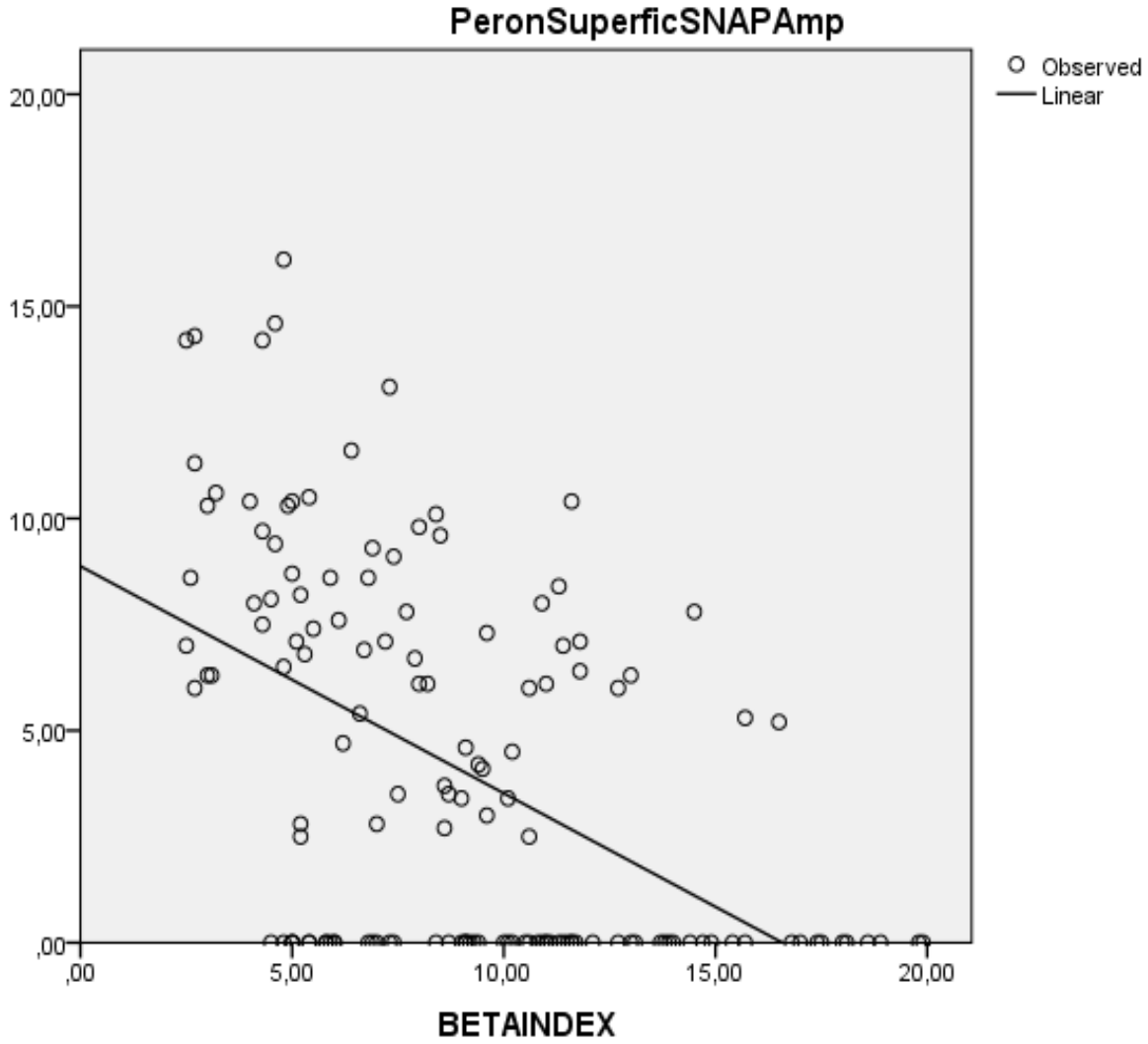


Фиг.49. Корелация между A на SNAP на N. Peroneus Superfic и BMI

			PeronSuperficSNAPAmp	BMI
Spearman's rho	PeronSuperficSNAPAmp	Correlation Coefficient	1,000	-,498**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BMI	Correlation Coefficient	-,498**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.29. Корелация между A на SNAP на N. Peroneus Superfic и BMI



Фиг.48. Корелация между А на SNAP на N. Peroneus Superfic и бета-индекс

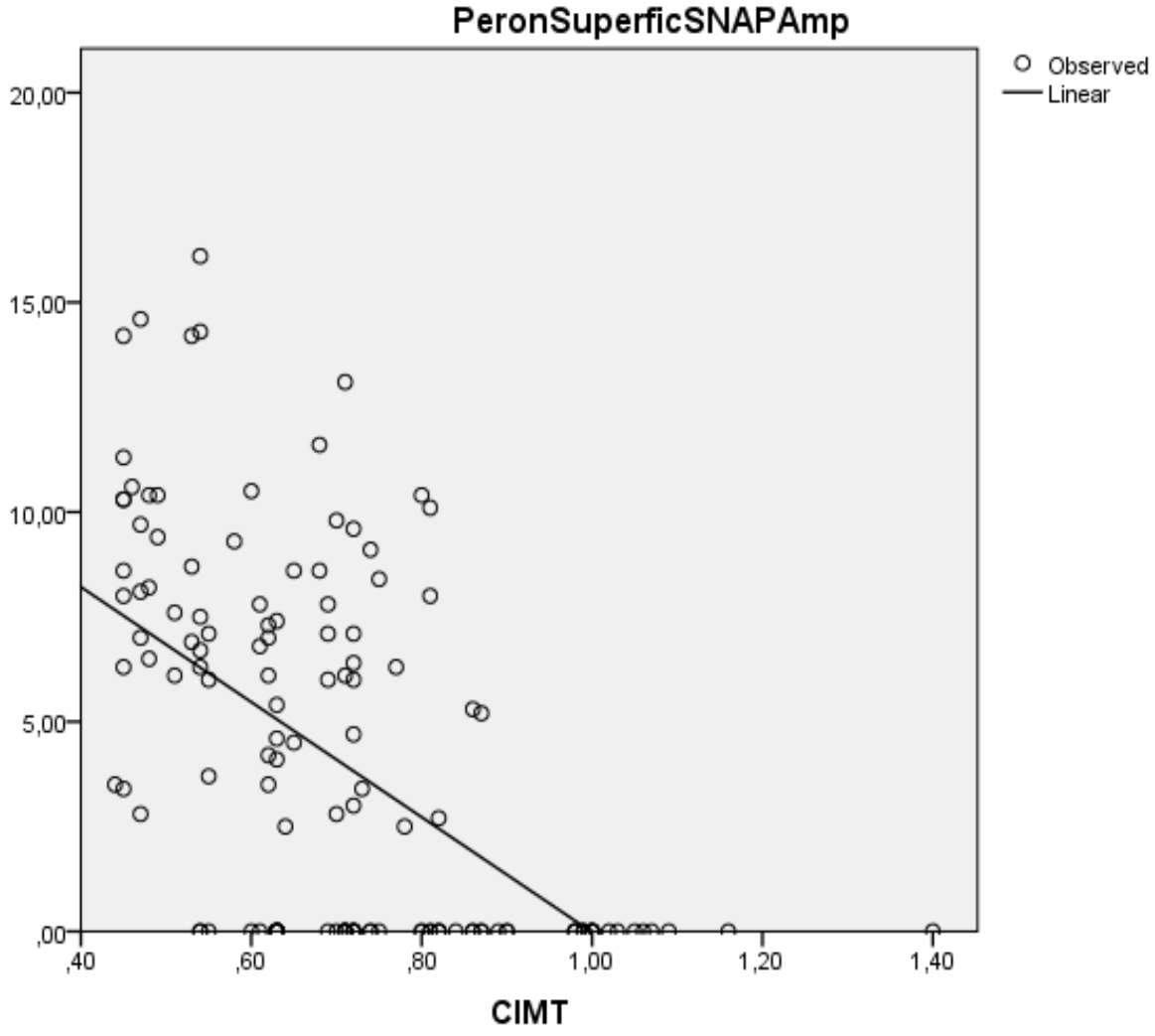
			PeronSuperficSNAPAmp	BETAINDEX
Spearman's rho	PeronSuperficSNAPAmp	Correlation Coefficient	1,000	-,527**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,527**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.30. Корелация между А на SNAP на N. Peroneus Superfic и бета-индекс

А на повърхностния перонеален SNAP показва отрицателна корелация с двата маркера на системна съдова увреда – бета-индекс (rho= -0.527) и CIMT (rho= -597).

Корелационните индекси, изчислени при този нерв, показват по-силна корелация спрямо А на суралния SNAP. По-силна е отрицателната корелация с CIMT. За изследванете пациенти се идвежда, тезата че повърхностния перонеален нерв е чувствителен не само спрямо метаболитни и но спрямо съдово-индуцирани увреждащи нокси.



Фиг.49. Корелация между А на SNAP на N. Peroneus Superfic и CIMT

			PeronSuperficSNAPAmp	CIMT
Spearman's rho	PeronSuperficSNAPAmp	Correlation Coefficient	1,000	-,597**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,597**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.31. Корелация между A на SNAP на N. Peroneus Superfic и CIMT

Средните стойности на CV по повърхностния перонеален нерв, показва тенденция към понижаване с прогресията на гликемичния статус. По отношение на изследваните групи пациенти, средните стойности на CV са както следва: ПД – 22.7 м/сек., ЗД2 – 16.8 м/сек. При здравите контроли средните стойности на маркера са 49.9 м/сек. Както и при маркера А, така и при CV, повърхностния перонеален нерв показва липса на статистически значима разлика ($p>0.05$) между средните стойности между здравите контроли и пациентите с ПД и съществуваща такава между ЗД2 от една страна и ПД/здрави контроли от друга ($p<0.05$).

ABI	n	CV на SNAP от N. Peroneus Superfic	p
ПАН (ABI < 0.95)	14	13.6 SD±22.47	p<0.05 –нормален съдов статус p>0.05 – съдова дисфункция
Норма (ABI 0.95-1.3)	90	35.22 SD±23.30	p<0.05 – съдова дисфункция и ПАН
Съдова дисфункция (ABI > 1.3)	36	27.19 SD±16.37	p<0.05-нормален съдов статус p>0.05- ПАН

Табл.32. Сравнителен анализ на CV на SNAP на N. Peroneus Superfic, според съдовия статус

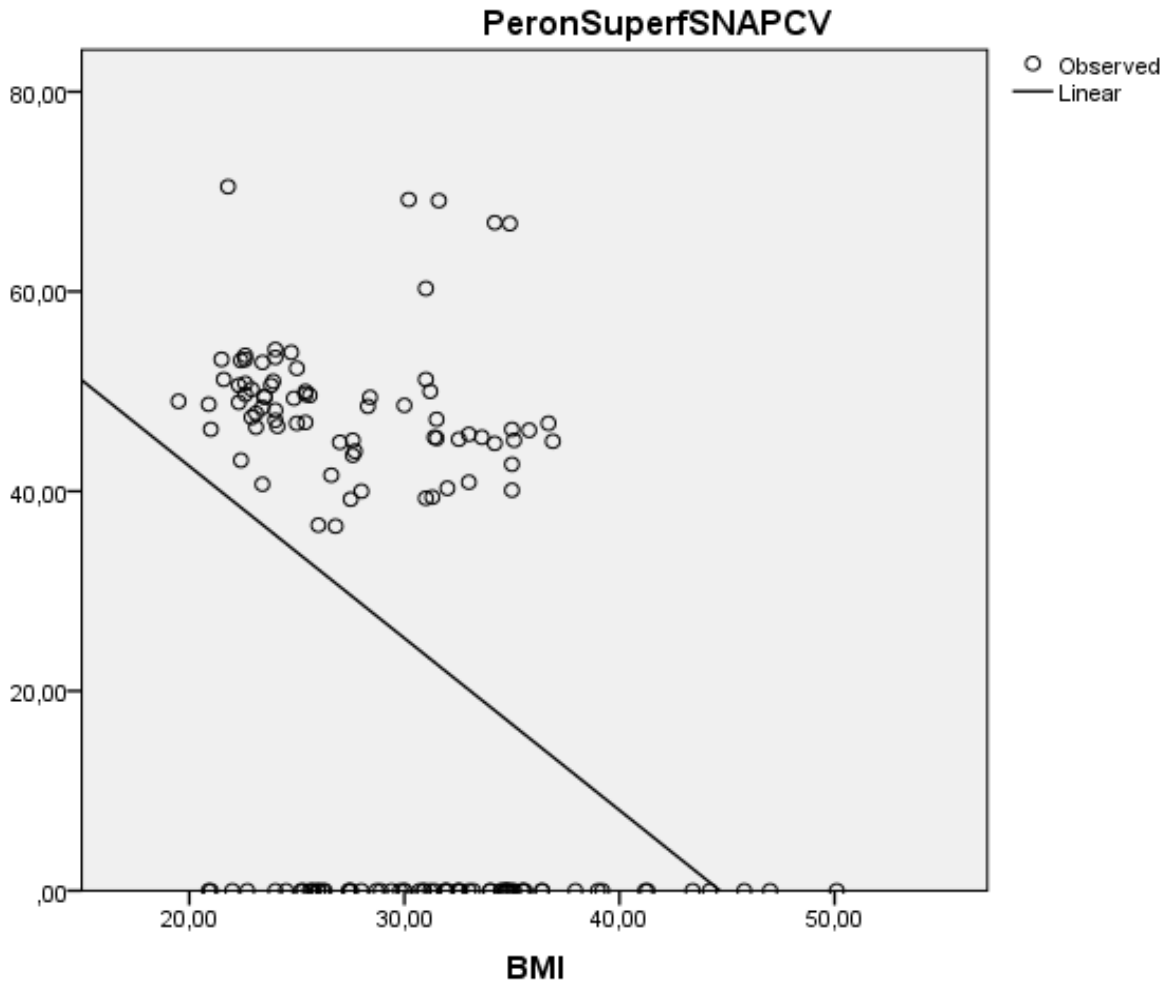
Липса на статистически значима разлика има между средните стойности на CV на SNAP между здравите контроли и пациентите със смутена съдова функция или ПАН, но не и между двете групи с различен вид съдова патология. Изследването на

зависимостта между CV на SNAP от N. Peroneus supeficialis, показва отрицателна корелация (rho= -0.466).

			PeronSuperfSNAPCV	BMI
Spearman's rho	PeronSuperfSNAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,466**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BMI	Correlation Coefficient	-,466**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

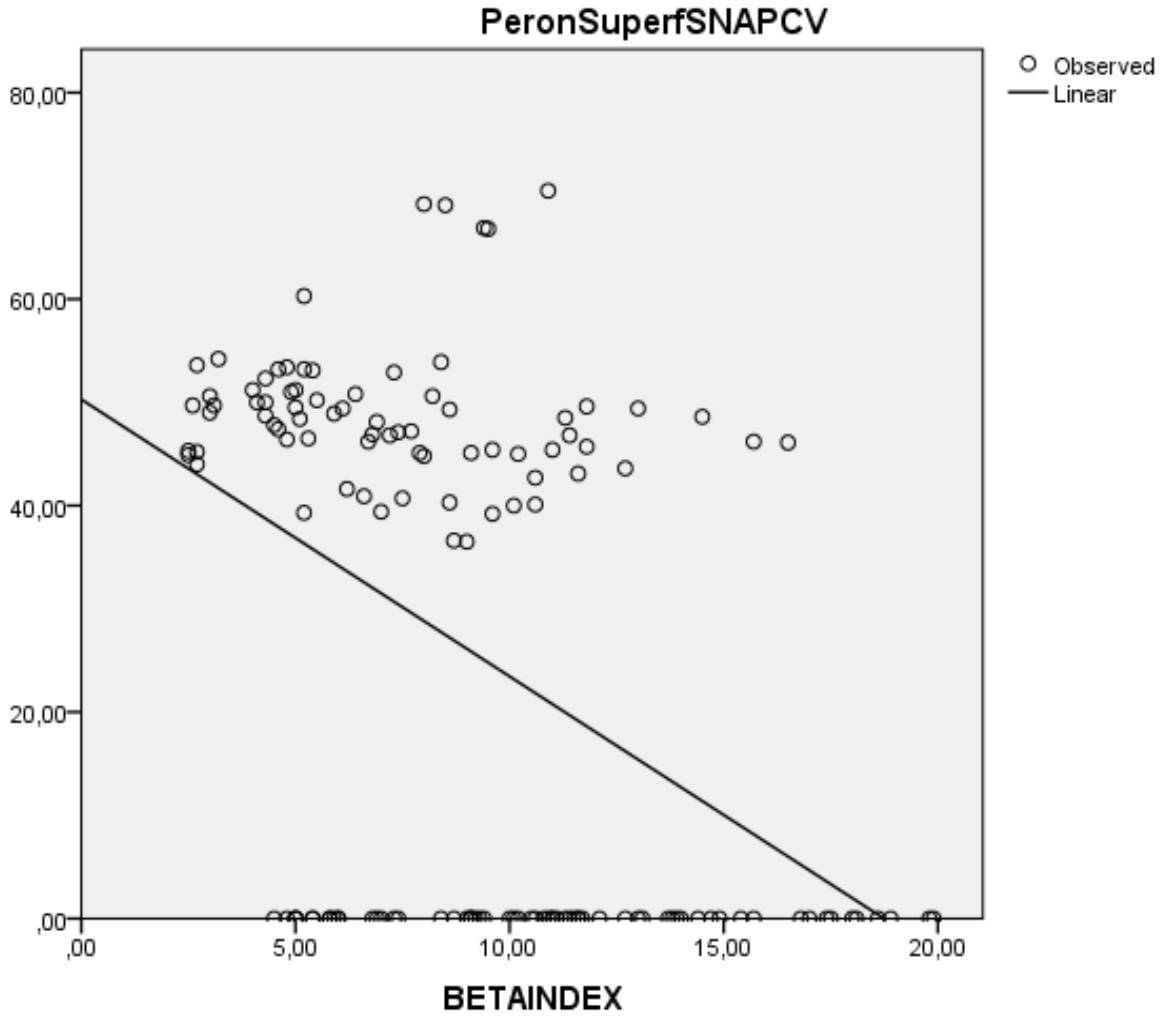
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.33. Корелация между CV на SNAP на N. Peroneus Superficialis и BMI



Фиг.50. Корелация между CV на SNAP на N. Peroneus Superficialis и BMI

Изследването на зависимостите между CV от SNAP от N. Peroneus supeficialis, с маркерите за системна съдова увреда – бета-индекс (rho= -0.482) и CIMT (rho= -0,544), показват отрицателни корелации.



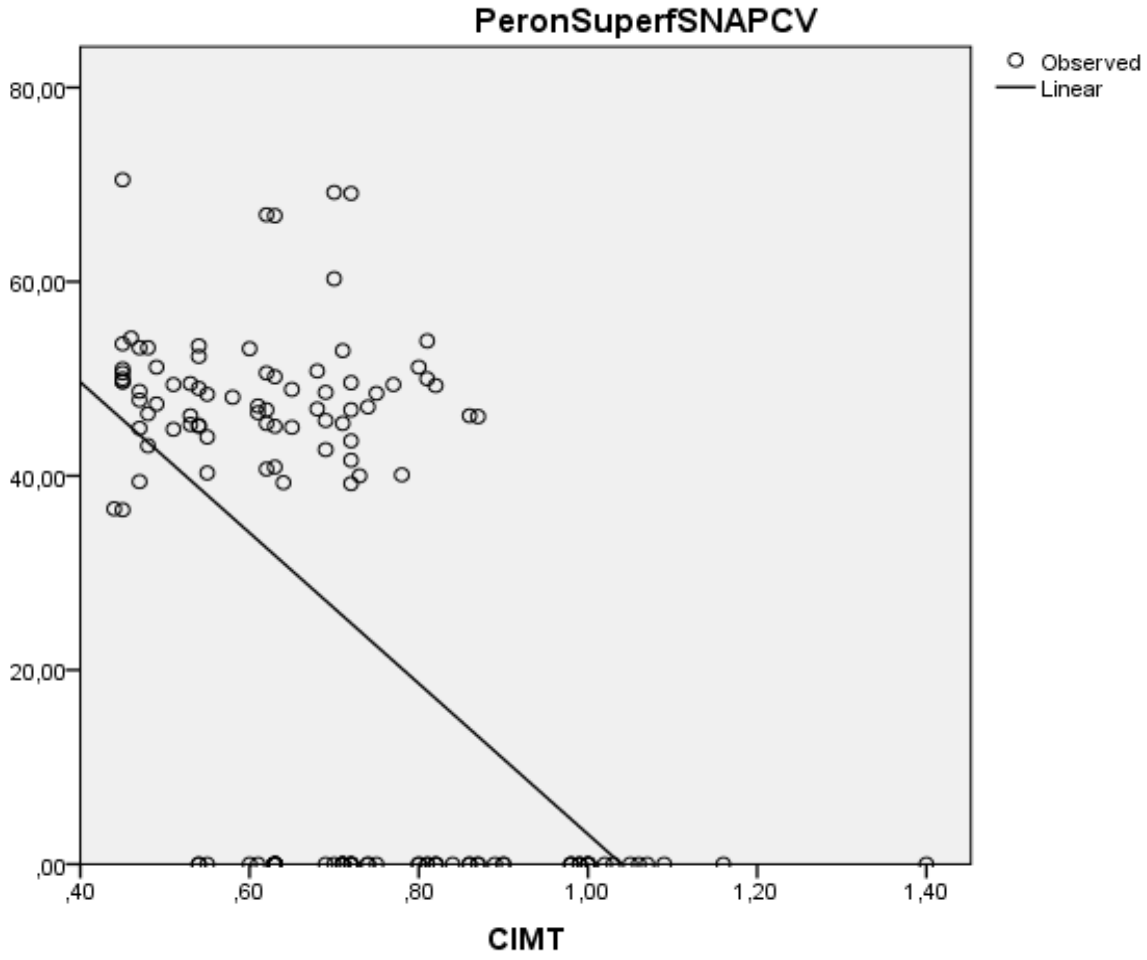
Фиг.51. Корелация между CV на N. Peroneus Superfic и бета-индекс

			PeronSuperfSNAPCV	BETAINDEX
Spearman's rho	PeronSuperfSNAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,482**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,482**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.34. Корелация между CV на N. Peroneus Superfic и бета-индекс

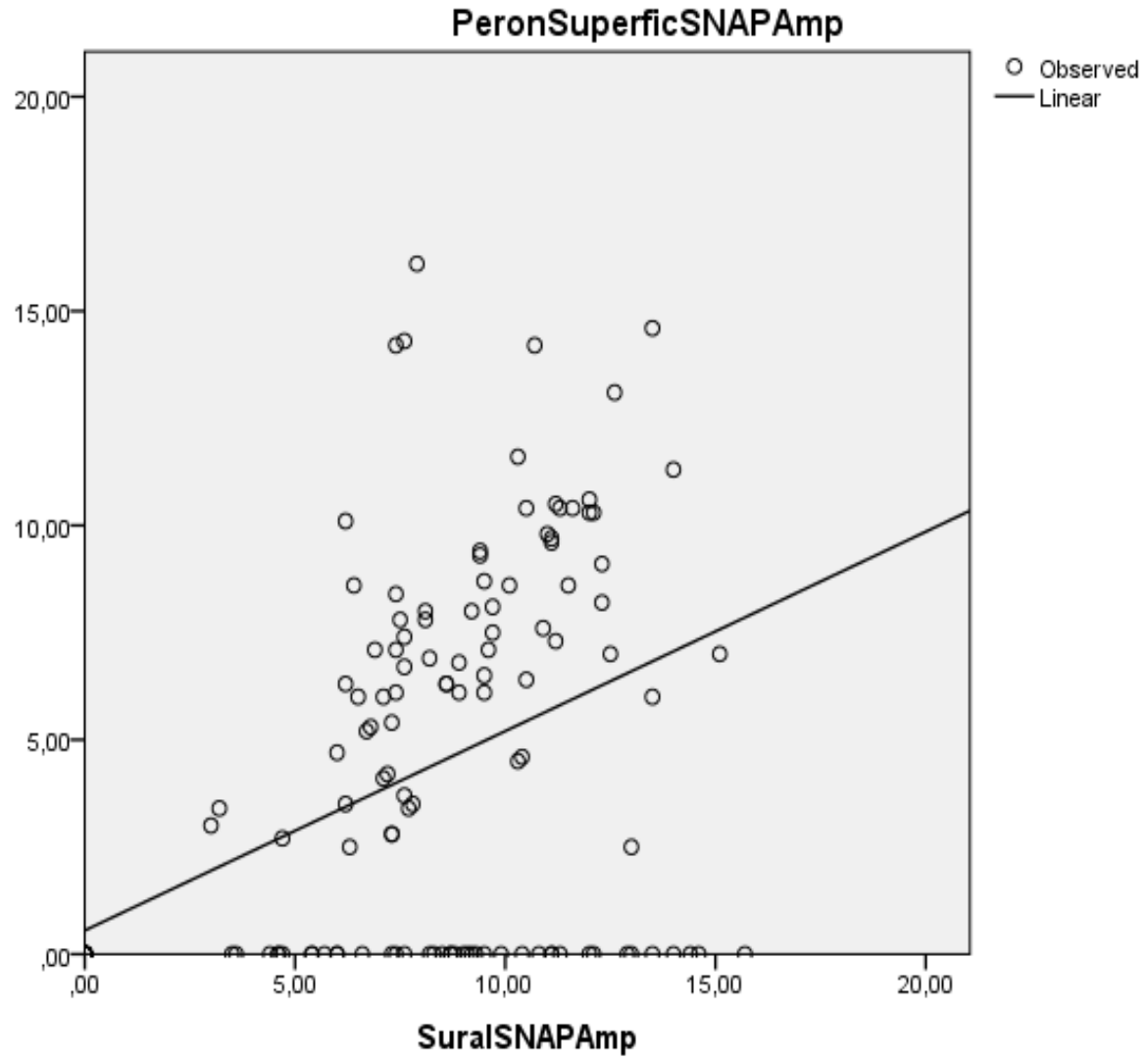
Фиг.52. Корелация между CV на SNAP на N. Peroneus superfic и CIMT



			PeronSuperfSNAPCV	CIMT
Spearman's rho	PeronSuperfSNAPCV	Correlation Coefficient	1,000	-,544**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,544**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.35. Корелация между CV на SNAP на N. Peroneus superfic и CIMT



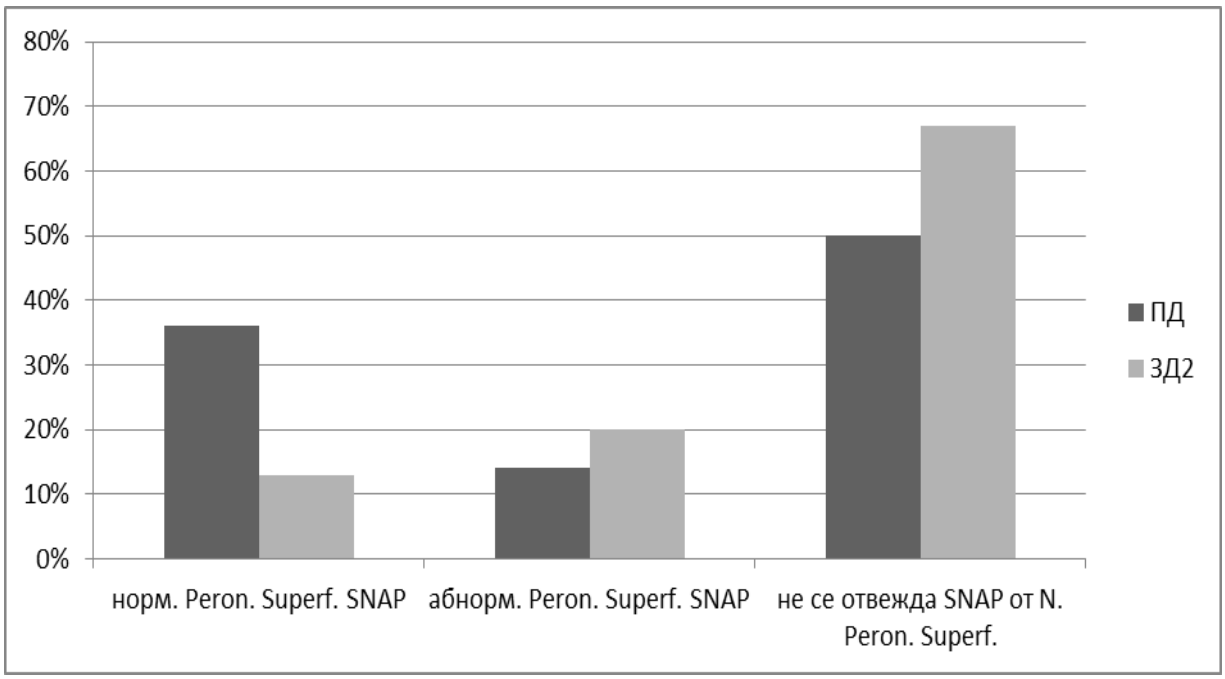
Фиг.53. Корелация между A на SNAP на N. Suralis и N. Peroneus Superficialis

			PeronSuperficSNAPAmp	SuralSNAPAmp
Spearman's rho	PeronSuperficSNAPAmp	Correlation Coefficient	1,000	,435**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	SuralSNAPAmp	Correlation Coefficient	,435**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.36. Корелация между A на SNAP на N. Suralis и N. Peroneus Superficialis

Изследването на зависимост между А на двата изследвани сетивни нерва показва положителна корелация (rho=0.435), което показва, че макар и в различна степен, и двата периферни нерва показват тенденция към увреждане при изследвания контингент.

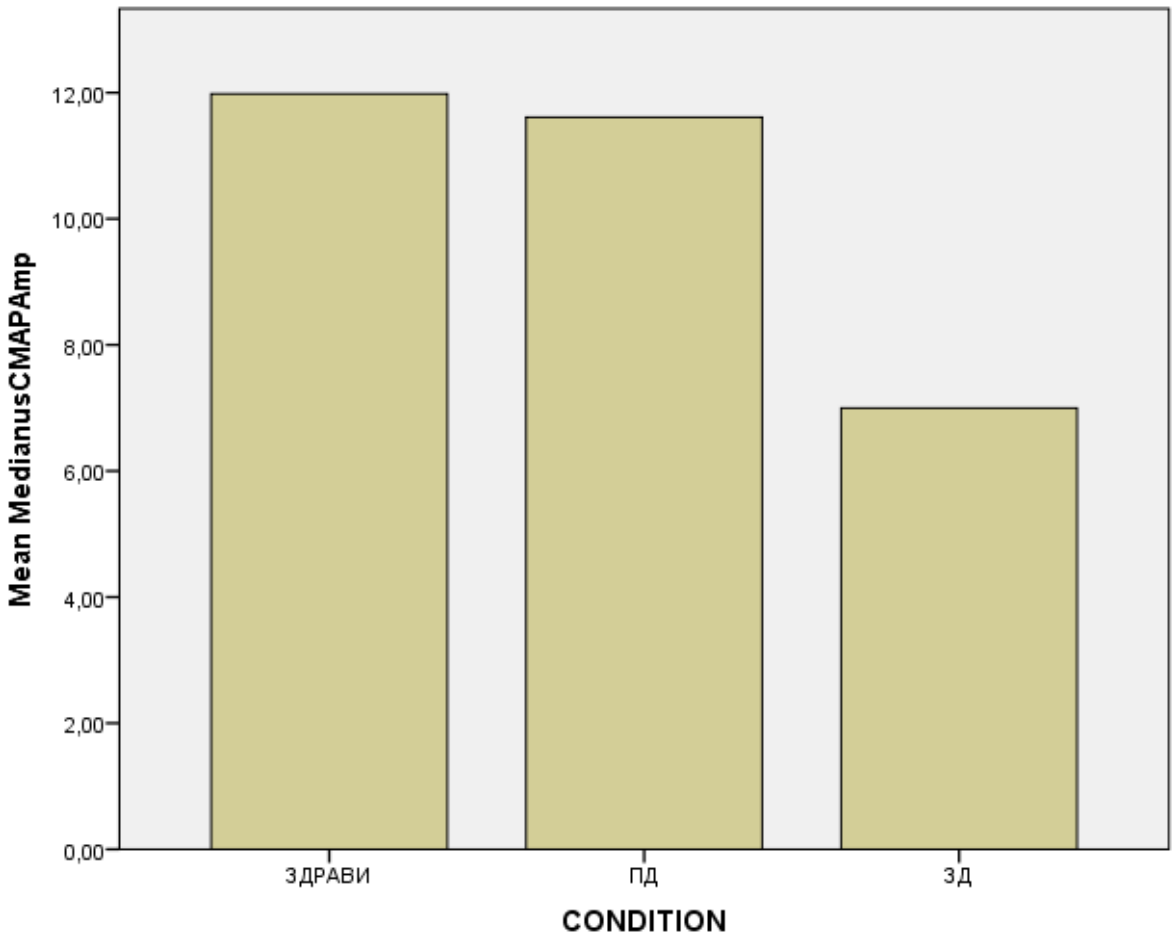


Фиг.54. Относителни дялове на пациентите с нормален, абнормен и неотвеждащ се SNAP на N. Peroneus Superficialis

При оценка на суперфициалния перонеален SNAP при двете подгрупи ЗД2 – до 5-годишна давност и дългогодишен, се оказва че N. Peroneus Superficialis се увреждa значително по-рано в хода на гликемичната дисрегулация. При ранния ЗД2, в сравнение със суралния SNAP, относителния дял на нормалните SNAP е доста по-малък – 10% при ЗД2 с до 5-годишна давност и само 3% при ЗД2 с дългогодишна давност. Горепосочените данни, могат да доведат до предположението, че N. Peroneus Superficialis е много по-уязвим на различни увреждащи фактори, включително и метаболитни такива и може да се използва като ценен източник на информация, дори при липса на категорични електроневрографски данни за полиневритна увреда.

SNAP отведен от N. Medianus

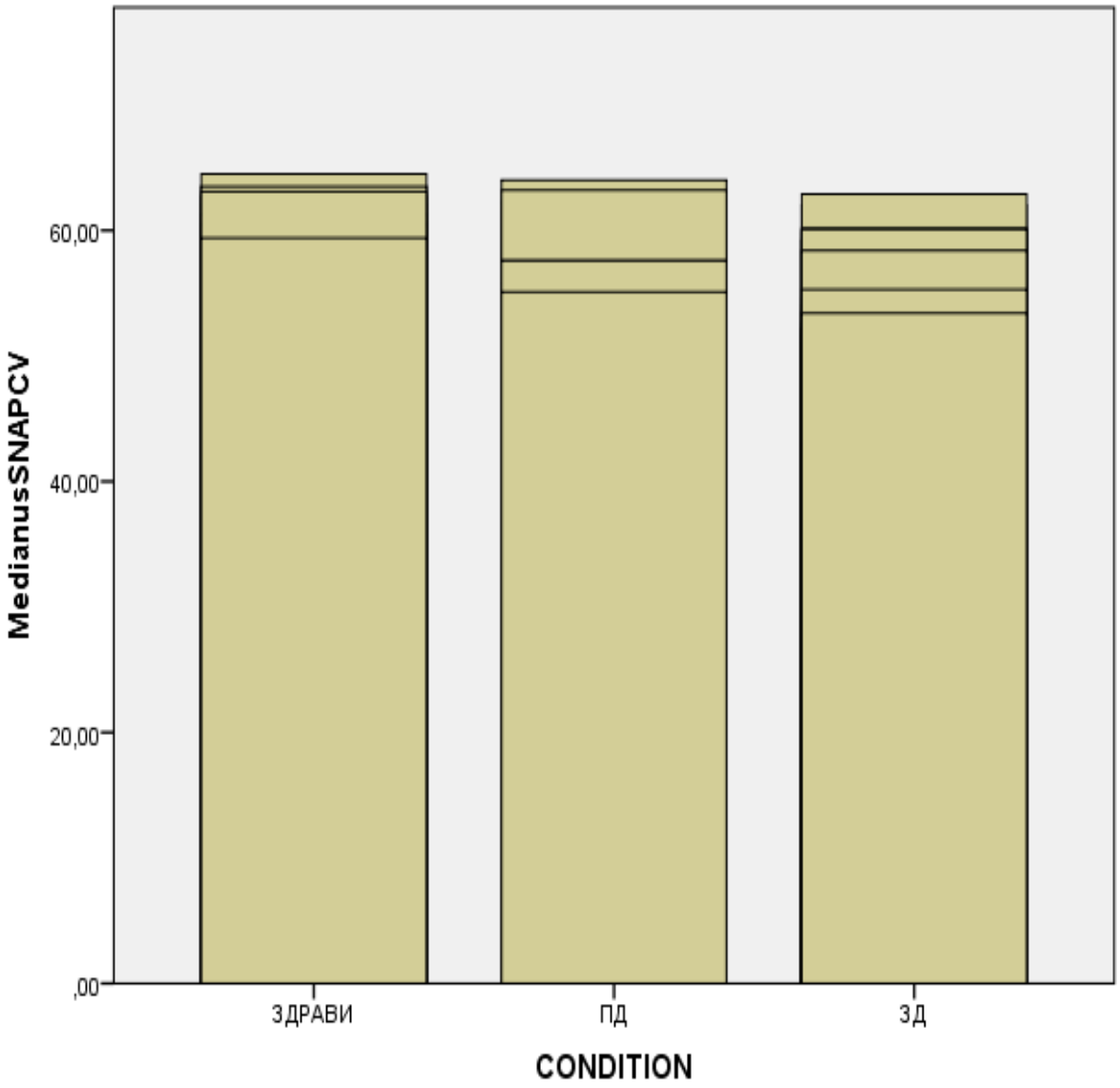
При изследването на сетивните потенциали, отведени от медианния нерв се установиха статистически значими разлики ($p<0.05$) в амплитудата между пациентите със ЗД2 и пациентите с ПД и здравите контроли. Средните стойности на А са съответно 26.31 (±3.608) при здравите контроли, 24.83 (±3.002) при ПД, 15.60 (±6,878).



Фиг.55. Сравнителен анализ на А на SNAP на N. Medianus според гликемичния статус

Средните стойности на CV на SNAP, отведен от N. Medianus са 59.10 ±3.005) при здрави контроли, 56.73 (±3.437) при ПД, 45.55 (±16.867). При сравняването на тези средни стойности при трите групи изследвани индивиди, се установява статистически значима разлика ($p<0.05$) между CV при ЗД2 и ПД. Такава

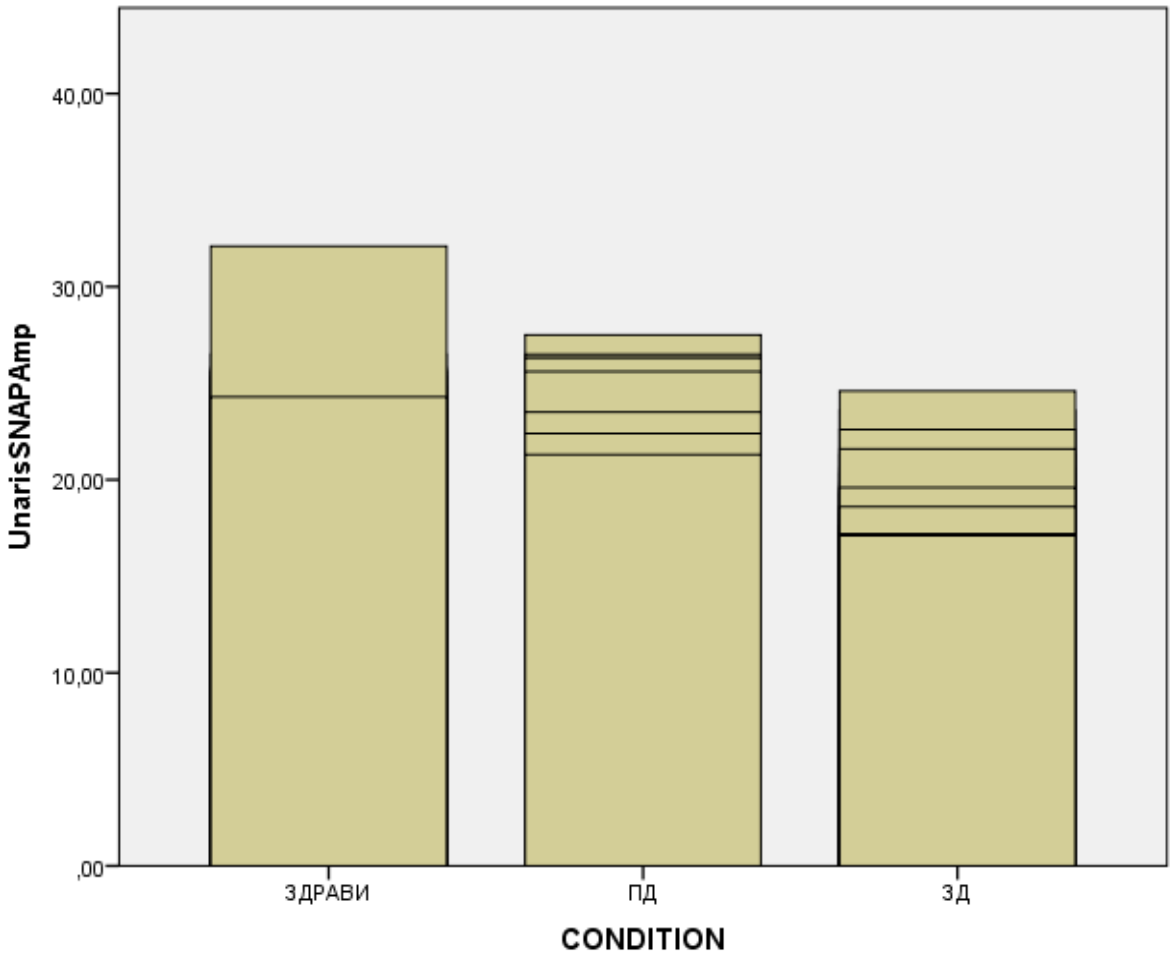
статистически значима разлика ($p<0.05$) се установява и при сравняване на CV на SNAP, отведен от N. Medianus между ЗД2 и здравите контроли.



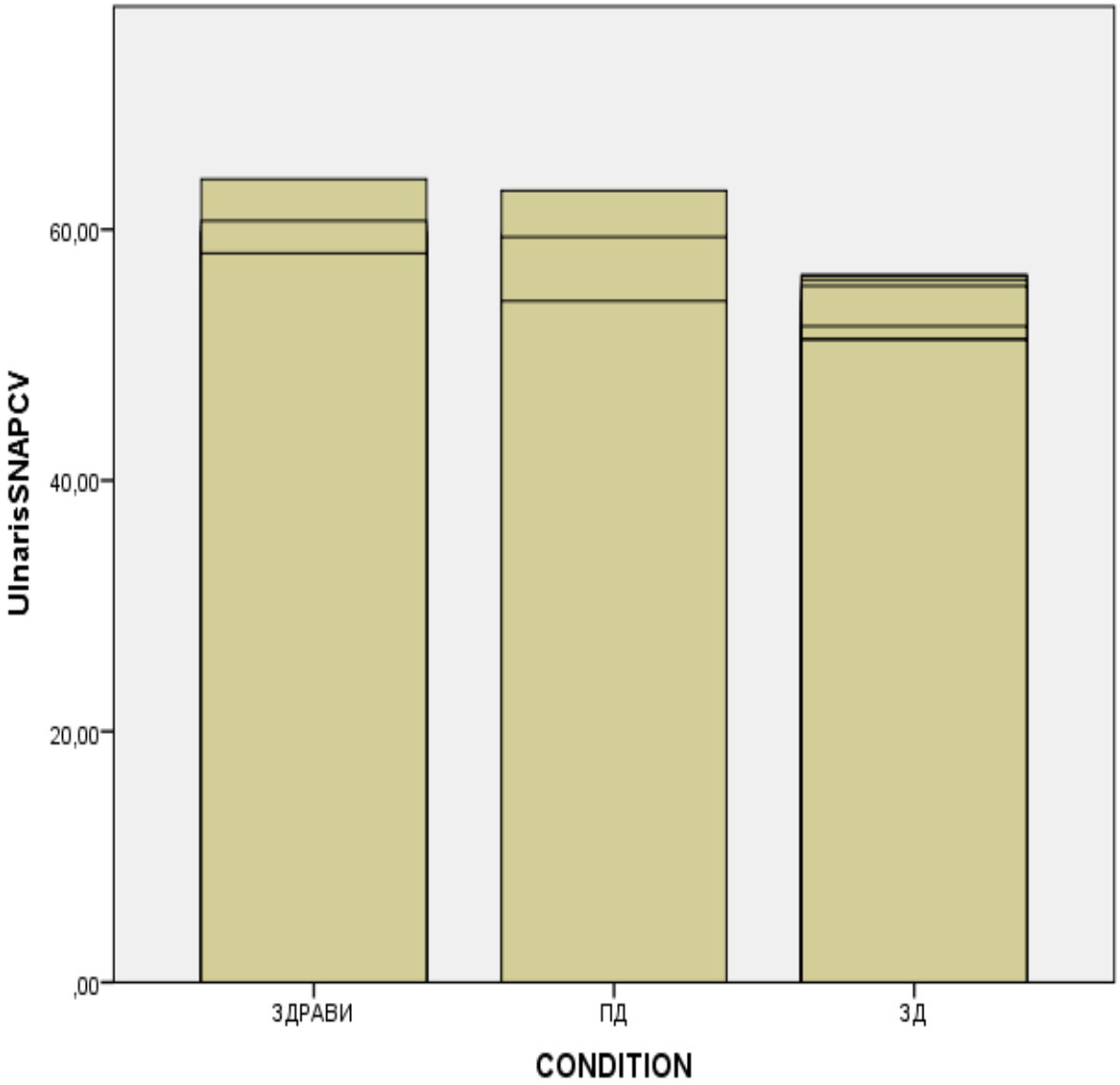
Фиг.56. Сравнителен анализ на CV на SNAP на N. Medianus според гликемичния статус

SNAP отведет от N. Ulnaris

Изследването на сетивния потенциал, отведен от N. Ulnaris показа средните стойности на А при трите групи изследвани индивиди както следва: 21.80 (±3.628) при здрави контроли, 21.36 (±2.939) при ПД и 16.22 (±5.059) при ЗД2. Статистически значима разлика ($p<0.05$) се наблюдава при сравняване на средните стойности на А между пациентите със ЗД2 от една страна и ПД и здрави контроли, от друга. Средните стойности на CV на този потенциал при трите групи изследвани индивиди е: 58.11 (±2.048) при здрави контроли, 55.78 (±2.244) при ПД, 47.96 (±13.336). Статистически значима разлика ($p<0.05$) се установи между средните стойности на CV при групата болни със ЗД2 и другите две групи – ПД и здрави контроли. Между групата болни с ПД и здравите контроли, CV е без статистически значима разлика.



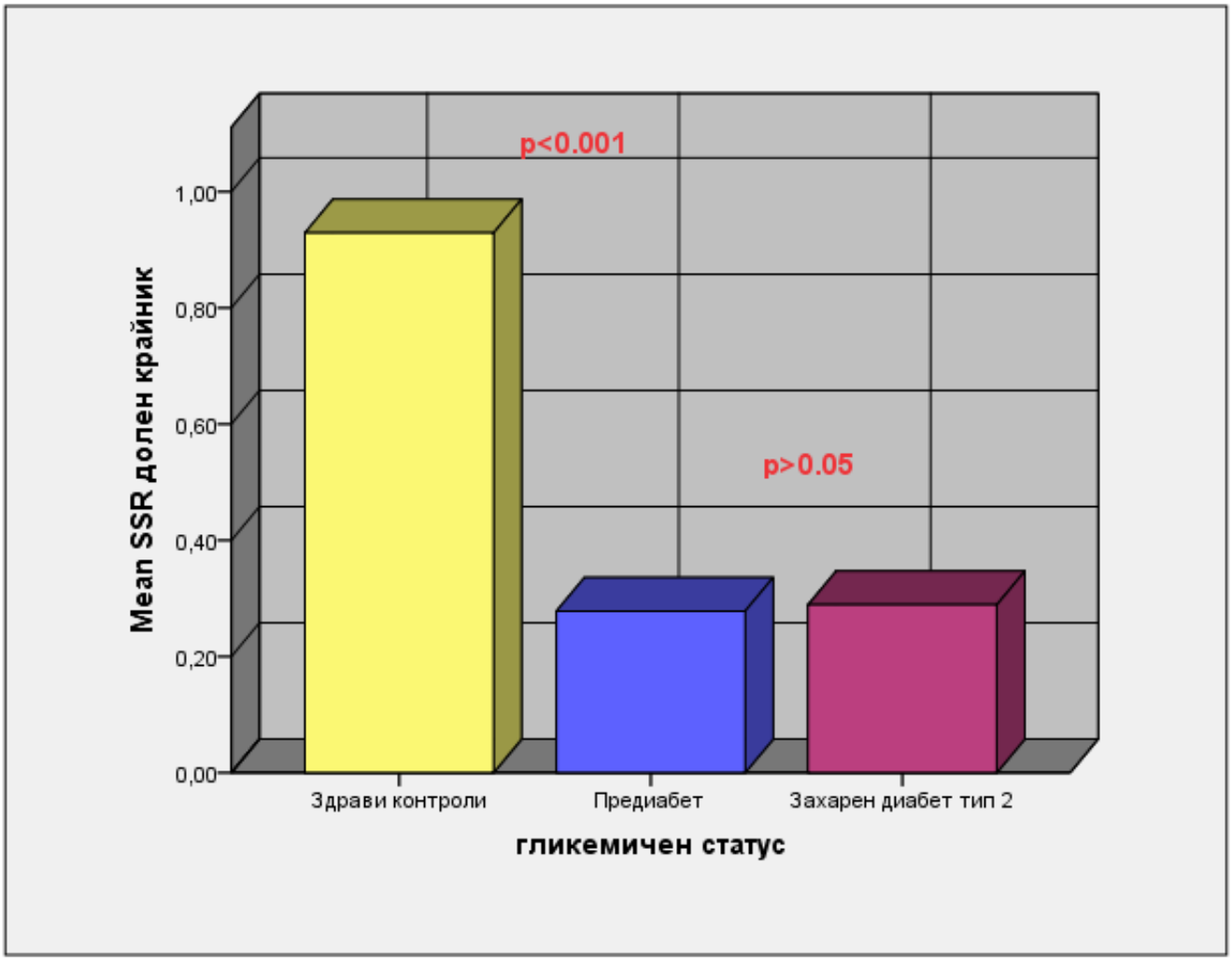
Фиг.57. Сравнителен анализ на А на SNAP на N. Ulnaris според гликемичния статус



Фиг.58. Сравнителен анализ на CV на SNAP на N. Ulnaris според гликемичния статус

Sympathetic Skin Response (SSR)

При изследването на SSR при двете групи пациенти се установиха средни стойности на маркера – 0.227, при пациентите със ЗД2 – 0.331, докато при здрави контроли е 0,929. Липсва статистически значима разлика между SSR при пациентите с ПД и ЗД2 (p>0.05). Стастически значима разлика се установи между болните с ПД/ЗД2 и здравите контроли (p<0.05). При отвеждане от горен крайник, на изследваните лица, средните стойности на SSR показват статистически значима разлика между болните със ЗД2 (0.526) и ПД (0.595), както и между ЗД2 и здравите контроли (1.553) (p<0.05). Липсва статистически значима разлика между пациентите с ПД и здравите контроли (p>0.05).



Фиг.59. Сравнителен анализ на SSR, според гликемичния статус

За SSR, отведен от долен крайник при изследваните лица се установи:

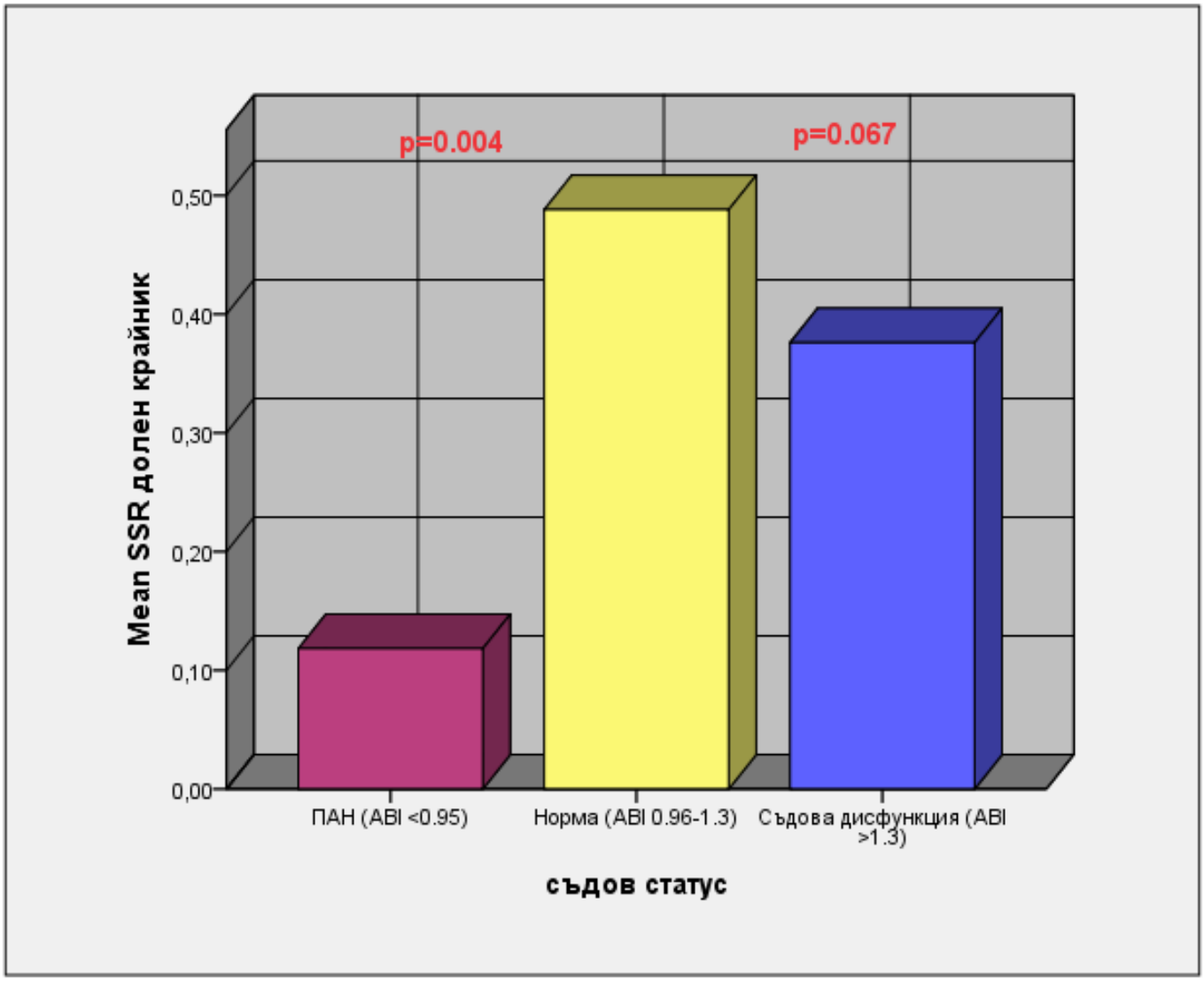
Заболяване	p
Здрави контроли	p<0.05 – ПД и здрави
ПД	p<0.05–здрави, p>0.05-ПД
ЗД2	p<0.05–здрави, p>0.05- ПД

Табл.37. Сравнителен анализ на SSR, според гликемичния статус

ABI –скала	n	SSR
ПАН (ABI < 0.95)	14	0.118 SD±0.095
Норма (ABI 0.95-1.3)	90	0.488 SD±0.441
Съдова дисфункция (ABI > 1.3)	36	0,376 SD±0.518

Табл.38. Сравнителен анализ на SSR, според съдовия статус

При разпределението на изследвания контингент пациенти, спрямо статуса на периферната артериална система показва, че подобно на другите електромиографски маркери, така и SSR показва тенденция към промяна при изразено влошаване на трофиката на крайниците.



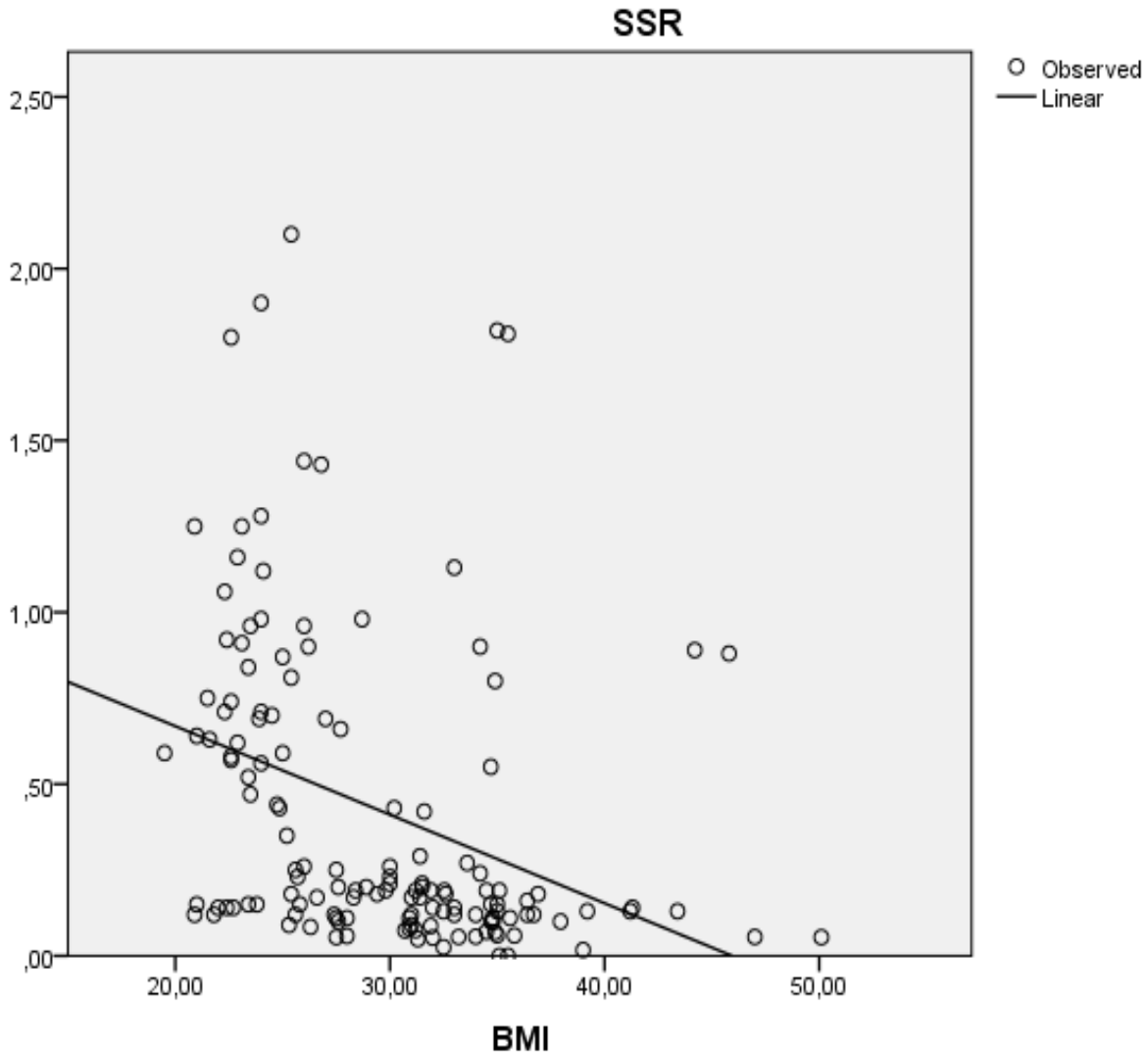
Фиг.60. Сравнителен анализ на SSR, според съдовия статус

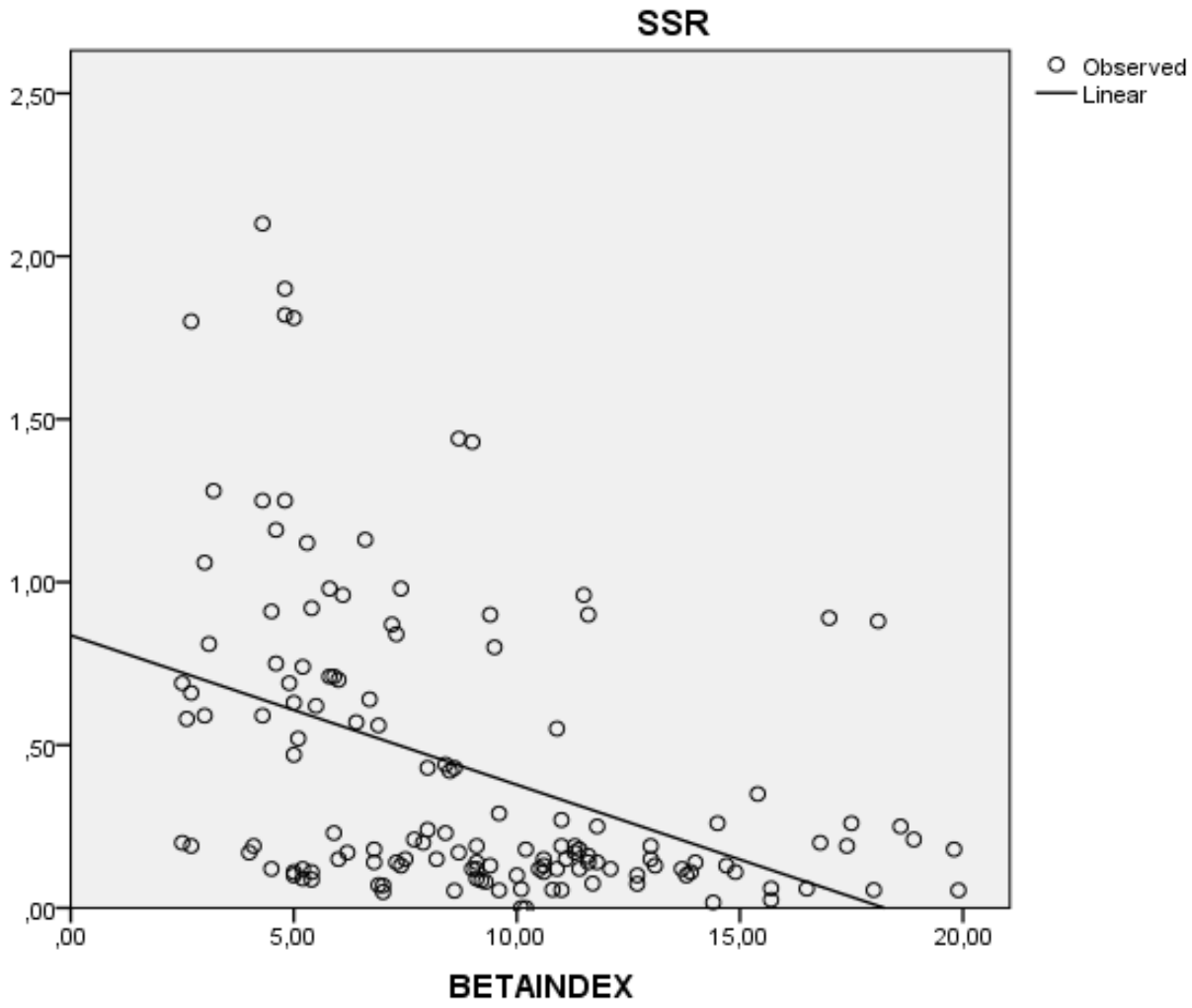
			SSR	BMI
Spearman's rho	SSR	Correlation Coefficient	1,000	-,472**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BMI	Correlation Coefficient	-,472**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.39. Корелация между SSR и BMI

Фиг.61. Корелация между SSR и BMI


SSR
Observed
Linear
2,50
2,00
1,50
1,00
,50
,00
20,00
30,00
40,00
50,00
BMI



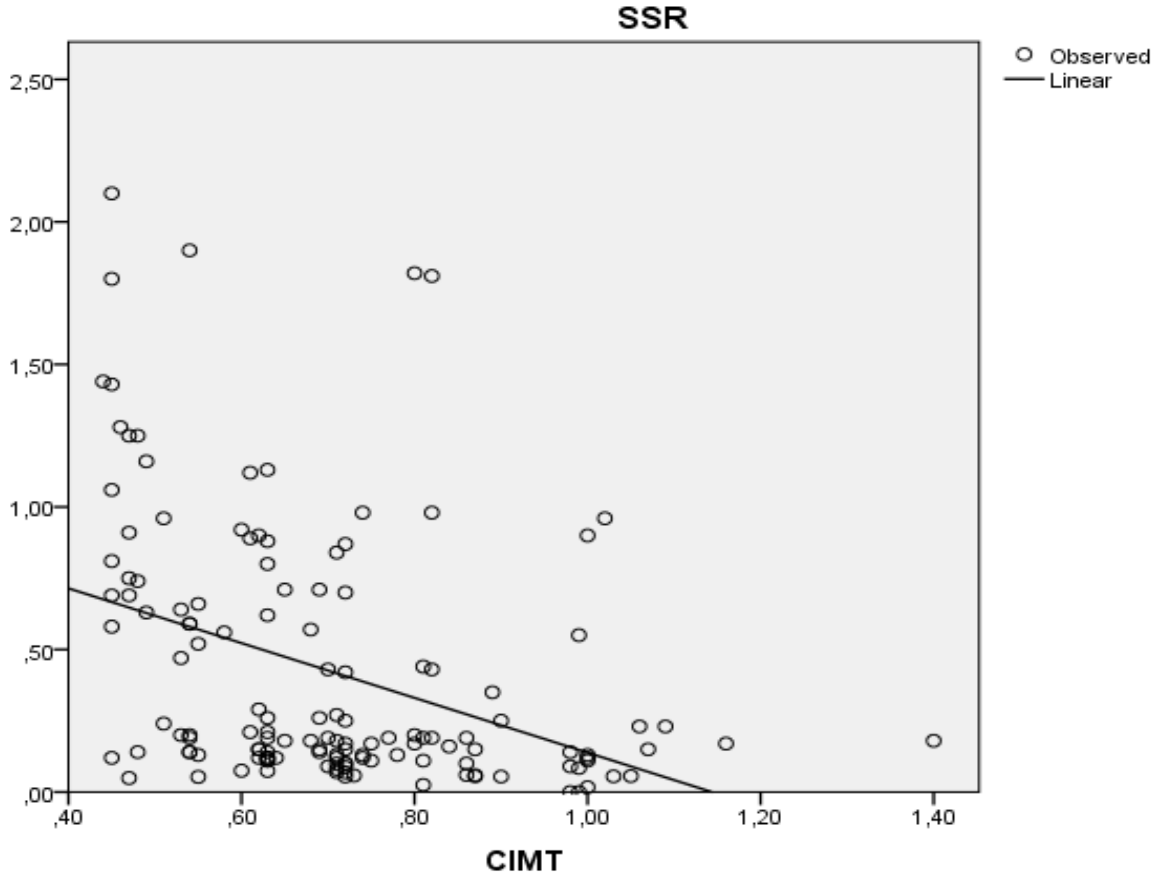
Фиг.62. Корелация между SSR и бета-индекс

			SSR	BETAINDEX
Spearman's rho	SSR	Correlation Coefficient	1,000	-,452**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BETAINDEX	Correlation Coefficient	-,452**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.40. Корелация между SSR и бета-индекс

Сравняването на връзката между SSR и маркерите на системна съдова увреда – бета-индекс (rho= -0.452) и CIMT (rho= -0.430), показва отрицателна корелация. Колкото по-напреднал е атеросклеротичния процес, толкова по-голяма увреда понасят немиелинизираните нервни влакна от тип С.



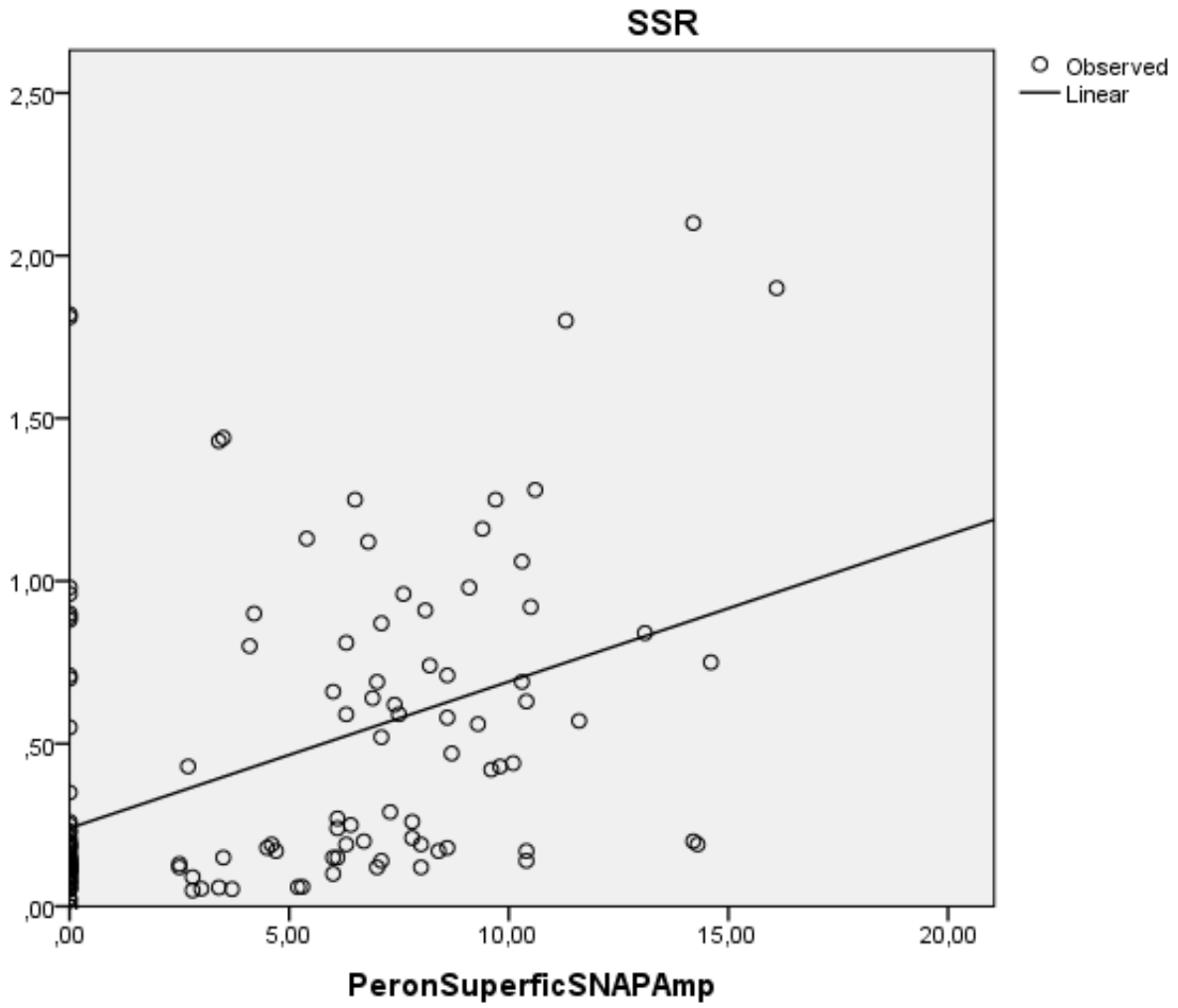
Фиг.63. Корелация между SSR и CIMT

			SSR	CIMT
Spearman's rho	SSR	Correlation Coefficient	1,000	-,430**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	-,430**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.41. Корелация между SSR и CIMT

Изследването на взоимоотношенията между маркери за увреда на нервни влакна от различен калибър, каквито са SSR и A на суралния SNAP, показва положителна корелация (rho= 0.507).



Фиг.64. Корелация между SSR и A на SNAP на N. Peroneus Superfic

			SSR	PeronSuperficSNAPAmp
Spearman's rho	SSR	Correlation Coefficient	1,000	,507**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	PeronSuperficSNAPAmp	Correlation Coefficient	,507**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.42. Корелация между SSR и A на SNAP на N. Peroneus Superfic

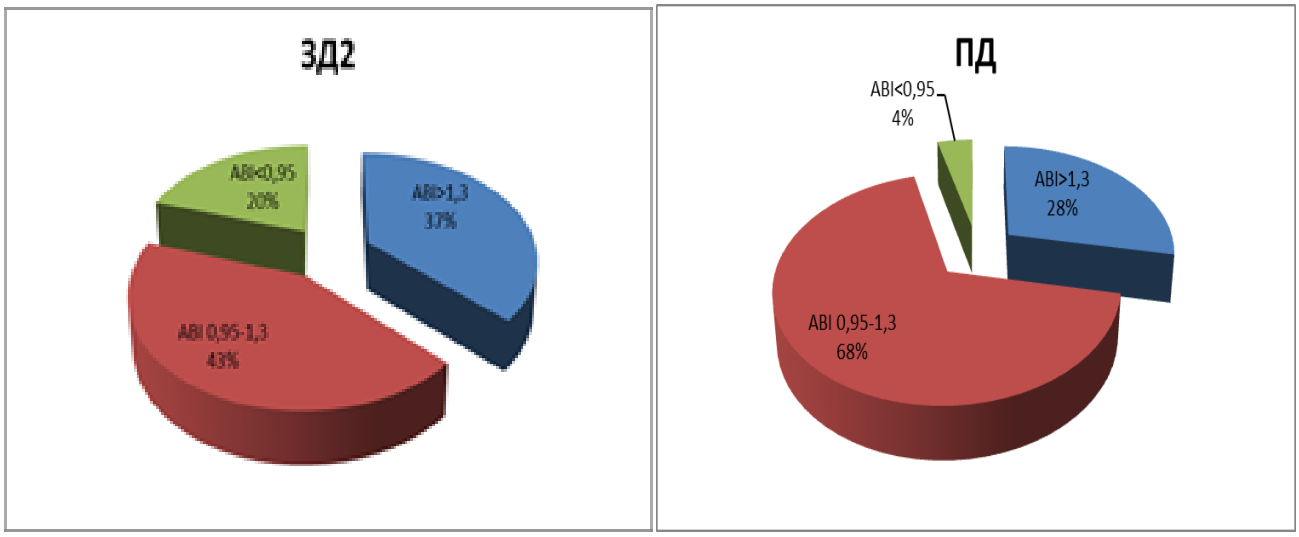
При двете групи болни – ПД и ЗД2, с най-голям относителен дял са абнормните стойности на SSR – 78% от пациентите с ПД и 40% от пациентите със ЗД2. За сметка на това, при диабетно болните по-голям относителен дял имат пациентите, при които потенциалът не се отвежда (35%). Прави впечатление, че в групата на диабетно

болните, относителния дял на пациентите с нормален SSR е по-висок в сравнение с пациентите с ПД. За да се открие причината за това несъответствие се проведе анализ на болните със ЗД2 с до 5-годишна давност и тези със ЗД2 с дългогодишна давност. Установява се, че пациентите със ЗД2 с до 5 годишна давност са с по-голям относителен дял на пациентите със съхранен SSR (13%).

От тези резултати може да се предположи информативната стойност на SSR като маркер за нарушена неврогенна регулация на съдовото русло, особено на дисталните части на крайниците, още във фазата на ПД, и то често в отсъствие на позитивен пряк маркер за вазомоторни нарушения, следователно по-активното проследяване на тези болни впоследствие.

Изследване на маркерите за съдова увреда:

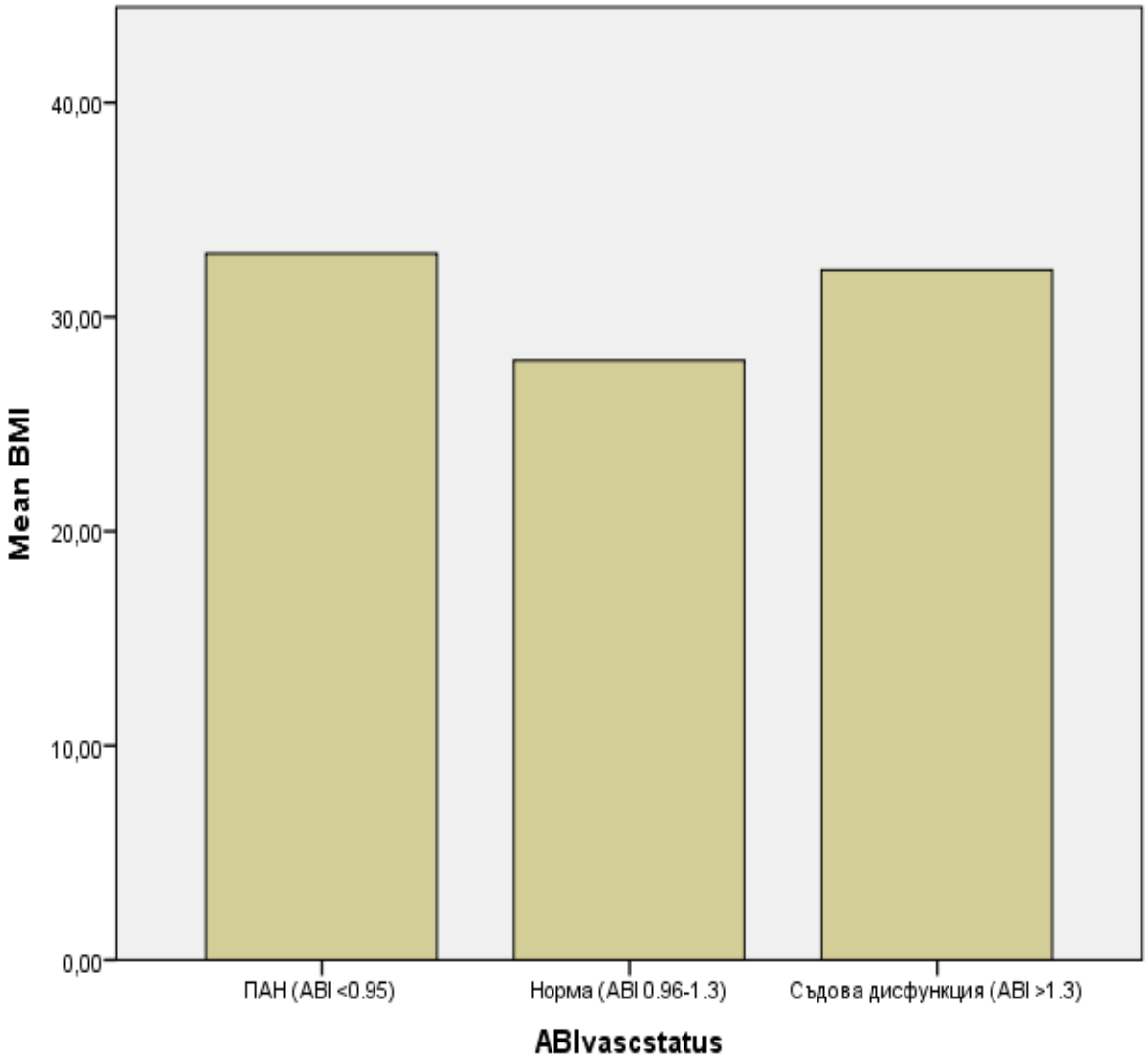
Изследваха се маркери за увреда на периферното кръвообращение и маркери, които оказват системна съдова увреда. Вече се описа наличието на периферна обструктивна съдова недостатъчност, чрез измерване на ABI. Установява се, че за изследвания контингент с ПАН са 13% от всички пациенти. За сметка на това, стойностите на ABI > 1.3, като указание на нарушена автономна регулация на съдовата функция и начална съдова калциноза се установиха при 33% от цялата изследвана кохорта. И двете нарушения имат по-голям относителен дял при пациентите със ЗД2.



Фиг.65. Относителни дялове на стойностите на ABI при пациенти с предиабети захарен диабет тип 2.

Честотата на болните със съдова дисфункция изглежда по-различно, когато се изследват отделно двете групи пациенти. Тогава се вижда много по-нисък относителен дял на ПАН при пациентите с ПД. Изглежда в ранните фази на гликемична дисрегулация, освен по-дискретна полиневритна клинична симптоматика се наблюдава и по-лека периферна съдова увреда. При групата пациенти със ЗД2, ПАН заема сигнификантен относителен дял.

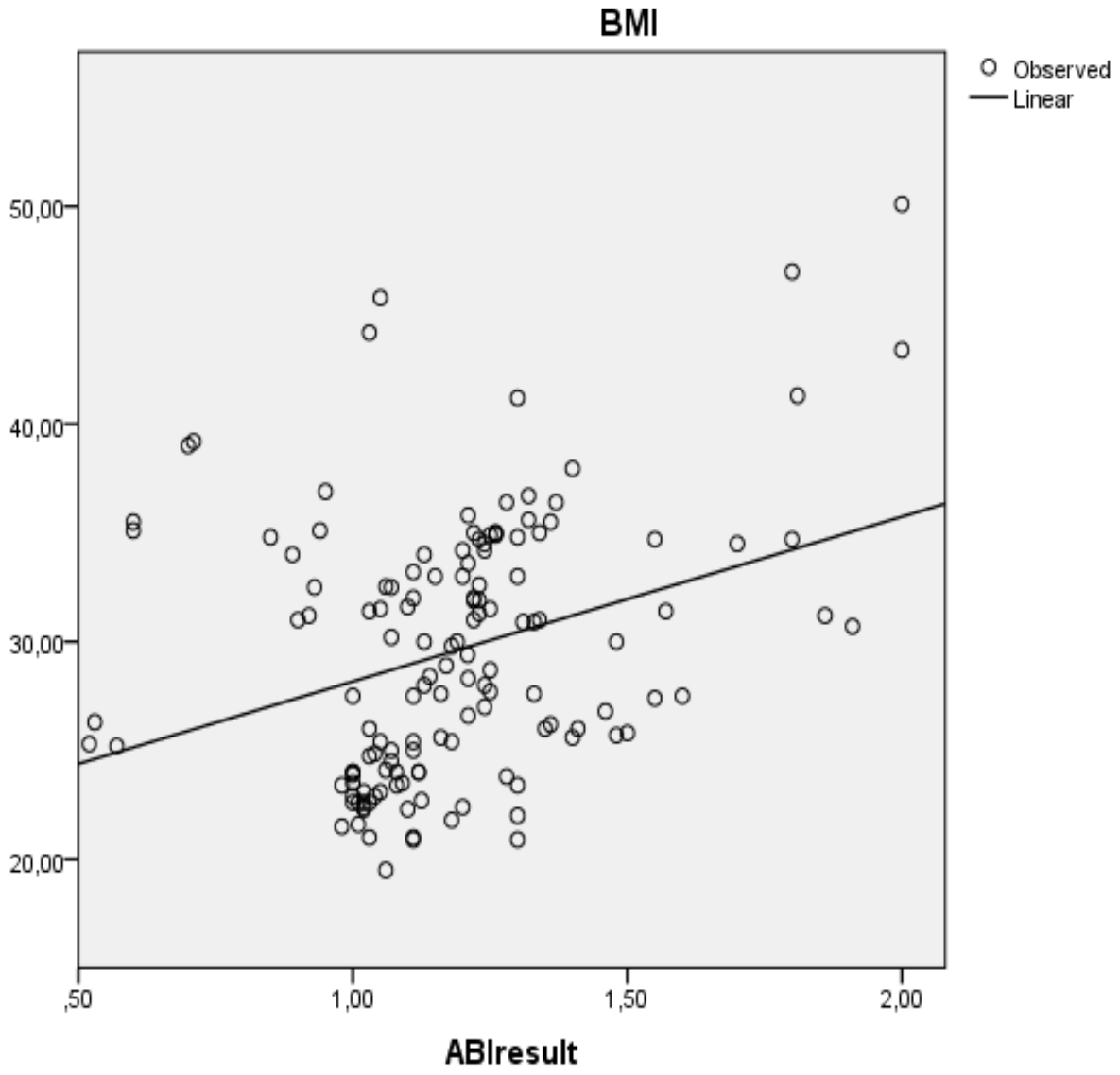
При пациентите с ПД, средната стойност на ABI е 1.23±0.33, при пациентите със ЗД2 – 1.20±0.19. Несъответствието се при пациентите със ЗД2 се обяснява със значително по-големия относителен дял на патологично ниски стойности на ABI при тази група. Поради важната роля на затлъстяването като независим рисков фактор за съдови заболявания, е важно да се оцени взаимовръзката между BMI и състоянието на периферната съдова мрежа.



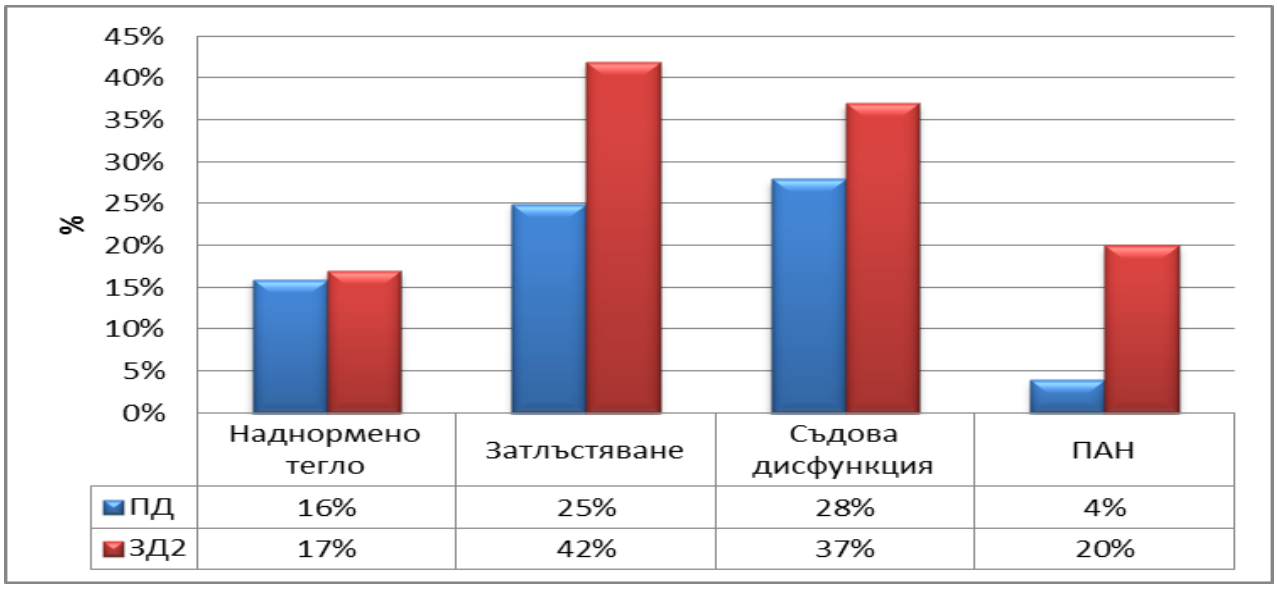
Фиг.66. Сравнителен анализ на BMI според съдовия статус на пациентите

При оценка на BMI при пациентите с ПД, средната стойност е 30.37±5.26. Средната стойност на BMI при пациентите със ЗД2 е 32.1±5.7. Съществува зависимост между средните стойности на BMI и ABI, (rho=0.317), особено що се отнася до стойности на ABI от спектъра, свързани със съдова дисфункция (ABI>1.3),

които нарастват по стойности заедно с увеличаването на BMI, но липсва статистически значима разлика между сравняване на средните стойности на BMI между групите болни с ПАН и съдова дисфункция (p>0.05). Статистически значима разлика има при сравняване на двете групи болни със съдова патология с групата с нормален съдов статус. Затлъстяването оказва важно влияние върху процесите на съдова увреда, независимо от нарушената гликемична регулация.



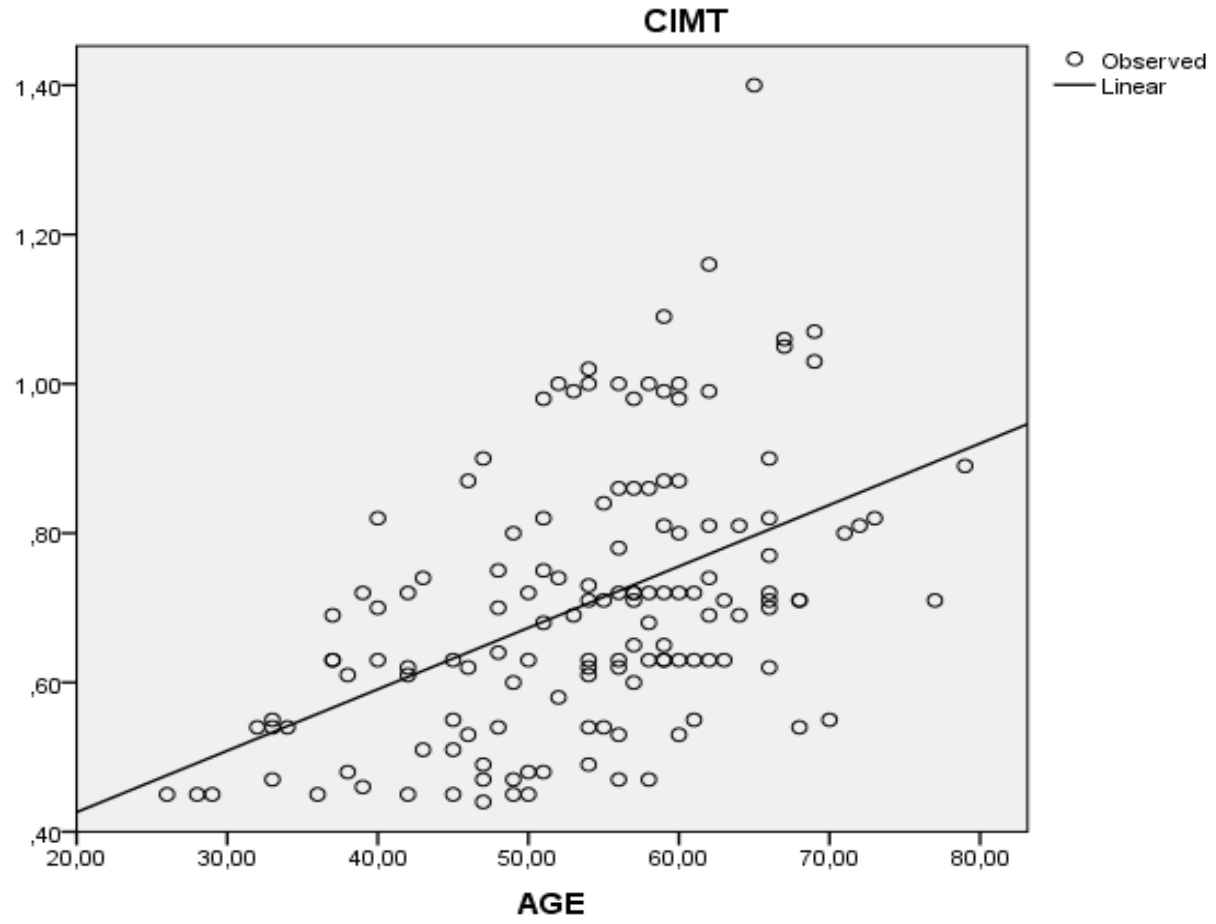
Фиг.67. Корелация между стойностите на BMI и ABI



Фиг.68. Относителни дялове на съдовия статус, сравнени с абнормно тегло

CIMT:

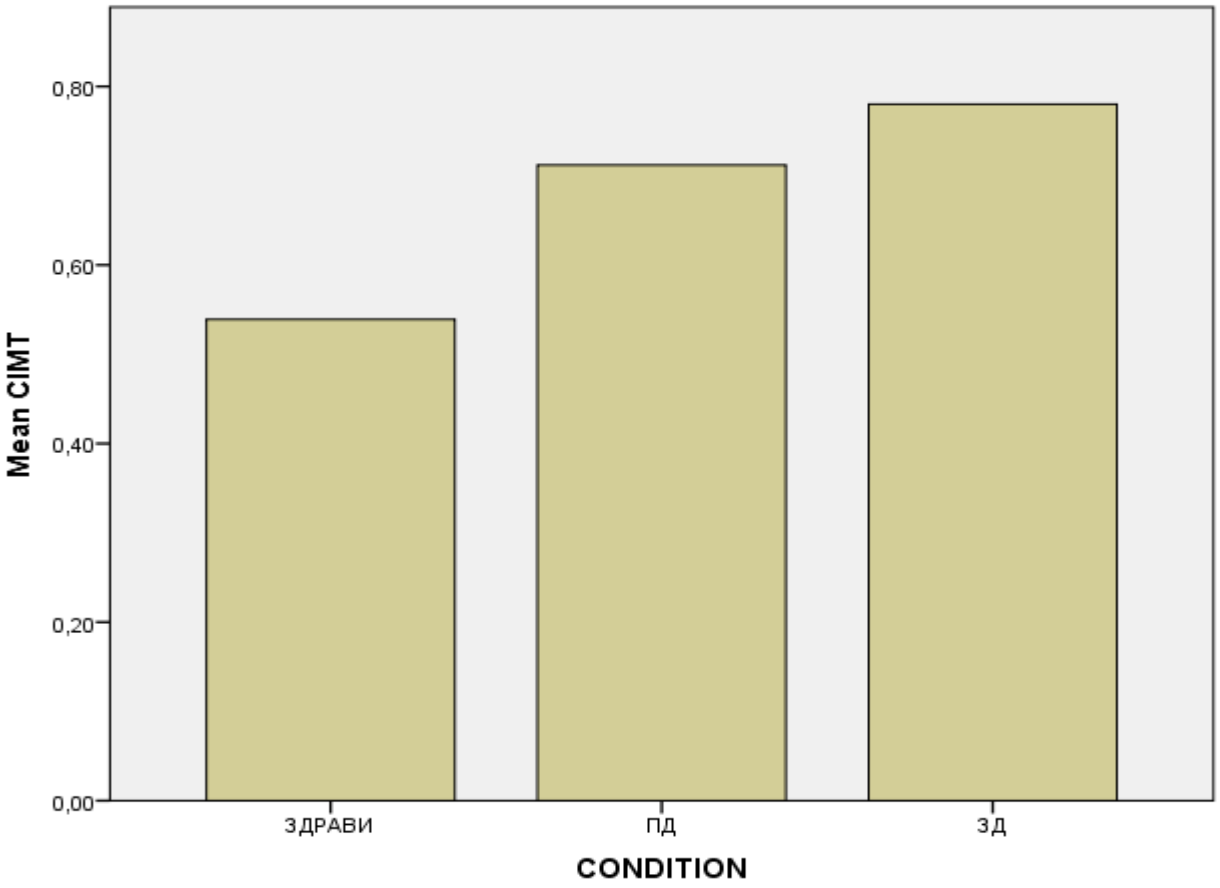
Изследването на CIMT, като маркер за системна съдова увреда и потенциална атеросклеротична трансформация на съдовете, се установи че средната стойност на маркера е 0,74±0.17 за всички пациенти. Съществува зависимост между този маркер и възрастта на изследваните групи, която се онагледява чрез положителна корелация (r=0.477).



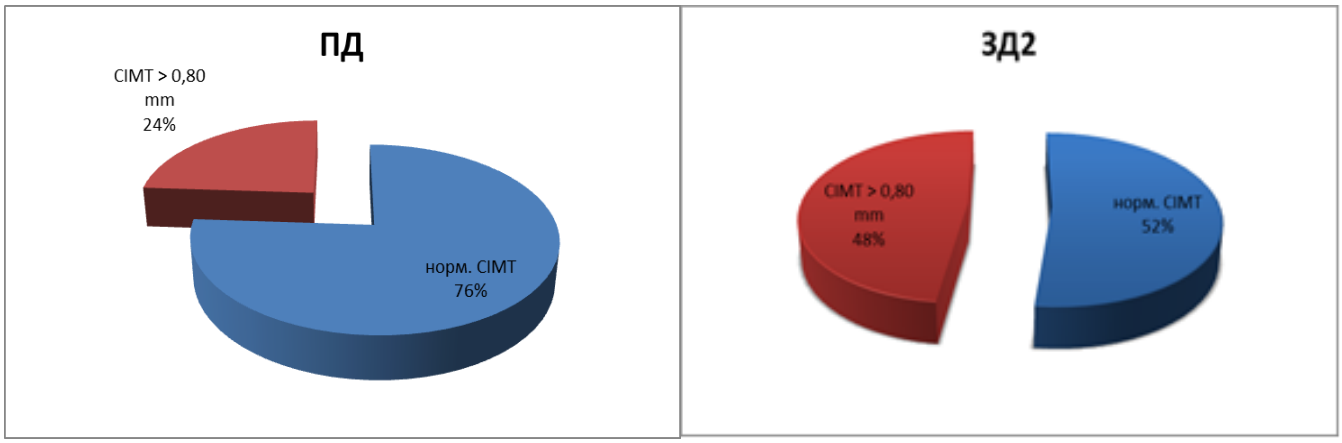
Фиг.69. Корелация на CIMT с възрастта на пациентите

При пациентите с ПД, средната стойност на CIMT е 0,71±0.17, при пациентите със ЗД2 е 0.78±0.17, а при здрави контроли е 0.53. При изследване на отделните групи пациенти, се отбелязва прогресия на съдовата увреда успоредно с прогресията на нарушената гликемична регулация. Доказателство за това е нарастването на средните стойности на маркера при пациентите с ПД и ЗД2, в сравнение със здравите контроли, както и отбелязването на същата тенденция спрямо двете групи пациенти.

При пациентите с ПД 76%, от групата са с нормални стойности на маркера, но почти една четвърт (24%) от групата вече има патологично високи стойности (CIMT > 0.8). В групата на пациентите със ЗД2, относителния дял на тези пациенти става почти половината (48%). И при двете групи се наблюдават голям относителен дял пациенти с изявена атеросклеротична трансформация на съдовата система. При сравняване на трите групи участници: здрави контроли, ПД и ЗД2 се наблюдава следните резултати: Въпреки, че между здравите контроли и пациентите с ПД и ЗД2 има статистически значима разлика в средните стойности на CIMT ($p<0.05$), такава не съществува между двете групи пациенти – ПД и ЗД2 ($p>0.05$).

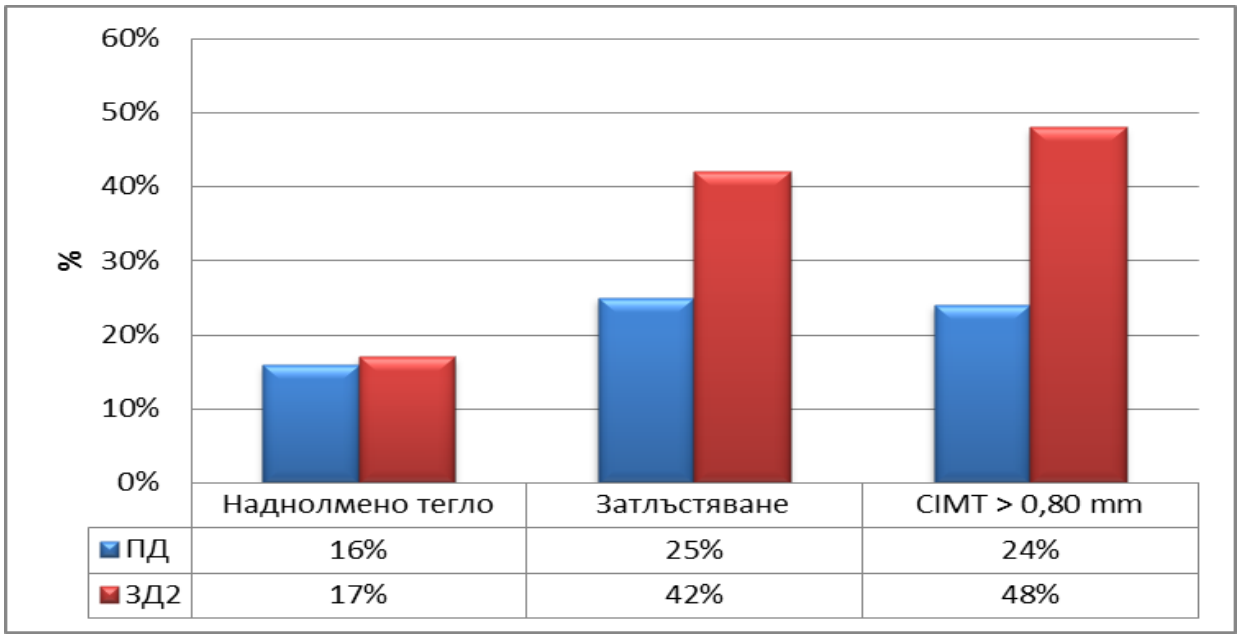


Фиг.70. Сравнителен анализ на стойностите на CIMT, според гликемичния статус на пациентите



Фиг.71. Относителни дялове на пациентите с нормален и повишен CIMT при групите пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2.

Отнасянето на резултатите от изследването на BMI към CIMT на двете групи пациенти показва, съпоставими относителни дялове на маркера и относителните дялове на пациентите с различна степен на затлъстяване.



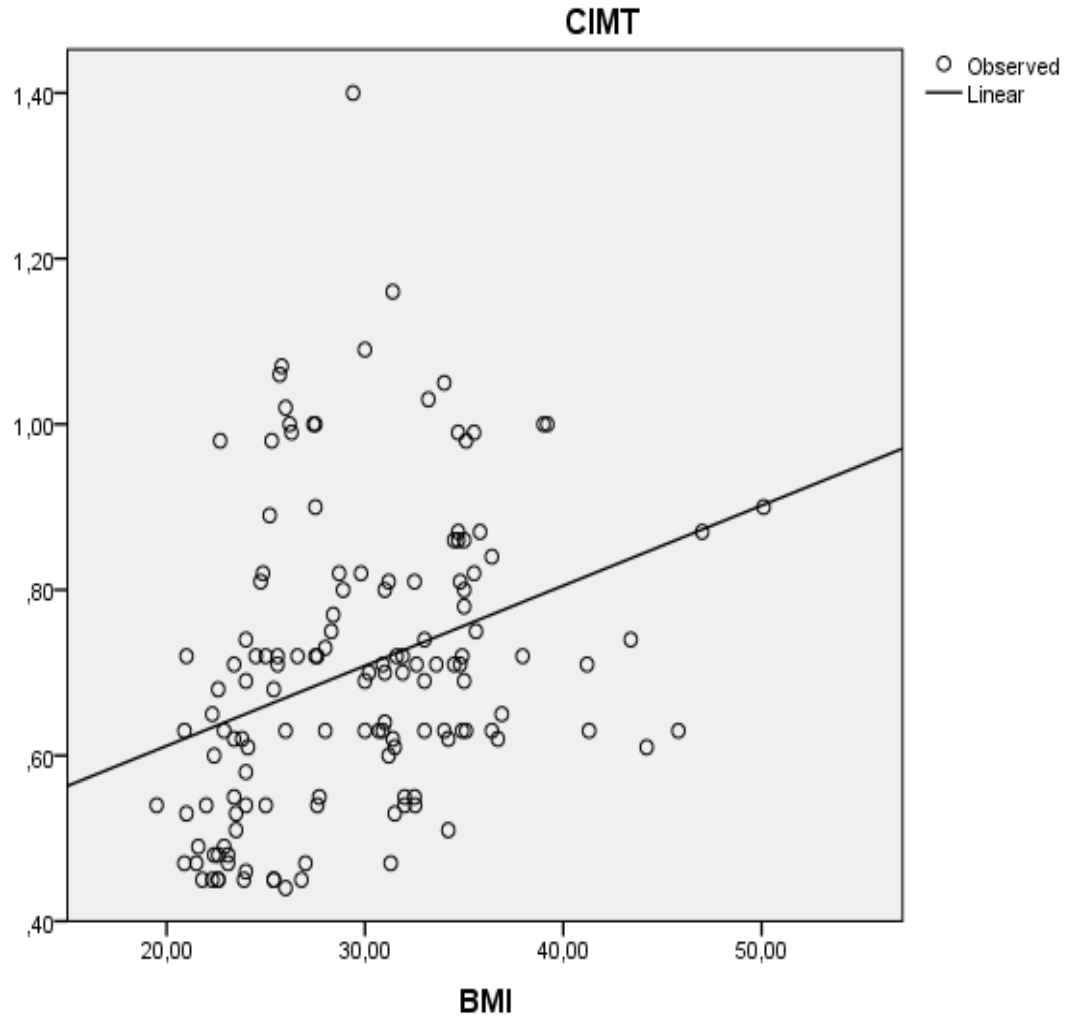
Фиг.72. Относителни дялове на абнормен CIMT при пациентите с абнорно тегло.

Въпреки това между CIMT и BMI има положителна корелация (rho=0.413, $p<0.01$) при цялата изследвана кохорта болни, което показва известна зависимост между между степента на затлъстяване и атеросклеротичната трансформация на съдовото русло.

			CIMT	BMI
Spearman's rho	CIMT	Correlation Coefficient	1,000	,413**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BMI	Correlation Coefficient	,413**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.43. Корелация между CIMT и BMI



Фиг.73. Корелация между CIMT и BMI

Когато изследваната кохорта се раздели на групи според стойностите на ABI – нормална съдова функция, ПАН и съдова дисфункция, сравнението на средните стойности на CIMT, показва следните резултати: статистически значими разлики

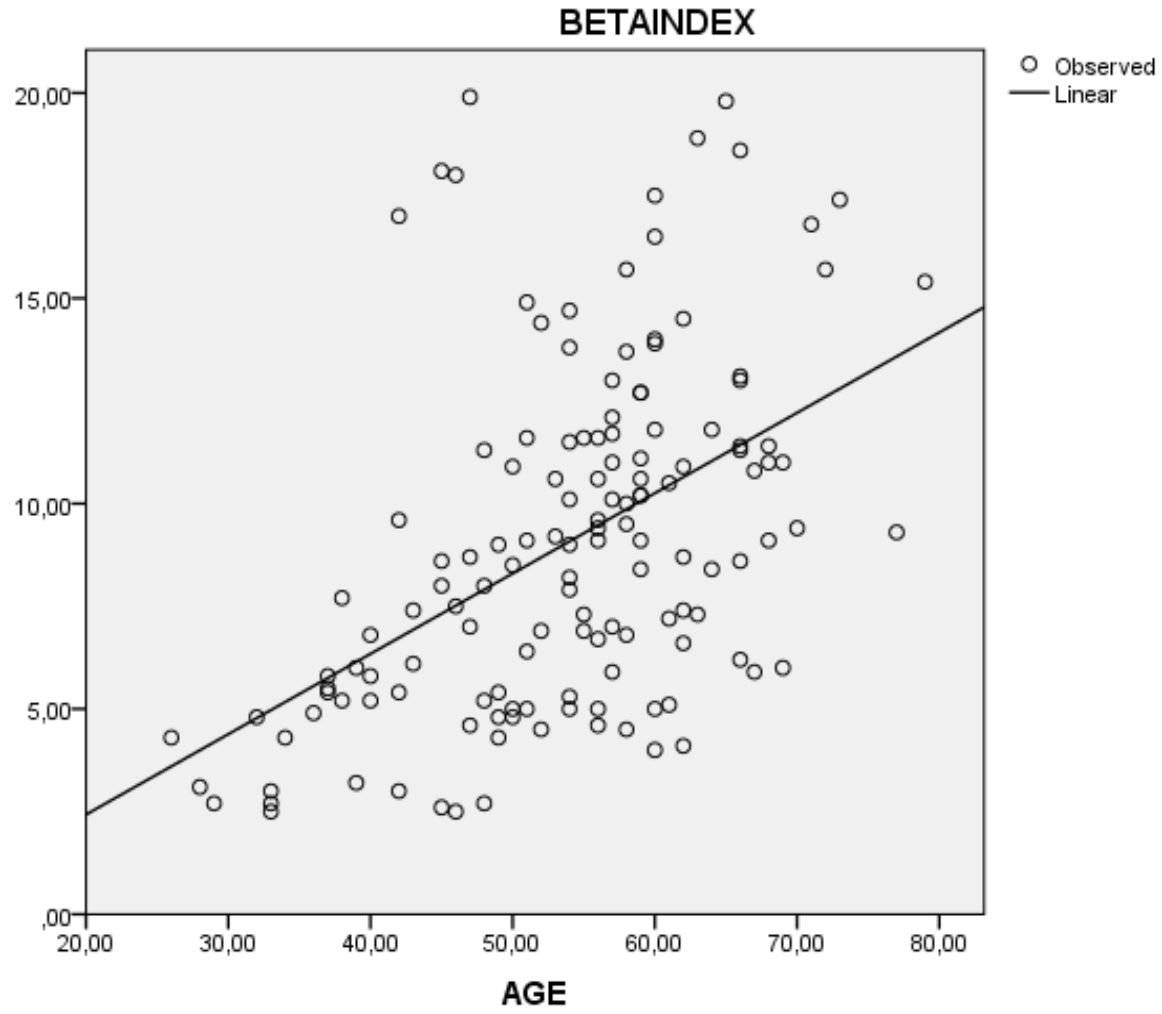
между индивидите с нормален съдов статус и другите две групи – ПАН и съдова дисфункция ($p<0.05$) и липса на статистически значима разлика между средните стойности на CIMT между пациентите с ПАН и съдова дисфункция. От тези наблюдения може да се предположи, че CIMT, макар и да показва наличие на системна съдова увреда, не може да уточни прецизно тежестта й.

ABI –скала	n	CIMT	p
ПАН (ABI < 0.95)	14	0.85±0.142	p<0.05 –нормален съдов статус p>0.05-съдова дисфункция
Норма (ABI 0.95-1.3)	90	0.65±0.161	p<0.05- съдова дисфункция p<0.05-ПАН
Съдова дисфункция (ABI > 1.3)	36	0.77±0.188	p<0.05-нормална съдова функция p>0.05- ПАН

Табл.44. Сравнителен анализ на CIMT, според съдовия статус

Бета-индекса на артериална ригидност

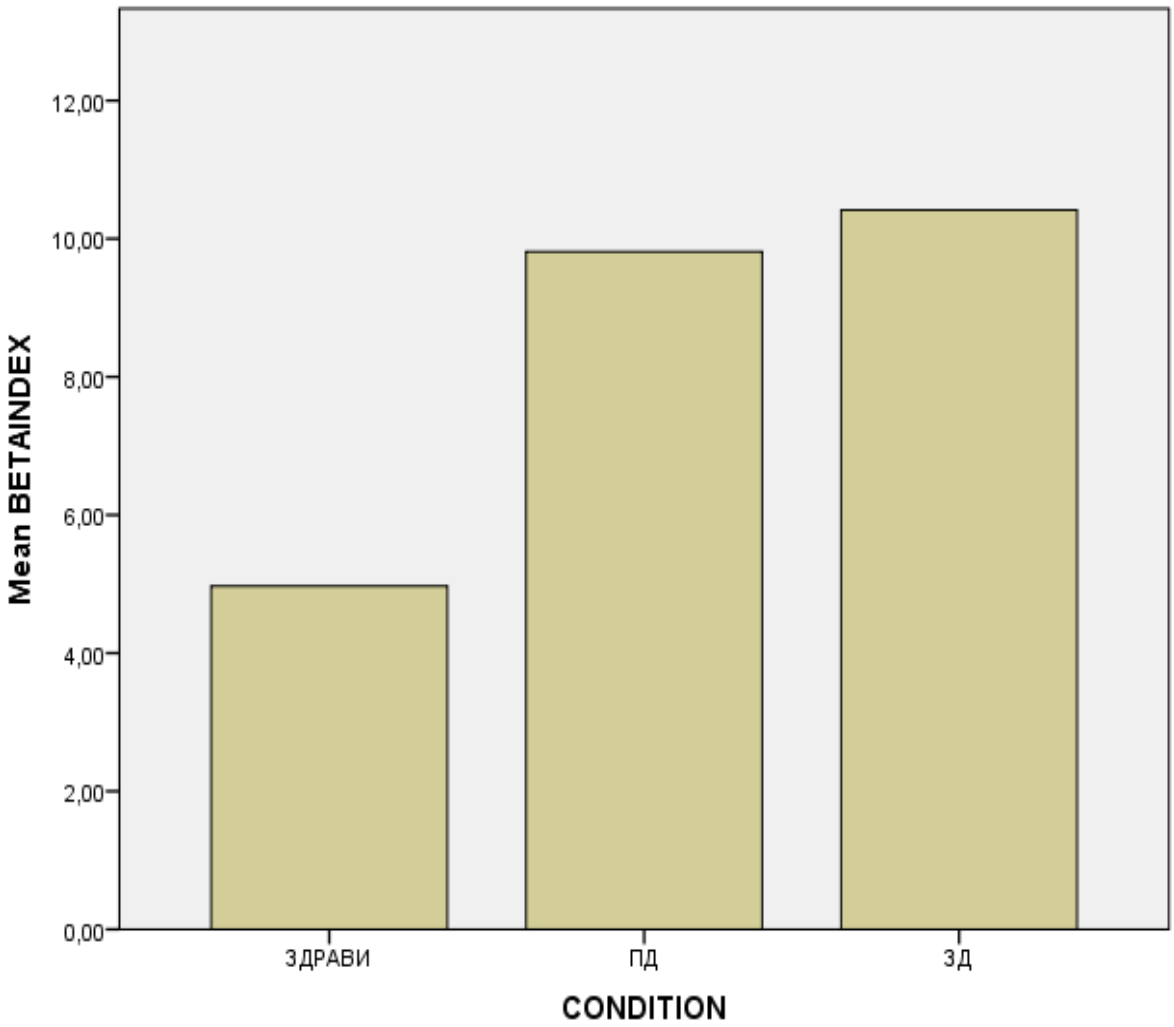
Както и CIMT, така и този маркер е зависим от възрастта на изследваните субекти (r=0.489).



Фиг.74. Корелация на бета-индекса с възрастта на пациентите

При изследването на маркера при пациенти с ПД, средната стойност е 9.81±3.79, а при пациентите със ЗД2 е 10.41±4.24. В сравнение с теоретично изчислените референтни граници за възрастовия диапазон от 51-60 години, в който влиза средната възраст на двете изследвани групи пациенти (съответно 55.54 за ПД и 55.78 за ЗД2), която е 9.2, при двете групи се отбелязват повишени стойности на маркера. Между двете групи пациенти – ПД и ЗД2 липсва статистически значима разлика между средните стойности на бета-индекс (p>0.05). Такава статистически значима разлика съществува при сравнение на средните стойности на бета-индекса

между здравите контроли и двете групи пациенти с нарушена гликемия ($p<0.05$). Следователно при тази кохорта, бета-индекса показва наличие на съдова увреда при пациентите с нарушена гликемична регулация.



Фиг.75. Сравнителен анализ на бета-индекс, според гликемичния статус

Гликемичен статус	Бета-индекс	p
Здрави контроли	4.97±1,376	P<0.05 – ПД p<0.05-ЗД2
ПД	9,81±3.791	p<0.05-здрави контроли p>0.05- ЗД2
ЗД2	10.41 ±4,241	p<0.05-здрави контроли p>0.05-ПД

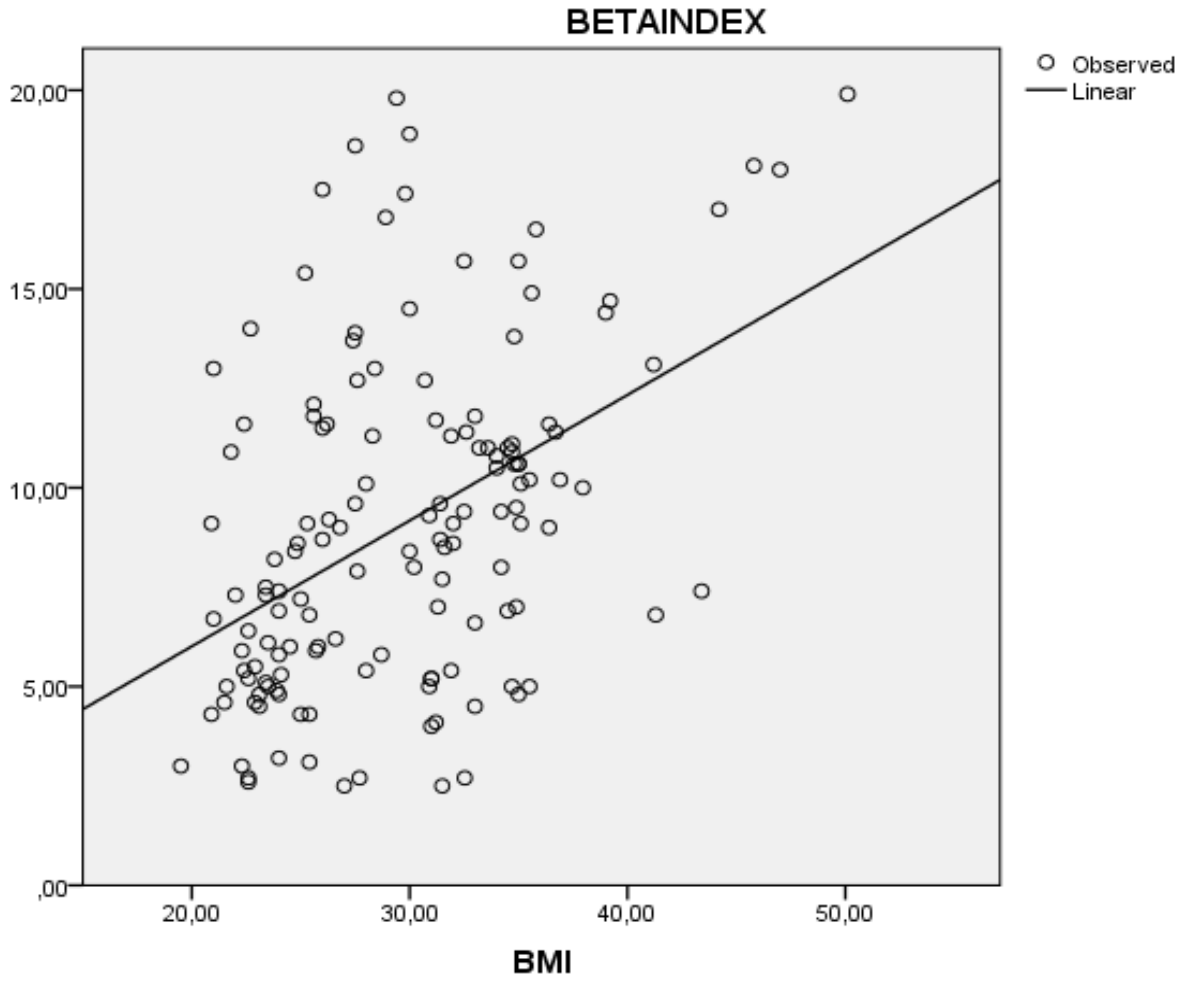
Табл.45. Сравнителен анализ на бета-индекс, според гликемичния статус

Установява се положителна корелация между стойностите на бета-индекса и BMI на пациентите (rho=0.424).

			BETAINDEX	BMI
Spearman's rho	BETAINDEX	Correlation Coefficient	1,000	,424**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	BMI	Correlation Coefficient	,424**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

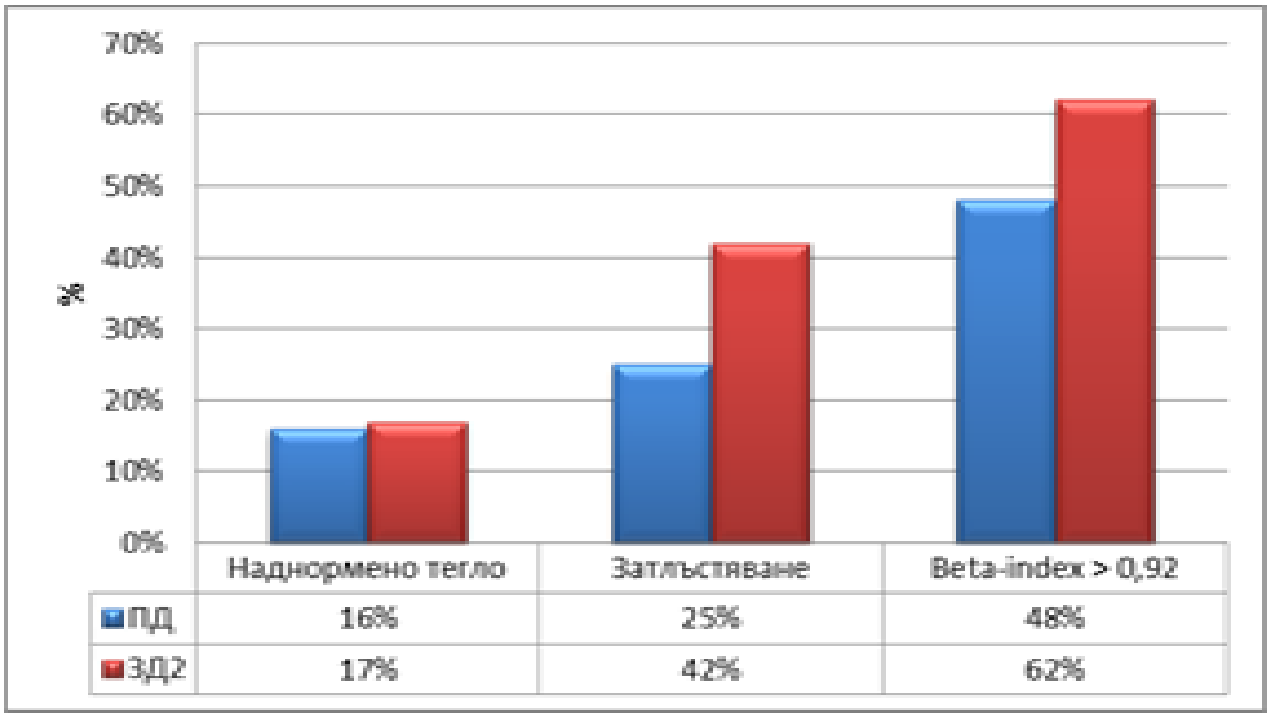
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.46. Корелация между бета-индекс и BMI



Фиг.76. Корелация между бета-индекс и BMI

Резултатите показват, че бета-индекса, отразява по-точно, а може би и по-рано финитe функционални и морфологични промени в съдовата стена, включително и при пациенти със гликемична дисрегулация. От трите изследвани индекса: ABI, CIMT и бета-индекса, последният се оказва най-чувствителен към съдова увреда, дори в ранните стадии на диабетния континиум –ПД. Според разглежданата литература, причината най-вероятно е силното влияние на инсулиновата резистентност върху бета-индекса. Този маркер е по-чувствителен маркер по отношение на влиянието на затлъстяването върху прогресията на системната съдова увред (rho=0.424).

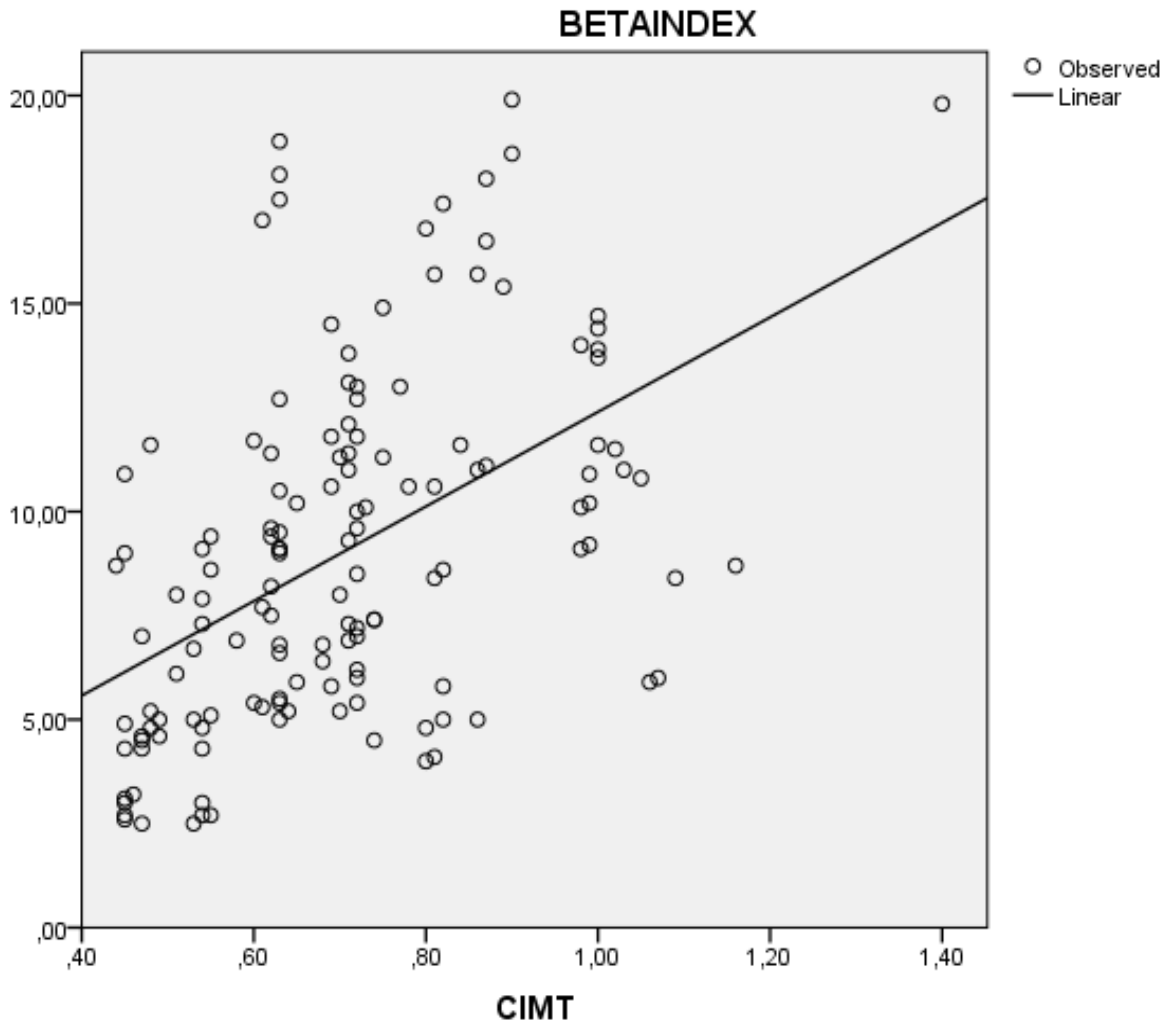


Фиг.77. Относителни дялове на пациентите с повишен бета-индекс спрямо повишеното телесно тегло

			BETAINDEX	CIMT
Spearman's rho	BETAINDEX	Correlation Coefficient	1,000	,514**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	140	140
	CIMT	Correlation Coefficient	,514**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	140	140

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Табл.47. Корелация между бета-индекс и CIMT



Фиг.78. Корелация между бета-индекс и CIMT

Взаимовръзката между бета –индекса и CIMT се изразява чрез положителна корелация между двата маркера (rho=0.514). С нарастването на средните стойности на единия маркер, нарастват средните стойности и на другия, а в същината си и двата маркера отразяват прогресивна съдова увреда. Заключението е, че двата маркера са не взаимо-заменяеми а взаимо-допълващи се, тъй като CIMT отразява морфологичния аспект на съдова увреда, а бета-индекса – функционалния.

Резултати от изследването на кохортата болни с капиляроскопия:

При изследването на болните с предиабет с капиляроскопия се установи наличие на извити капиляри (45%) дилатирани „гигантски“ (5%) или в някои случаи спастични капиляри (7%), както и наличие на микрохеморагии (1%).

При пациентите със захарен диабет тип 2 се установяват предимно спастицитет на капилярите (60%), на места – наличие на малки хеморагии (4%), извити и кръстосани капиляри (82%).

Основната разлика между двете групи пациенти е, че при пациентите със ЗД2 се установяват аваскуларни зони, и обширни зони на изразен капилярен спастицитет. Типът на капиляроскопията е различен при болни с ЗД 2 и ПД. Най-тежки са измененията при болни с ЗД2, и еднакъв на тези с ПД и контролната група. Други автори намират по-тежка степен на увреда при диабет (трета и четвърта степен по Fagrel), но ние не намерихме данни за четвърта степен. Намери се слаба корелационна зависиомост между промените в капиляроскопията и продължинителността на диабета ($r<-0.3$).

Обсъждане на резултатите

Данните от проучените литературни източници и резултатите от проучването допринасят за потвърждаване и обогатяване и на теоретично-практическите аспекти на клиничната и медико – социалната значимост на периферно-нервните и съдовите усложнения при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2.

Основните акценти в обсъждането на резултатите могат да се групират в следните направления по отношение на:

Методика на проучването:

За изследване на периферно-нервните и съдови усложнения в хода на диабетния континиум, се събра кохорта от пациенти в целия спектър на гликемичната дисрегулация – Нарушен глюкозен толеранс, НГГ, новооткрит ЗД2, ЗД2 с до 5-годишна давност и ЗД2 с дългогодишна давност. За диагностично уточняване на пациентите се използваха най-актуалните национални и международни консенсуси. Основополагащ за категоризирането на пациентите е консенсусът на American Diabetes Association (ADA). При всеки пациент се определи BMI и съобразно BMI-скалата, се определи нормално тегло, наднормено тегло или степен на затлъстяване от I до IV. Това позволи да се проведе точно детерминиране на степента и стадия на метаболитно нарушение при всеки пациент и последваща правилна интерпретация на получените резултати от анализа на тези групи пациенти. Методиките на категоризиране на метаболитния статус и конкретния стадий на нарушена гликемична регулация са основополагащи във всички разгледани в световната литература, проучвания. Те предлагат важни морфометрични и клинични характеристики на изследваните кохорти пациенти, които имат отношение към релутатите от клиничното изследване на болните, неврофизиологичните и доплерови изследвания. Настоящото проучване не прави изключение, за което свидетелстват

изследваните взаимоотношения между стадия на метаболитно нарушение и стойността на BMI.

За целите на проучването се изготви алгоритъм, чиято основна цел е да установи наличието на полиневритна и/или съдова увреда при пациенти с възбудна и/или отпадна сетивна симптоматика. Същите могат да имат и двигателен дефицит (настоящото проучване изключва пациенти с парези поради увреда на централният двигателен неврон). Алгоритъмът включва следните основни елементи:

1. Оценка на клиничната симптоматика на пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2;
2. Неврофизиологично изследване;
3. Дуплекс-ехография на артериите на крайниците за оценка на съдовия статус на пациентите с предиабет и захарен диабет тип 2;

Анализ на изследвания контингент:

Чрез стационарите и амбулаториите на Клиника по Ендокринология и Клиника по Нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, се подбра кохорта от 30 здрави контроли и 110 пациенти. Относителният дял на пациентите с отделните стадии на гликемична дисрегулация са както следва: здрави контроли – 21%, НГТ– 20%, НГГ– 16%, ЗД2-Н – 11%, ЗД2-5 – 9% и ЗД2-Д – 23%. При изчисляване на BMI на изследваните пациенти, се констатира, че 95 човека (68%) от целия контингент са с наднормено тегло или някаква степен на затлъстяване. Във фазата на ПД, най-голям дял болни са с наднормено тегло (15 човека - 16%) и затлъстяване I степен (15 човека - 16%), за сметка на по-малък дял болни с тежки степени на затлъстяване. Не така стои въпросът с диабетиците, при които, въпреки че се забелязва най-голям дял болни със затлъстяване I степен (25 човека - 26%), се отбелязва по-голям дял болни с тежки степени на затлъстяване. В сравнение с групата болни с ПД, се наблюдава двойно по-голям процент болни със затлъстяване II степен (ПД - 6%/ЗД2-12%). Callaghan BC et al (2016) изследва контингент от 102 човека – пациенти със

затлъстяване и нормогликемия, пациенти със затлъстяване и ПД и пациенти със затлъстяване и ЗД2, които са скринирани чрез клиничен преглед и клинични скали за наличие на полиневропатия, а позитивните за полиневропатия се подлагат на ЕНГ и кожна биопсия. Авторите установяват, че 11% от затлъстелите лица, 29% от лицата със затлъстяване и ПД и 34.6% от диабетиците със затлъстяване имат полиневропатия. Заключението на авторите е, че полиневропатията е често явление при затлъстяване, дори в отсъствието на нарушена гликемия и го поставят като независим рисков фактор за развитие на полиневропатия (Callaghan BC et al 2016). Отново Callaghan et al (2016) представя изследване на 2,382 човека със симптоматична полиневропатия и стигат до заключението, че по-тежката невропатна симптоматика кореспондира с повече метаболитни рискови фактори – не само нарушена гликемия, но и метаболитен синдром (Callaghan BC et al 2016).

От паспортната част на предоставената от болните медицинска документация, а също чрез попълването на индивидуалните карти на пациента се придоби представа за демографската характеристика на изследваната кохорта пациенти. Установи се, че 64% от пациентите са мъже, а 36% – жени. В групата на здравите контроли – 43% са жени, а 57% са мъже. При пациентите с ПД, относителния дял на жените е 48%, а на мъжете – 52%. В групата на пациентите със ЗД2, жените са с много по-малък относителен дял – 23%, а мъжете – 77%. По отношение на възрастовият състав на изследваната кохорта болни, в нея са включени пет възрастови групи в диапазона на 30-79г. Най-голям брой пациенти, и при двете основни групи – ПД и ЗД2, принадлежат към две възрастови групи: 50-59г и 60-69г. От цялата кохорта болни, относителния дял на болните във възрастовата група 50-59г е 42%, а за възрастовата група 60-69г – 27%, т. е. основната част от изследвания контингент са хора в активна, трудоспособна възраст, при които вероятно вече се е изявила или предстои да се изяви клинично някаква патология, свързана с метаболитни нарушения.

Клинични характеристики на изследвания контингент, чрез оценка с клинични скали за полиневритна увреда:

За оценка на това, дали пациентите от изследваната кохорта имат клинични данни за полиневропатия се използваха две клинични скали – NDS и MNSI. NDS е проста и лесна за изпълнение клинична скала, която основно разчита на резултатите от прегледа на пациента. MNSI е комплексна батерия, която включва 2 компонента: въпросник и скала за клиничен преглед на пациента. При пациентите с ПД средните стойности и на скоровете от двете скали са под най-ниския патологична стойност – 2.5±1.03 за NDS и 6±2,89 за MNSI. При изследване на групата пациенти със ЗД2, средните стойности на скоровете и на двете скали се определят като сигнификантно повишени – 8±2,14 за NDS и 11±4.24 за MNSI. Този резултат не означава, че болните с нормален скор нямат оплаквания или не представят дискретни симптоми, които могат да бъдат свързани с начална субклинична полиневритна увреда. При изследването на пациенти със ЗД2 се установиха негативни корелации между скора на NDS и А на SNAP, отведен от суралния нерв. Това се отнася и до MNSI, при която въпреки абнормните скорове, все пак липсва очакваната силна корелация с А на суралния SNAP. Най-вероятно тези резултати са свързани с по-голямата специфичност, характерна за тази скала, т.е. ако чрез батерията се долови сигнификантно нарушение, то да се дължи именно на полиневритна, а не на съдова или опорно-двигателна увреда. Xiong Q et al (2015) изследва 131 пациенти със ЗД2, чрез MNSI, използвайки ЕНГ като златен стандарт за потвърждаване на диагнозата (43.5% от изследваната кохорта има диабетна полиневропатия). Според авторите MNSI показва голяма чувствителност и специфичност и корелира добре с ЕНГ (Xiong Q et al 2015). Големи популационно-базирани проучвания: The San Luis Valley Diabetes Study 1984-1986, MONICA/KORA study, PROMISE study 2004-2006, SH-DREAMS 2011-2012, Olmsted County IG study 2004, които проследяват пациенти с ПД и метаболитен синдром, и прилагат клиничен преглед или клинични скали за установяване на полиневропатия. Най-предпочитана е MNSI- батерията и/или NDS, като съобразно резултата се определя дали изследваните лица имат или нямат

полиневропатия, но с изключение на Olmsted County IG study, не използват ЕНГ за да поставят и електрофизиологична диагноза. MONICA/KORA – S2 и S3-фазите проследява 195 пациенти със ЗД2 и 198 здрави контроли във възрастовия диапазон 25-74 години, използвайки MNSI. Резултатите им показват заболяемост от полиневропатия при 28% от диабетиците, 13% от пациентите с НГТ, 11.3% от пациентите с НГГ и 7.4% от групата без нарушение в гликемията. При The San Luis Valley Diabetes Study се изследват 279 диабетици и 577 здрави контроли, чрез изследване на вибрационен усет и ахилови рефлекси. Заболяемостта от полиневропатия при тази кохорта е 3.9% при здрави контроли, 11.2% при ПД и 25.8% при ЗД2. PROMISE study 2004-2006, включва кохорта от 462 човека, които са изследвани с MNSI и вибрационен усет. От този контингент, 29% от здравите контроли, 49% от пациентите с ПД и 50% от диабетиците са с полиневропатия (Lee CC et al 2015). SH-DREAMS включва кохорта от 2035 човека, изследвани чрез NDS и клиничен преглед. Според резултатите от проучването, 8.4% от диабетиците, 2.8% от пациентите с ПД и1.5% от здравите контроли са с полиневропатия. Заключението на тези проучвания е, че при ПД има риск от развитие на полиневропатия, поради факта, че определена част от изследваните субекти с ПД, включени в тези проучвания показват анамнестични и клинични данни за полиневропатия. При всички горепосочени проучвания, освен Olmsted County IG study 2004, полиневритна увреда се установява чрез снемане на анамнеза, и прилагане на клинична скала (най-често NDS или MNSI). Следователно съществува огромен недостатък в дизайна на проучванията – липсата на ЕНГ. Такава е приложена само в Olmsted County IG study 2004, при което полиневропатия се установява при най-малък относителен дял от изследваните субекти с ПД (1.7%). Тези наблюдения са съпоставими с настоящото проучване, при което след изследване с NDS, 50% от болните с ПД и 92% при ЗД2 имат клинични данни за полиневропатия. След прилагането на MNSI в настоящето проучване, 16% от пациентите с ПД и 60% от диабетиците имат клинични данни за полиневропатия. И при двете скали, резултатите от прилагането им не кореспондират директно с резултатите от ЕНГ. Това налага уточняването и на съдовия статус на болните, за да се изключи артериална недостатъчност като причина за наблюдаваната

сетивна симптоматика. Jaiswal M et al (2017), в рамките на проучването SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) study, изследват 258 човека със ЗД2 с MNSI и установяват, че батерията предлага ранна и чувствителна оценка на симптоматиката на пациентите и подпомага ранното поставяне на диагнозата полиневрит (Jaiswal M et al 2017). Заключението на авторите се припокрива с резултатите от настоящото проучване.

Маркери за съдова увреда:

Изследваха се три маркера – ABI, CIMT и бета-индекс. Първият маркер е показател за периферносъдова дисфункция или недостатъчност, а другите два са показатели са системна съдова дисфункция и атеросклеротична трансформация на цялото съдово русло. Стойности на ABI >1.3, са с преобладаващ относителен дял и при двете групи изследвани пациенти – ПД и ЗД2 (съответно 28% и 37%), което доказва преобладаваща дисфункция на вазомоторните сиптатикови влакна, а не ПАН (ПД – 4%, ЗД2 – 20%), дори и относителния дял на ПАН при пациентите със ЗД2 да е значителен. CIMT като силен, класически маркер за ранна атеросклеротична трансформация на съдовата мрежа показва тенденция за по-високи средни стойности при пациентите със ЗД2 (0.78±0.17 при ЗД2 и 0,71 ±0.17 при ПД). При изчисляване на относителния дял на патологично високи стойности на CIMT при пациентите от двете изследвани групи се установява, че още във фазата на ПД, близо ¼ (24%) от пациентите показват тенденция за значителни морфологични промени на съдовата стена. При пациентите със ЗД2 е почти половината – 48%. Третият маркер – бета-индекс е все още недостатъчно проучен във връзка с метаболитни заболявания. Въпреки това от проведения анализ на средните стойности на маркера за двете групи болни, имайки предвид и средната възраст на кохортата, се оказва най-чувствителен маркер за съдова дисфункция и то още в ранните фази на нарушенна гликемия (ПД – 9.81±3.79, ЗД2 – 10.41±4.24). И трите маркера показват силни корелации с BMI: rho=0.408 – ABI, rho=0.693 – CIMT, rho=0.422–бета-индекс). Hamasaki H et al (2017) провеждат ретроспективно проучване на група от 740 човека, 211 от които имат ЗД2 и диабетна полиневропатия. При изследване на ABI, средните стойности на маркера

за диабетна полиневропатия е 1.12±0.5, а при пациенти без полиневрит – 1.16±0.09. Според авторите, не само нивата на кръвната захар, но и атеросклерозата и съдовата дисфункция са важни фактори, от които зависи нормалната функция или увреждането на периферните нерви, особено сетивните като N. Suralis (Hamasaki H et al 2017) Chevtchouk L et al (2017) правят сравнение между интензитета на невропатната болка при диабетици с полиневропатия и периферна артериална съдова болест (дисфункция или недостатъчност на артериалното кръвообращение). Изследват кохорта от 225 човека, провеждайки ABI и интервю с въпросник по отношение на клиничната симптоматика. Според проучването им, по-висок интензитет на невропатна болка има при ABI >1.3 (съдова дисфункция), особено при давност на заболяването над 10 години (Chevtchouk L et al 2017). Li X et al (2012) провеждат ABI при кохорта от 3924 човека. Индексът е нормален при 3.1% от пациентите, понижен при 5.2%, и висок при 1.7%. Авторите установяват, че повечето болни с абнормна стойност на индекса са с диабетна полиневропатия, извеждайки я като важен рисков фактор за развитие на мозъчно-съдови и периферно-съдови заболявания (Li X et al 2012). Hwang JW et al (2016) изследват 530 пациенти със ЗД2 и диабетна полиневропатия, чрез ABI и маркери на артериална ригидност. Според заключението на авторите, ABI не зависи толкова от тежестта на заболяването, колкото от неговата давност. За маркерите на артериална ригидност важи обратното – те са свързани със тежестта на ЗД2 (Hwang JW et al 2016). Настоящото проучване установи, че периферно-съдовия статус е най-лош при пациенти със ЗД2, които в повечето случаи са с дългогодишен ЗД (след 5-години от поставянето на диагнозата). Резултатите от изброените проучвания се различават от настоящото по това, че интензитета на полиневропатния синдром е най-висок при ниски стойности на ABI (ПАН), а не при съдова дисфункция. Това се потвърждава и от сравненията между съдовия статус на изследваните пациенти и показателите на суралния SNAP. Общото между настоящото изследване и проучените източници по темата е, че ABI и полиневропатията при ЗД2 показват силна взаимовръзка и са свързани с съдовия статус на болните. Avci A et al (2014) изследват контингент от 161 пациенти със ЗД2, 69 от които имат полиневропатия. Средните стойности на CIMT са 0.74±0.15 mm при

пациенти с полиневропатия и 0.67±0.13 при пациенти без такава. Стойностите на маркера в това проучване, освен от възрастта, зависят и от давността на заболяването. ЗД2 и неговата продължителност се извеждат като незивисим важен рисков фактор за развитието на атеросклероза (Avci A et al 2014). Yokoyama H et al (2007) изследват 249 пациенти със ЗД2 и диабетна невропатия, чрез оценка на CIMT, липсата или наличието на ахилови рефлекси и невропатна болка. Авторите стигат до заключението, че диабетната невропатия е значително асоциирана с промяна в стойностите на маркери на ригидност на артериалната стена и предприемането на хигиенно-диетичен и медикаментозев режим, модифициращ прогресията на атеросклерозата на съдовете може да повлияе и върху тежестта на полиневропатията (Yokoyama H et al 2007). Kim ES et al (2011) провеждат срезово проучване на кохорта от 731 пациенти със ЗД2 (средна възраст 57.5 ± 11.2), 127 от тях – с диабетна полиневропатия, изследвайки CIMT и артериална ригидност. Авторите стигат до заключението, че диабетната невропатия е важен независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания поради силна асоциация с увеличена артериална ригидност (cardio-vascular index), дори при нормални стойности на CIMT (Kim ES et al 2011). Настоящото проучване установява в редки случаи пациенти с нормални стойности на CIMT, и несъразмерно високи стойности на бета-индекса. Възможна причина е, че двата маркера принципно изучават един и същи процес – атеросклеротичната трансформация на съда, но се изчисляват на различен принцип и отразяват съответно само морфологичното (CIMT) или функционалното (бета-индекс) измерение на тази патология. Същевременно те са зависими в различна степен от различни модифициращи фактори като възраст, тютюнопушене, BMI и т.н. Бета-индексът е все още недостатъчно проучен маркер на артериална ригидност и в литературата не се намериха конкретни данни за средни стойности на маркера при пациенти със ЗД2 или ПД, а също и при пациенти с диабетна полиневропатия. Veugen MG et al (2017) изследват маркери на артериална ригидност при 415 здрави контроли, 126 пациенти с ПД и 205 пациенти със ЗД2. Заключението на авторите и, че липсва асоциация между маркерите на артериална ригидност и ПД (Veugen MG et al 2017). Този факт прави проучването на неговото значение за оценка на тежестта и

прогресията на съдовите усложнения при ПД и ЗД2 още по-важни, а значението му за оценка на съдовата дисфункция при диабетна полиневропатия предстои да се уточни.

Електроневрография на изследвания контингент:

При отвеждане на SNAP от N. Suralis при двете групи пациенти, в групата на ПД, се изведе средна стойност на А-8.48 при ПД и 5.36 при ЗД тип 2. При оценка на показателя CV (скорост на провеждане), при двете групи има значителна разлика: ПД- 48.31, ЗД2- 31.09 м/сек. При групата пациенти с ПД, сурален SNAP не се отведе при 4% пациенти при докато при групата болни със ЗД2, суралния SNAP липсваше при 22 (37%) човека. В групата болни с ПД, преобладаващата част (86%) от пациентите са без отклонения в характеристиките на сетивния потенциал. При изследване на SNAP от N. Peroneus Superficialis при двете групи пациенти, се откриха средни стойности на А при пациенти с ПД- 3.04±3.353, а при пациенти със ЗД2 – 2.18±3.775. Осреднените стойности на CV на сетивните отговори е 22.7±23.08 за пациентите с ПД и 16.8±24.97 при пациентите със ЗД2. Относителните дялове на пациентите, при които не се отвежда SNAP от този нерв са значително повече, в сравнение със суралния SNAP, дори в групата на пациентите с ПД. Повече са и пациентите с абнормни потенциали (ниски А, удължени DL и/или забавени CV). Установи се статистически значима разлика по отношение на средните стойности на А CV на SNAP, отведен от N. peroneus Superficialis между здравите контроли и пациентите с ПД. Sahin et al. (2009) проучват група от 43 пациенти с ПД (средна възраст 53±12) и 34 здрави контроли (средна възраст 50±15), прилагайки MNSI и ЕНГ на дисталните моторни и сетивни нерви. Според авторите, средните стойности на А на суралния SNAP при пациенти с ПД е 13.2±5.8, средната CV е 48.4 ± 4.9, а относителният дял на абнормните потенциали, отведени от N. Suralis при пациенти с ПД е 20.9%. Авторите се опират на този голям относителен дял на абнормални сетивни потенциали като признак на полиневритна увреда, въпреки че не установят статистически значима разлика между средните стойности на А и CV на суралния нерв между здрави контроли и пациенти на НГТ (Sahin et al 2009). Sun Im et al. (2012) изследват кохорта от 147 човека, която включва здрави контроли, ПД и ЗД2 на

възраст между 20 и 70 годишна възраст, с клинична скала за оценка на полиневритна увреда (Toronto Clinical Scoring System) и ЕНГ на дисталните сетивни нерви. Проучването им констатира, че суралния SNAP е със средни стойности 12.8±5.4 при ЗД2 и 12.2±5.2 при ПД. Оценката на сетивните отговори отведени от N. Peroneus Superficialis показва, че средната стойност на А на потенциала е 13.2±5.8 при ПД, а при изследваната от тях група диабетици, средната А на суралния SNAP е 13.1±5.4. Въпреки нормалните средни стойности на двата потенциала, авторите установяват статистически значими различия между SNAP при ПД, ЗД2 и здрави контроли, определяйки ги като чувствителен маркер за усложнение на нарушения гликемичен контрол (Im S et al 2012). Güler S et al (2000) установява липса на сензорен отговор отведен от N. Suralis в 36% от изследваните пациенти с ПД (Güler S et al 2000). Mohseni S et al (2017) проследяват ЕНГ и хистологичната находка от биопсия на сурален нерв при здрави контроли (n=10), пациенти с НГТ (n=10) и диабетици (n=10) в рамките на 11 години. Средната стойност на А на суралния SNAP при пациентите с НГТ е 11.3 (3.9–15.4), а CV – 47.0 (43.8–47.0), докато при ЗД2 има по-ниски средни стойности на двата маркера, респективно А – 3.7 (2.2–6.4) и CV – 41.0 (38.3–45.0) (Mohseni S et al 2017). Въпреки немалките разлики в средните стойности на А и CV на SNAP, отведен от N. Suralis се наблюдава тенденция към преобладаващи нормални стойности на тези показатели при болните с ПД, дори при наличие на значителни вариации в числеността, средната възраст и морфометрични критерии. Тези резултати сочат, че N. Suralis не е особено чувствителен показател при гликемични нарушения във фазата на ПД. Причината за това е че N. Suralis, макар и сензорен е дебело-миелинизиран мощен нерв и трудно може да бъде засегнат в началото на гликемичната дисрегулация. При авансирало метаболитно нарушение, суралния SNAP може да се превърне в ценен маркер за тежестта и фазата на заболяването. Panta R et al (2017) изследват клинично и чрез отвеждане на сетивни потенциали от N. Suralis двустранно, група от 35 пациенти с ранен ЗД2 (средна възраст – 53.67±2.74, средна продължителност на заболяването – 5.43±2.56), които нямат клинични данни за полиневритна увреда и 35 здрави контроли. Авторите установяват, че потенциалите са със статистически значими по-ниски амплитуди,

спрямо здравите контроли: средната А – 11.96±4.45 при ЗД2 и средна А – 16.62±6.20 при здрави контроли. Средните CV – 56.30±5.09 при ЗД2 и и CV – 59.08±8.40 при здрави контроли не показват статистически значима разлика ($p<0.05$). Заключението им е, че дори при липса на полиневропатен синдром, при пациенти със ЗД2 има наличие на начална аксонална загуба, която нараства с напредване на заболяването (Panta R et al 2017). Това заключение съвпада и с наблюдаваните резултати от настоящото проучване. В проучената литература често се цитират няколко големи популационно-базирани проучвания: The San Luis Valley Diabetes Study 1984-1986, MONICA/KORA study, PROMISE study 2004-2006, SH-DREAMS 2011-2012, Olmsted County IG study 2004, които проследяват пациенти с ПД и метаболитен синдром, и прилагат анамнестични и клинико-лабораторни методи за установяване на полиневропатия. Съществува огромен недостатък в дизайна на проучванията – липсата на ЕНГ. Такава е приложена само в Olmsted County IG study 2004, при което полиневропатия се установява при най-малък относителен дял от изследваните субекти с ПД (1.7%). Друго популационно-базирано проучване Rotterdam Study, при което освен анамнеза, клинико-лабораторни изследвания, изчисляване на BMI се прилага и ЕНГ води до заключението, че при пациенти с ПД и/или метаболитен синдром полиневропатия не се наблюдава (Hanewinckel R et al 2016). Hube L et al (2017) изследват 28 пациенти с диабетна полиневропатия и 30 пациенти с хронична идиопатична полиневропатия, със стандартизирани скали, уточняване на наличието на метаболитен синдром, ЕНГ и биопсия от сурален нерв. При диабетиците (25% от тази група са с метаболитен синдром), А на суралния SNAP е 4.3±4.8, CV – 32.8±20.7, докато при пациентите с хроничната идиопатична полиневропатия (10% от тези пациенти са с метаболитен синдром), маркерите са със сходни средни стойности: А – 3.9±3.7, CV– 34.0±20.7. Авторите не откриват статистически значими разлики между средните стойности на А и CV на суралния SNAP между изследваните групи пациенти с диабетна и хронична идиопатична полиневропатия. Заключението на авторите е, че при двата типа полиневропатии, клиничната картина и ЕНГ са със сходни характеристики, докато метаболитния синдром и наличието на последваща съдова увреда са важни модифициращи фактори за тежестта на заболяването (Hubes

L et al 2017). В сравнение с проучените литературни източници, средните стойности на A и CV на изследваната група болни с ПД и ЗД2 без дългогодишна давност, са по-различни в сравнение с тези показатели на изследваната кохорта пациенти при настоящото проучване. Една от причините за тази разлика могат да бъдат различия в средните стойности на BMI, ръст, възраст и други морфометрични критерии между изследваните групи пациенти. Изводите от представените литературни източници съвпадат с обощението от настоящото проучване – суралния SNAP дава по-ясна представа за прогресията и тежестта на ЗД2, но не е толкова чувствителен маркер за ранна, субклинична полиневритна увреда. Такъв маркер може да бъде сетивния потенциал, отведен от N. Peroneus superficialis. Литературата не представя достатъчно информация от проучвания на този нерв при ПД и ЗД2, което изисква повече проучвания на промените на този нерв, особено при ПД. При изследването на SSR при двете групи пациенти се установиха средни стойности на маркера – 0.227 ±0.212 при ПД, а при пациентите със ЗД2 – 0.145±0.438. Статистически значими разлики се установяват между SSR при здрави контроли и пациенти с ПД и ЗД2. При двете изследвани групи болни, с най-голям относителен дял са абнормните стойности на SSR – 78% от пациентите с ПД и 40% от пациентите със ЗД2. Tiftikcioglu BI et al (2016) изследват кохорта от 25 пациенти с НГТ, 25 диабетици и 30 здрави контроли. При пациентите с НГТ, SSR е 1.38, при ЗД2 е 1.02, а при здравите контроли – 1.23. Авторите констатират незначителни разлики в средните стойности между пациентите с нарушена гликемия и здравите контроли, предлагайки липсата на потенциал да се приема за патологичен признак, а не абнормните стойности, които не винаги съответстват на тежестта и продължителността на ЗД2. [Tiftikcioglu BI et al 2016] Levy DM et al (1992) измерват SSR при 68 диабетици и 46 здрави контроли, установявайки че SSR при ЗД2 е 0.254, докато при другата група е 0.350 (Levy DM et al 1992). Niakan E et al (1988) изследват SSR при 72 диабетици с доказана сензо-моторна полиневропатия и установяват че потенциалът не се отвежда при 83% от пациентите, извеждайки това изследване като ценен маркер за полиневритна увреда (Niakan E et al 1988). Sahin et al (2009) изследват SSR при 43 пациенти със НГТ и 34 здрави контроли, установявайки статистически значима разлика за маркера между

двете изследвани групи пациенти. Авторите заключават, че при НГТ може да се развие автономна невропатия, а в 42.3% от случаите се развива невропатна увреда на малките немиелинизирани нервни влакна (Sahin et al 2009). Въпреки разликите в средните стойности на SSR между настоящото проучване и проведената литературна справка, изводите са същите – SSR остава ранен и чувствителен маркер за начална полиневритна увреда. При анализ на трите неврофизиологични маркера, излиза че SSR и N. Peroneus superficialis са чувствителни и ранни маркери за потенциална полиневритна увреда. Средните стойности на А на тибиалния нерв е 11.226±2.212 при здрави контроли, 11.584±4,800 при ПД и 10.538±8,507 при ЗД2. Средните стойности на CV, при здрави контроли е 45.47±2,480, ПД –45.104±3.559, ЗД2 – 41.675±10.591. Средните стойности на CV на тибиалния CMAP, са 45.47±2.480 при здрави контроли, 45.10±3.559 при ПД и 41.67±10.591. Установява се липса на корелация между средните стойности на А на тибиалния CMAP и скоровете на NDS и MNSI. Средните стойности на А на перонеалния CMAP при здрави контроли е 8.180±1.711, ПД – 6.207±2.575, а при ЗД2 е 5.063±4.592. Средните стойности на CV на перонеалния CMAP при здрави контроли е 45.456±2.485, ПД – 45.374±3.751, а при ЗД2 е 36.973±14.173. Установява се отрицателна корелация между А на перонеалния CMAP и NDS и MNSI. Сравенението на наблюденията от настоящото проучване с резултати от литературни източници не показва съществени разлики в заключенията. Sahin S et al (2009), сравняват характеристиките на CMAP на N. Tibialis и N. Peroneus, показват липса на статистически значими разлики между А и CV на перонеалния и тибиалния CMAP между изследваните пациенти с НГТ и здравите контроли, което кореспондира с находките от настоящото проучване. Същите автори установяват липса на статистически значими разлики между А и CV на сетивните потенциали, отведени от N. Medianus и N. Ulnaris (Sahin et al 2009). По отношение на А и CV на сетивните потенциали, резултатът е същият и при настоящото проучване. Сетивните потенциали неслучайно представляват основен интерес при ЕНГ-изследванията при ПД, тъй като моторните потенциали не показват значителна разлика в А и CV. Дори да се установи статистически значима разлика в тибиалния и перонеалния CMAP,

трудно може да се докаже, че това се дължи именно на метаболитната нокса, а не на преднокоренчева увреда, артериална недостатъчност на долните крайници и др.

Капиляроскопия:

Проведената литературна справка уточни, че при диабетно болните липсват патогномонични морфологични промени, засягащи капилярите (като при някои ревматологични заболявания например). Въпреки това провеждането на видеокапиляроскопия има някои често срещани характеристики. По време на настоящото проучване, се установи, че видеокапиляроскопията е лесен за изпълнение и ефективен метод за директно определяне на съдовата дисфункция при пациенти с различни стадии на нарушена глюкозна регулация. При пациентите с ПД се установяват белези на луксозна перфузия – „гигантски капиляри“, дилатирани капилярни бримки и в по-малка степен – спастични капиляри. При изследване на групата пациенти със ЗД2 се установи, че капилярите стават предимно спастични, свити и има аваскуларни зони. Тези находки сочат, че в началните стадии на диабетния континиум се наблюдава съдова дисфункция с предимно съхранено микроваскуларно русло. С напредване на метаболитните нарушения, дегенеративните процеси имат превес с наблюдаване на малки, свити капилярчета с патологично променена съдова стена. Типът на капиляроскопията е различен при болни с ЗД 2 и ПД. Най-тежки са измененията при болни с ЗД2, и еднакъв на тези с предиабет и контролната група. Rajaei A et al (2015), при кохорта от 235 пациенти със ЗД на средна възраст 59.91 ± 12.39, установяват нарушения в микроваскуларната архитектура, нарушения в капилярната дистрибуция и морфология. Най-често описваните находки от авторите са извити, усукани капиляри и ангиогенеза и гигантски капиляри. [Rajaei A et al 2015] Други автори намират по-тежка степен на увреда при диабет (трета и четвърта степен по Fagrel), но ние не намерихме данни за четвърта степен. Намери се слаба корелационна зависиомост между промените в капиляроскопията и продължинителността на диабета ($r<-0.3$).

Установяването на капиляроскопски образ на болните с ппредиабет с тези на контролната група, което показва, че продължителността на заболяването е важна за промените в капилярното русло.

Изводи

- Скалите – NDS и MNSI са достъпни и чувствителни средства за оценка на полиневритна увреда при пациенти със захарен диабет тип 2, но липсва специфичност по отношение на етиологията на оплакванията и симптомите, които оценяват.
- Двигателните нерви не са толкова уязвими към увреждащи метаболитни нокси, за разлика от сетивните нерви.
- N. Suralis се увреждат по-късно в хода на прогресията на гликемичното нарушение.
- N. Peroneus superficialis и SSR показват увреда, респективно на сетивните и автономни нервни при пациенти в предиабет.
- Оценяването на съдовият статус на пациентите с предиабет и захарен диабет тип 2, установи сигнификантна съдова дисфункция, начална атеросклеротична трансформация на пациенти още във фазата на предиабет.
- Капиляроскопията се показа като лесен и неинвазивен метод за директно установяване на наличие на микроангиопатия.

Приноси

Научно-теоретични:

1. За първи път в България се проведе клинична оценка на невропатните симптоми на болни с предиабет и захарен диабет тип 2, посредством две скали – NDS и MNSI. Оцени се тяхната диагностична чувствителност при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2. Обсъди се специфичността на тези две скали по отношение на двигателни и сетивни симптоми, причинени от полиневрит или от микро- и макросъдова дисфункция и периферна артериална недостатъчност при болни с предиабет

2. Осъвремени се информация по отношение на ЕНГ характеристиката на полиневритната увреда при предиабет и захарен диабет тип 2, потвърждавайки световния литературен опит. Според него дебело-милинизираните нервни влакна остават относително незасегнати във фазата на предиабет. За първи път в България се проучи N. Peroneus Superficialis в качеството си на по-ранен маркер за начална полиневритна увреда птри болни с предиабет за първи път.

3. Проучи се значението на доплеровата софтуерна програма E-Tracking и нейният основен маркер – бета–индекс за артериална ригидност за оценка на предиабетната и диабетна ангиопатия. Този маркер предостави ценна инфармация за състоянието на периферната съдова мрежа, поради относителната му независимост от замъгляващи фактори като абнормни показатели на липидния профил.

4. Проучи се значението на статичната капиляроскопия за диагностика на периферносъдова дисфункция при предиабет и захарен диабет тип 2 и установяване на микроангиопатия.

Практически

1. Създаде се комплексен алгоритъм за оценка на клиничния статус на болни с предиабет и захарен диабет тип 2, като основната насоченост на този алгоритъм е към двете най-инвалидизиращи и потенциално животозастрашаващи усложнения на захарен диабет тип 2 – невропатия и периферна ангиопатия.

2. Приложи се нов доплеров маркер за оценка на съдовата функция при пациенти с предиабет и захарен диабет тип 2. Доказа се, че Бета-индекса с по-чувствителен за ранна съдова увреда и дори проявява определена специфичност по отношение на изясняване на ролята на инсулиновата резистентност в процеса на съдова увреда.

3. Приложи се статичната капиляроскопия като метод за непосредствена диагностика на диабетна ангиопатия, с уточняване на морфологичните и степенни характеристики за оценка на това усложнение.

4. Проучиха се ЕНГ-характеристиките на сетивните отговори от сетивните нерви на долни крайници на част от българската популация с предиабет и захарен диабет тип 2.

5. Предложиха се два неврофизиологични маркера – SSR и SNAP (отведен от N. Peroneus Superficialis), които ако са абнормни при пациентите с предиабет да служат за основание за по-чести контролни ЕМГ-изследвания и включване на съответните диетични и медикаментозни методи за профилактика на възникването на клинично и електрофизиологично изявена полиневритна увреда.

Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд

Публикации:

1. С. Начева, Ю. Петрова, З. Каменов. Предиабет и предиабетна невропатия – етиологични и патофизиологични механизми. Медицински преглед. 2015;51(3):5-11

2. С. Начева, Ц. Гатев, Я. Асьов, З. Каменов, Ю. Петрова. Оценка на периферната артериална ригидност при болни с предиабет и диабет тип 2. Медицински преглед. 2017;51(5):1-4

3. S. Nacheva, Z.A. Kamenov, J. Petrova, D. Krastev. Nerve conduction studies in patients with prediabetes and diabetes-just how significant are they? Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences, 2017;4:531-537, IF - 0.251

Участия в научни форуми с публикувани резюмета

1. Poster: S. Nacheva, I. Petrova, Z. Kamenov, J. Petrova. Evaluation of arterial stiffness in impaired glucose tolerance as an early marker of diabetes mellitus. EAN, Germany, 2015

2. Постер: С. Начева, Ц. Гатев, Я. Асьов, З. Каменов, Ю. Петрова. Съдова увреда при предиабет и диабет тип 2 нови доплерсонографски възможности за диагностика. XVI Национален конгрес по неврология, Златни пясъци, 2017

Участие в изследователски проекти:

1. Ю. Петрова, З. Каменов, Р. Иванова, С. Начева. Изследователски проект на тема: Неинвазивни и инвазивни методи за диагностика на предиабетната невропатия. GRANT 2014 към МФ, МУ София.

2. З. Каменов, Ц. Гатев, Ю. Петрова, С. Начева. Изследователски проект на тема: Неврологични, съдови и биохимични фактори в еволюцията на диабетно стъпало. GRANT 2016 към МФ, МУ София.

Книгопис

1. Байкушев С. Клинична електромиография. София, Медицина и физкуктура, 1987
2. Байкушев С, Чалъкова –Атанасова Н. Клинична електромиография.Пловдив, 1992
3. Бахчеванов К. Ранни неврологични и когнитивни нарушения при метаболитен синдром. Дисерт., Пловдив, 2017
4. Василева Е. Невросонологични проучвания при каротидна атеросклероза и исхемичен мозъчен инсулт.Док дисертация, 2015г
5. Вейн М, Данилов Б. Диагностическое значение въізваннтих кожнъих симпатичких потенциалов. Ж. Невропа Психиатр 1992, 92;3-7
6. Дойчинов А. Клинична ангиология. София. , Медицина и физкуктура,.1992, стр. 25-30; стр. 45-49; стр. 62-64
7. Ишпекова Б, Харизанов Миланов И. Измерване на проводимостта на n. suralis при болни с полиневропатии. Неврол, Психиатр. Неврохирург, 1986, стр. 26; стр. 25-27
8. Каменов З. Диабетна невропатия. София. 2006. стр. 116
9. Каменов З. Медикаментозно лечение на Захарния диабет тип 2. София 2011; стр. 45-54
10. Миланов И. Неврология. Под ред И. София, Медицина и физкуктура, 2012
11. Миланов И, Ишпекова Б, Христова Л. Клинична електромиография. Под ред. И. Миланов, София. Медицина и физкултура 2011. стр. 355
12. Спасова Н. Изследване на морфологичните и физиологичните промени в периферни артериални съдове при олиго- и асимпптомни болни с рискови фактори за атеросклероза. Дисертация, София, 2011, стр. 48-49; стр. 139
13. Станчев Д. Диабетна невропатия-клинични и електрофизиологични проучвания. Канд дисерт, София, 1976, 113-160,178-198

14. Станчев Д, Узунов Н, Никоевски Н. Електроневрографски проучвания на сетивната функция на n. suralis при болни с диабет. Неврол, Психиатр. Неврохирург. 1980,6;458-461
15. Петрова Ю. Сранителни клинични, вегетологични, електромиографски и доплерсонографски проучвания при някой невропатии. Канд дисер 1994
16. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016 Jul 6.
17. Albers J. Clinical neurophysiology of generalized polyneuropathy. J Clin Neurophysiol. 1993; 10:149–166
18. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide defi nition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006 May;23(5):469-80
19. Al-Moallem MA, Zaidan RM, Alkali NH. The sympathetic skin response in diabetic neuropathy and its relationship to autonomic symptoms. Saudi Med J. 2008;29(4):568-72
20. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Muscle Nerve 1999;22(suppl 8):S3–S300
21. Anand V. Doobay, Sonia S. Anand. Sensitivity and Specificity of the Ankle–Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1463-1469
22. Anderson NJ, King MR, Delbruck L et al. Role of insulin signaling impairment, adiponectin and dyslipidemia in peripheral and central neuropathy in mice. Dis Model Mech. 2014 Jun; 7(6): 625–633
23. Andersson U, Leighton B, Young ME, et al. Inactivation of aconitase and oxoglutarate dehydrogenase in skeletal muscle in vitro by superoxide anions and/or nitric oxide. Biochem Biophys Res Commun 1998; 249: 512–6
24. Ando T, Okada S, Niijima Y, et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is a risk factor for early-stage atherosclerosis. Diabet Med. 2010 Dec;27(12):1430-5

25. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. Mayo Clin Proc. 2006;81(4 Suppl):S3-11
26. Arora S, Pomposelli F, LoGerfo FW, Veves A. Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization. J Vasc Surg. 2002;35:501–5
27. Avci A, Demir K, Kaya Z, et al. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in diabetic peripheral neuropathy. Med Sci Monit. 2014 Oct 29;20:2074-81
28. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. World J Diabetes. 2015 Mar 15; 6(2): 296–303
29. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. Circulation.2000;101:1780–1784
30. Barchetta I, Riccieri V, Vasile M, et al. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy. Diabetic Med 2011;28:1039–44
31. Beckman KB, Ames BN. Endogenous oxidative damage of mtDNA. Mutat Res 1999;424:51–8
32. Bergmann SR. Carotid plaque measurement is superior to IMT Invited editorial comment on: Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis –Yoichi Inaba, MD, Jennifer A. Chen MD. Atherosclerosis 2012; 220: 34–35
33. Bierhaus A, Haslbeck KM, Humpert PM, et al. Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily. J. Clin. Invest. 2004;114:1741–1751
34. Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, Block JE. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. Diabetes Care. 2005;28:2361–2366
35. Borch-Johnsen K et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glucose. Diabetologia 2004;47:1396-1402

36. Boulton AJ, Scarpello JH, Ward JD. Venous oxygenation in the diabetic neuropathic foot: evidence of arteriovenous shunting? Diabetologia. 1982;22:6–8
37. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. Med Clin North Am. 1998;82(4):909-929
38. Boulton AJM, Malik RA. Neuropathy of Impaired Glucose Tolerance and Its Measurement. Diabetes care. 2010;33:207-209
39. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. J Neurol Sci. 1996;138(1-2):120-4
40. Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide, cytochrome c and mitochondria. Biochem Soc Symp 1999;66:17–25
41. Bruce SG, Young TK. Prevalence and risk factors for neuropathy in a Canadian First Nation community. Diabetes Care. 2008;31:1837–41
42. Brussee V, Cunningham FA., Zochodne DW. Direct insulin signaling of neurons reverses diabetic neuropathy. Diabetes. 2004;53, 1824–1830
43. Burke D, Skuse N, Lethlean K (1974) Sensory conduction of the sural nerve in polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1974; 37:647–652
44. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes.1999;48:1856–1862
45. Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. Ann Neurol 2013; 74: 397–403
46. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M et al. Exploring the association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. JAMA Neurol. 2016 Dec 1; 73(12): 1468–1476.
47. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. Diabetes Care. 2016 May;39(5):801-7
48. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E et al. Association Between Metabolic Syndrome Components and Polyneuropathy in an Obese Population. JAMA Neurol. 2016 Dec 1;73(12):1468-1476

49. Cameron N.E., Gibson T.M., Nangle M.R et al. Inhibitors of advanced Glycationend product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes. Ann. NY Acad. Sci. 2005;1043,784–792
50. Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. Curr. Drug Targets. 2008;9:60–67
51. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, et al. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia.2001;44:1973–1988
52. Cappellari A, Airaghi L, Capra R. Early peripheral nerve abnormalities in impaired glucose tolerance. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2005; 45:241–244
53. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvasular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2016;20(4):546-551
54. Chawla R, Gupta S, Punyani H. Correlation Between Autonomic Neuropathy and Distal Peripheral Neuropathy and Its Co-association with Peripheral Vascular Disease in Type-2 Diabetes Mellitus Patients. Presented on American Diabetes Association's 70th Scientific Session; June 25; Orlando, FL, USA. 2010
55. Chawla R, Poddar A, Chawla R. High Prevalence of CAN in New Onset T-2 Diabetes Patients. Presented on American Diabetes Association's 68th Scientific Session; June 8; San Francisco, CA. 2008
56. Chen HS, Shan YX, Yang TL, et al. Insulin deficiency downregulated heat shock protein 60 and IGF-1 receptor signaling in diabetic myocardium. Diabetes. 2005;54:175–181
57. Chevtchouk L; Silva MHS, Nascimento OJM. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75(8):533-538
58. Christie MJ. Electrodermal activity in the 1980s: a review. J Roy Soc Med 1981;74:616-622
59. Coelho M, Oliveira T and Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. Arch Med Sci. 2013 Apr 20; 9(2): 191–200

60. Coskun U, Yildiz A, Esen OB, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. Cardiovasc Ultrasound 2009; 7: 59
61. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992;326:381–386
62. Cucullo L, McAllister MS, Kight K et al: A new dynamic in vitro model for the multidimensional study of astrycyte-endothelial cell interactions at the blood-brain barrier. Brain Res, 2002; 951(2): 243–54
63. Davidson EP, Coppey LJ, Calcutt NA, et al Diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats causes microvascular and neural dysfunction. Diabetes Metab Rev 2010; 26: 306–318
64. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2011;364:1104–15
65. Deng G, Su JH, Ivins KJ, et al. Bcl-2 facilitates recovery from DNA damage after oxidative stress. Exp Neurol 1999;159:309–18
66. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms. World J Gastroenterol. 2007;13(2):175-91
67. Duan J, Zheng C, Gao K, et al. Ultrasonography of lower limb vascular angiopathy and plaque formation in type 2 diabetes patients and finding its relevance to the carotid atherosclerotic formation. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2014;30(1):54-58
68. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129–139
69. Duran-Jimenez B, Dobler D, Moffatt S, et al. Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes. Diabetes. 2009; 58: 2893–2903
70. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: The OC IG Survey. Diabetes Care. 2012; 35: 584-591

71. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, et al. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. Diabetes Care 2006;29:2282–2288
72. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Diabetes Care 1999;22:1479–1486
73. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, et al. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. Brain. 1985;108:861–880
74. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurology 1992;42:1164–1170
75. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993;43:817–824
76. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol. 1980; 8: 590–596
77. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, et al. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. N Engl J Med. 1988; 319: 542–548
78. Edmonds ME, Roberts VC,Watkins PJ. Blood flow in the diabetic neuropathic foot. Diabetologia. 1982;22:9–15]
79. Edwards CM, Cusi K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016 Dec;45(4):751-764
80. Eichberg J. Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy? Int. Rev. Neurobiol. 2002;50:61–82
81. Eisenstein EM, Eisenstein D, Bonheim P, Welch EA. Habituation of the galvanic skin response in adult males as a function of age. Physiol Behav 1990; 48:169-173
82. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. Electroenceph Clin Neurophysiol. 1990; 76: 258-267

83. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. Diabetes Care. 1998 Jul;21(7):1178-82

84. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetrical polyneuropathy: a definition for clinical research. A report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 2005;86(1):167-74

85. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1989; 321:337-43

86. Eriksson KF, Nilsson H, Lindgarde F, et al. Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. Diabet Med. 1994;11(3):279–85

87. Esenabhalu VE, Schaeffer G, Graier WF: Free fatty acid overload attenuates Ca(2+) signaling and NO production in endothelial cells. Antioxid Redox Signal.2003;5:147 –153

88. Esposito K et al. Post meal glucose peaks at home associate with carotid intima media thickness in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1345-50

89. Feig DS, Zinman B, Wang X, et al. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. CMAJ. 2008;179:229–34

90. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, et al. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990–2000. Diabet Med. 2007;24:200–7

91. Forouhi NG, Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. Medicine. 2014;42:698–702

92. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, et al. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990–2000. Diabet Med. 2007;24:200–7

93. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. Annu Rev Med 1975; 26: 521–536

94. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, et al. The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease. Eur Heart J 1994; 15: 781–785

95. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. Ann Neurol 1994;36:408–415

96. Giannini C, Dyck PJ: Basement membrane reduplication and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. Ann Neurol, 1995; 37(4): 498–504

97. Goadby HK, Downman CB. Peripheral vascular and sweat — gland reflexes in diabetic neuropathy. Clin Sci Mol Med 1973;45(3):281-289

98. Gómez-Hernández A, Beneit N, Castroverde S and Escribano O. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. Int J Endocrinol. 2016; 2016:1216783

99. Gordon Smith A. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2012;17(suppl 2):15-21

100. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl J Med. 1987; 316: 599–606

101. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, et al. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. Diabetes Care. 1992; 15: 1902–1925

102. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017 Apr;24(2):103-111

103. Grote CW, Groover AL, Ryals JM, et al. Peripheral nervous system insulin resistance in ob/ob mice. Acta Neuropathol Commun. 2013; 1: 15

104. Grote CW, Wright DE. A Role for Insulin in Diabetic Neuropathy. Front Neurosci. 2016; 10: 581

105. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28(4):629-36

106. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2595–2600

107. Gujral UP, Mohan V, Pradeepa R et al. Ethnic Variations in Diabetes and Prediabetes Prevalence and the roles of Insulin Resistance and β-cell Function: The CARRS and NHANES Studies. J Clin Transl Endocrinol. 2016 Jun 1;4:19-27

108. Güler S, Berker D, Atasoy HT et al. Electrophysiological Changes in Patients with Impaired Glucose Tolerance. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, (2000) 4 : 123-128

109. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA et al: Thrombomodulin defi ciency in human diabetic nerve microvasculature. Diabetes, 2002; 51(6): 1957–63

110. Hanefield M, Kochler C, Schaper F et al – Post prandial glucose is an independent risk factor for increased carotid intima thickness in non diabetic individuals. Atherosclerosis 1999;144:229

111. Hanewinckel R, Drenthen J, Hofman A et al. Abdominal Obesity is Related to Polyneuropathy, Irrespective of Diabetes: A Population-Based Analysis. Neurology Apr 2016, 86 (16 Supplement) P5.081;

112. Hanewinckel R, Ikram MA, Franco OH et al. High body mass and kidney dysfunction relate to worse nerve function, even in adults without neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2017 Jun;22(2):112-120

113. Hamasaki H et al. Diabetic neuropathy evaluated by a novel Device: sural nerve conduction is associated with glycemic control and ankle–Brachial Pressure index in Japanese Patients with Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2017 Aug 15;8:203

114. Haslbeck KM, Schleicher E, Bierhaus A, et al. The AGE/RAGE/NF-(kappa)B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT) Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2005;113:288–291

115. Hayden MR, Tyagi SC. Neural redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and diabetic neuropathy. Med Sci Monit. 2004;10(12):RA291-307

116. Hayden MR, Tyagi SC: Intimal Redox Stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atheroscleropathy. Cardiovascular Diabetology, 2002; 1(1): 3

117. Hayden MR, Tyagi SC: Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (ATHEROSCLEROPATHY) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. Cardiovascular Diabetology,2003; 2(1): 2

118. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001;104(22):2673-8

119. Higashi Y, Oshima T, Sasaki N, et al. Relationship between insulin resistance and endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. Hypertension.1997;29:280–285

120. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. J Vasc Interv Radiol. 2006 Sep;17(9):1383-97

121. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, et al. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Arch Neurol. 2006;63:1075–9]

122. Holzenberger M, Dupont J, Ducos Bet al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. Nature. 2003;421:182–187

123. Homs J, Pagès G, Ariza L et al. Intrathecal administration of IGF-I by AAVrh10 improves sensory and motor deficits in a mouse model of diabetic neuropathy. Mol Ther Methods Clin Dev. 2014;1:7

124. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. Drugs. 2015; 75(10): 1071–1094

125. Huang YN, Jia ZR, Shi X, et al. Value of sympathetic skin response test in the early diagnosis of diabetic neuropathy. Chin Med J. 2004;117:1317-1320

126. Hube L, Dohrn MF, Karsai G et al. Metabolic Syndrome, Neurotoxic 1-Deoxysphingolipids and Nervous Tissue Inflammation in Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy (CIAP). PLoS One. 2017 Jan 23;12(1):e0170583

127. Hughes RA, Umapathi T, Gray IA, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Brain 2004;127:1723-1730

128. Hwang JW, Pyun SB, Kwon HK. Relationship of Vascular Factors on Electrophysiologic Severity of Diabetic Neuropathy. Ann Rehabil Med 2016;40(1):56-65

129. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017 Dec 30;9(Suppl 2):49-57

130. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 5. Brussels: International Diabetes Federation; 2011

131. Im S, Kim SR, Park JH et al. Assessment of the medial dorsal cutaneous, dorsal sural, and medial plantar nerves in impaired glucose tolerance and diabetic patients with normal sural and superficial peroneal nerve responses. Diabetes Care. 2012 Apr;35(4):834-9.

132. Ishii DN. Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Brain Res Brain Res Rev. 1995;20:47–67

133. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. The Lancet 2010; 376: 419–430

134. Jacob RJ, Sherwin RS, Greenawalt K, et al. Simultaneous insulinlike growth factor I and insulin resistance in obese Zucker rats. Diabetes. 1992;41:691–697

135. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2017 Sep;40(9):1226-1232

136. Jonkers IJ, van de Ree MA, Smelt AH, et al. Insulin resistance but not hypertriglyceridemia per se is associated with endothelial dysfunction in chronic hypertriglyceridemia. Cardiovasc Res.2002;53:496 –501

137. Kabadi UM. Major Pathophysiology in Prediabetes and Type 2 Diabetes: Decreased Insulin in Lean and Insulin Resistance in Obese. J Endocr Soc. 2017 May 10;1(6):742-750

138. Karl H, Sato A, Schmidt RF. Electrodermal reflexes induced by activity in somatic afferent fibres. Brain Res 1975; 87(23): 145-150

139. Kärvestedt L, Eva Mårtensson E, Grill V. Peripheral Sensory Neuropathy Associates With Micro- or Macroangiopathy. Diabetes Care. 2009 Feb; 32(2): 317–322

140. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, et al. Non-invasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. Cardiovasc Res.1987;21:678-687

141. Kayser-Gatchalian M, Neundo¨rfer B. Sural nerve conduction in mild polyneuropathy. J Neurol. 1984; 231:122–125

142. Kellogg AP, Pop-Busui R. Peripheral nerve dysfunction in experimental diabetes is mediated by cyclooxygenase-2 and oxidative stress. Antioxid Redox Signal. 2005;1521–1529

143. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complication Study. DiabMed.2002;19:900-909

144. Khan A, Faheem M, Shah ST et al. Frequency of abdominal obesity and its association with diabetes mellitus among people of peshawar. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2015 Jul-Sep;27(3):617-9

145. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2002;25:1862–8

146. Kim J, Montagnani M, Kwang Kon Koh et al. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. Molecular and Pathophysiological Mechanisms. Circulation. 2006;113:1888-1904

147. Kim ES, Moon SD, Kim HS et al. Diabetic peripheral neuropathy is associated with increased arterial stiffness without changes in carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011 Jun;34(6):1403-5

148. Kinoshita JH. A thirty year journey in the polyol pathway. Exp Eye Res 1990; 50: 567–573

149. Khan T, Tsipas S, Wozniak G. Medical Care Expenditures for Individuals with Prediabetes: The Potential Cost Savings in Reducing the Risk of Developing Diabetes. Popul Health Manag. 2017 Oct;20(5):389-396

150. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential: a quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. J Neurol Sci 1985; 67:239-251

151. Kohara N, Kimura J, Kaji R et al. 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

152. Kraemer-Aguiar LG, Laflor CM, Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. Metabolism. 2008 Dec;57(12):1740-6

153. Kraemer-Aguiar LG, Maranhão PA, Sicuro FL et al. Microvascular dysfunction: a direct link among BMI, waist circumference and glucose homeostasis in young overweight/obese normoglycemic women? Int J Obes (Lond). 2010 Jan;34(1):111-7

154. Kucera P, Goldenberg Z, Kruca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. Bratish Lek Listy. 2004;105(3):108-116

155. Kumar R, Nandhini LP, Kamalanathan. Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. World J Diabetes. 2016 Sep 15; 7(17): 396–405

156. Lader MH, Montagu JD. The psychogalvanic reflex: a pharmacologic study of the peripheral mechanism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1962;25:126-133

157. Lasker RD DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329:977–986

158. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. Diabetes Care. 2004;27:1194–9

159. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. Diabetes Care. 2015 May;38(5):793-800

160. Leyden E. Beitrag zur Klinik des diabetes mellitus. Wien Med Wochenschr.1893;43:926

161. Levy DM, Reid G, Rowley DA et al. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Oct; 55(10): 902–908.

162. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet. 2008;371:1783–9

163. Li X, Wang YZ, Yang XP et al. Prevalence of and risk factors for abnormal ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. J Diabetes. 2012 Jun;4(2):140-6

164. Lovre D and Mauvais-Jarvis F. Trends in Prevalence of the Metabolic Syndrome. JAMA. 2015; 314(9):950

165. Lupachyk S, Watcho P, Hasanova N, et al. Triglyceride, nonesterified fatty acids, and prediabetic neuropathy: role for oxidative-nitrosative stress. Free Radic Biol Med. 2012;52(8):1255-63

166. Mahjoub S, Roudsari JM. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. Caspian J Intern Med. 2012; 3(1):386-396

167. Maldonado G, Guerrero R, Paredes C et al. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. Microvasc. Res. 6:41-46

168. Maldonado G, Ríos C. Nailfold Capillaroscopy in Diabetes Mellitus: Potential Technique for the Microvasculature Evaluation. Endocrinol Metab Syndr 2017,6:3

169. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, et al. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. Diabetic Med 1998 15:297-303

170. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. J Fam Pract. 2000;49(11, suppl):S17-S2910

171. Mehrabian S, Raycheva M, Gateva A, Todorova G, Angelova P, Traykova M, Stankova T, Kamenov Z, Traykov L. Cognitive dysfunction profile and arterial stiffness in type 2 diabetes. J Neurol Sci. 2012 Nov 15;322(1-2):152-6

172. Metodiewa D, Koska C. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxic events and neurologic disorders. An overview. Neurotox Res 2000;1:197–233

173. Meyer MF, Pfohl M, Schatz H. Assessment of diabetic alterations of microcirculation by means of capillaroscopy and laser-Doppler anemometry. Med Klin (Munich). 2001 Feb 15;96(2):71-7

174. Miguel GA, Fernández EG, Rodríguez JCR, et al. Association Between Peripheral Neuropathy and Macrovascular Disease in Diabetic Patients. Presented at Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo, March 5-8; San Diego. 2015

175. Mill JF, Chao MV, Ishii DN. Insulin, insulin-like growth factor II, and nerve growth factor effects on tubulin mRNA levels and neurite formation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82:7126–7130]

176. Mohseni S, Badii M, Kylhammar A et al. Longitudinal study of neuropathy, microangiopathy, and autophagy in sural nerve: Implications for diabetic neuropathy. Brain Behav. 2017 Jul 12;7(8):e00763

177. Mooradian AD: Central nervous system complications of diabetes mellitus – a perspective from the blood-brain barrier. Brain Res Brain Res Rev, 1997; 23(3): 210–18

178. Nagley P, Zhang C, Lim ML, et al. Mitochondrial DNA deletions parallel age-linked decline inrat sensory nerve function. Neurobiol Aging 2001;22: 635–43

179. Nair KP, Taly AB, Rao S, et al. Afferent pathways of sympathetic skin response in spinal cord: a clinical and electrophysiological study. J Neurol Sci 2001 Jun 15; 187 (12): 77-80

180. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care. 2007;30:753–9

181. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. The Lancet. 2017. Vol. 390; 2627–2642

182. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. Arterioscler Thromb

183. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. Muscle Nerve. 1988 Mar;11(3):261-4.

184. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications. Kidney Int Suppl. 2000;77:26-30

185. Noble D, Mathur R, Dent T, et al. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. BMJ. 2011;343:716-3

186. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. Muscle Nerve 2001;24:1229–31

187. Nukada H, McMorran PD, Baba M, et al. Increased susceptibility to ischemia and macrophage activation in STZ-diabetic rat nerve. Brain Res. 2011;1373:172–182

188. Obrosova I.G. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications. Antioxid. Redox Signal. 2005;7:1543–1552

189. Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, et al. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. FASEB J. 2002;16:123–125

190. Ochoa JL, Yarnitsky D, Marchettini P, Dotson R, Cline M. Interactions between sympathetic vasoconstrictor outflow and C-nociceptor-induced antidromic vasodilatation. Pain. 1993;54:191–6

191. Panta R, Thakur D, Hari B. Electrophysiological status of sural nerves in type 2 diabetes mellitus patients before symptomatic peripheral neuropathy. Clinical Diabetology 2017;6 (4): 126-130

192. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: Does the clock start ticking early? Nat Kev Endocrinol. 2011; 7: 682-690

193. Papanas N, Ziegler D. Peripheral Neuropathy in Impaired Glucose Tolerance: Is postprandial hyperglicemmia the main culprit? Gerontology. 2012;59:193-198

194. Pazos-Moura CC, Moura EG, Bouskela E, Torres-Filho IP et al. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus: morphological abnormalities and relationship with microangiopathy. Braz J Med Biol Res. 1987;20(6):777-80

195. Paul J, Shaw K, Dasgupta S, Ghosh MK. Measurement of intima media thickness of carotid artery by B-mode ultrasound in healthy people of India and Bangladesh, and relation of age and sex with carotid artery intima media thickness: An observational study. J Cardiovasc Dis Res. 2012;3(2):128-131

196. Peterson RG, Jackson CV, Zimmerman KM. Glucose dysregulation and response to common anti-diabetic agents in the FATZO/Pco mouse. PLoS One. 2017 Jun 22;12(6):e0179856

197. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74: 1399–1406

198. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, et al. FFA-induced endothelial dysfunction can be corrected by vitamin C. J Clin Endocrinol Metab.2002; 87:2913–2917

199. Po-Chi Hsu, Pei-Yung Liao, Hen-Hong Chang et al. Nailfold capillary abnormalities are associated with type 2 diabetes progression and correlated with peripheral neuropathy. Medicine (Baltimore). 2016 Dec; 95(52): e5714

200. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. JAMA. 2003;290(10):1371-6

201. Rachana KS, Manu MS, Advirao GM. Insulin influenced expression of myelin proteins in diabetic peripheral neuropathy. Neurosci Lett. 2016 Aug 26;629:110-115

202. Rachana KS, Manu MS, Advirao GM. Role of insulin in the expression of PMP22, a myelin protein during diabetic peripheral neuropathy. IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry (IOSR-JBB) 3.6(2017): 50-55

203. Rajaei A, Dehghan P, Farahani Z. Nailfold Capillaroscopy Findings in Diabetic Patients (A Pilot Cross-Sectional Study). Open J Pathol 2015;5:8

204. Rajkumar K, Krsek M, Dheen ST, et al. Impaired glucose homeostasis in insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice. J Clin Invest. 1996;98:1818–1825

205. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The Natural History of Type 2 Diabetes: Practical Points to Consider in Developing Prevention and Treatment Strategies. Clinical Diabetes 2000; 18:80-84

206. Recio-Pinto E., Rechler M. M., Ishii D. N. Effects of insulin, insulin-like growth factor-II, and nerve growth factor on neurite formation and survival in cultured sympathetic and sensory neurons. J. Neurosci.1986; 6, 1211–1219

207. Requena JR, Fu MX, Ahmed M et al. Lipoxidation products as biomarkers of oxidative damage to proteins during lipid peroxidation reactions. Nephrol DialTransplant 1996;11:48–53

208. Rewers M, Hamman RF: Risk factors for non-insulin-dependent diabetes. In Diabetes in America, 2nd Ed. Haris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyko BJ, Reiber GE, Bennett PH, Eds. NIH Publ. No. 95-1468. Bethesda, Md., National Institutes of

Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995, 179-220

209. Rousseaux M, Hurtevent JF, Benaim C, Cassim F. Late contralateral hyperhidrosis in lateral medullary infarcts. Stroke 1996; 27: 991-995

210. Russell JW, Feldman EL. Impaired glucose tolerance – does it cause neuropathy? Muscle Nerve. 2001;24:1109–1112

211. Ryle C, Leow CK, Donaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. Muscle Nerve 1997; 20: 577–584

212. Sahin S, Karsidag S, Ayalp S, et al. Determination of nerve conduction abnormalities in patients with impaired glucose tolerance. Neurol Sci. 2009; (4):281-289

213. Sainani GS, Khan NR. Carotid Artery Intima Media Thickness – A Correlative Study of Diabetics with Postprandial Hyperglycemia Versus Controls with Euglycemia. Medicine Update 2012, Vol. 22:298-303

214. Sato A, Schmidt RF. Somatosympathetic reflexes: afferent fibres, central pathways, discharge characteristics. Physiol Rev 1973; 53: 916-994

215. Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, et al. Experimental rat models of types 1 and 2 diabetes differ in sympathetic neuroaxonal dystrophy. J Neuropathol Exp Neurol. 2004;63:450–460

216. Sekido H, Suzuki T, Jomori T, et al. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 320: 241–248

217. Shah GN, Mooradian AD: Age-related changes in the blood-brain barrier. Exp Gerontol, 1997; 32(4–5): 501–19

218. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu Ph, et al. Sympathetic skin response — a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47:536-542

219. Shettar A., Muttagi G. Developmental regulation of insulin receptor gene in sciatic nerves and role of insulin on glycoprotein P0 in the Schwann cells. Peptides.2012; 36, 46–53

220. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia. Vasc Med. 2006 May;11(2):69-74

221. Sima AAF, Li Z, Zhang W. The Insulin-Like Growth Factor System and Neurological Complications in Diabetes. Exp Diabesity Res. 2003; 4(4): 235–256

222. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L: Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia.2001;44:129–146

223. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care 2001;24(8):1448– 53

224. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. Muscle Nerve. 2001 Sep;24(9):1225-8

225. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. Diabetes. 2003;52(12):2867-73

226. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJB. Diabetic neuropathies classification, clinical features and pathophysiological basis. The Neurologist. 2005;11(2):63–79

227. Siperstein MD, Norton W, Unger RH, Madison LL: Muscle capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic patients. Trans Assoc Am Physicians, 1966; 79: 330–47

228. Skyler JS. Effect of glycemic control on diabetes complications and on the prevention of diabetes. Clinical Diabetes. 2004;22:162–166

229. Smith AG, Russell J, Feldman EL et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2006; 29:1294–1299

230. Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. Arch Intern Med 2004;164(9):1021– 5

231. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. Neurologist. 2008 Jan;14(1):23-9

232. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System 2012;17:15–21

233. Smith GA, Singleton JR. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. Journal of the Neurological Sciences 2006;242:9–14

234. Sörensen BM, Houben AJHM, Berendschot TT et al. Insulin Resistance Is Associated With Reduced Mitochondrial Oxidative Capacity Measured by 31P-Magnetic Resonance Spectroscopy in Participants Without Diabetes From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Diabetes. 2017 Jan;66(1):170-176

235. Sörensen BM, Houben AJ, Berendschot TT et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. Circulation. 2016 Nov 1;134(18):1339-1352. Epub 2016 Sep 27

236. Stecker MM, Stevenson M. Effect of glucose concentration on peripheral nerve and its response to anoxia. Muscle Nerve. 2014;49(3):370-7

237. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al.; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21: 93–111

238. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. J Clin Invest. 1994; 94: 1172–1179

239. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. J Diabetes Investig. 2017; 8(5): 646–655

240. Stirban A. Microvascular Dysfunction in the Context of Diabetic Neuropathy. Curr Diab Rep (2014) 14:541

241. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy – a continuing enigma. Diabetes Metab Res Rev. 2000;16:408–433

242. Sugimoto K., Murakawa Y., Sima A. A. Expression and localization of insulin receptor in rat dorsal root ganglion and spinal cord. J. Periph. Nerv. Syst.2002; 7, 44–53

243. Sugimoto K., Murakawa Y., Zhang W., et al. Insulin receptor in rat peripheral nerve: its localization and alternatively spliced isoforms. Diabetes Metab. Res. Rev.2000; 16, 354–363

244. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. Role of advanced glycationend products in diabetic neuropathy. Curr. Pharm. 2008; 953–961

245. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology. 2003;60:108–111

246. Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B et al. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. Eur J Pharmacol. 2013; 719(1-3):180-6

247. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. Lancet. 2012. 379(9833): 2279–2290

248. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Lancet.2009;373:2215–21

249. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010;33:2285–93

250. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005;352:341–350

251. Tesfaye S, Malik R, Ward JD. Vascular factors in diabetic neuropathy. Diabetologia. 1994;37:847–854

252. Thomas PK. Diabetic neuropathy: models, mechanisms and mayhem. Can J Neurol Sci. 1992; 19:1–7

253. Tiftikcioglu BI, Bilgin S, Duksal T, et al. Autonomic Neuropathy and Endothelial Dysfunction in Patients With Impaired Glucose Tolerance or Type 2 Diabetes Mellitus. Medicine (Baltimore). 2016 Apr; 95(14): e3340.

254. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis 2007; 23: 75–80

255. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al.; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004 tESC. Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis 2004; 18: 346–349

256. Tracy JA, P. Dyck PJ. The Spectrum of Diabetic Neuropathies. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2008; 19(1): 1–v

257. Tuso P. Prediabetes and Lifestyle Modification: Time to Prevent a Preventable Disease. Perm J. 2014 Summer; 18(3): 88–93

258. Ubels FL, Terpstra WF, Smit AJ. Carotid intima-media thickness: influence of drug treatment and clinical implications. Neth J Med. 1999 Oct;55(4):188-95

259. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 352:837-53

260. Unchini A, Pullman SL, Lovelace RE, et al. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limit. J Neurol Sci. 1988;87:299-306

261. Uyar S, Balkarl JA, Kazum Erol M et al. Assessment of the Relationship between Diabetic Retinopathy and Nailfold Capillaries in Type 2 Diabetics with a Noninvasive Method: Nailfold Videocapillaroscopy. J Diabetes Res. 2016;1-7

262. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 2004;109:1089 – 1094

263. van Dijk RA, Bakker SJ, Scheffer PG et al. Associations of metabolic variables with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus: focus on insulin sensitivity and postprandial triglyceridaemia. Eur J Clin Invest. 2003 Apr;33(4):307-15

264. van Oostrom AJ, Sijmonsma TP, Verseyden C, et al. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. J Lipid Res.2003;44:576 – 583

265. van Popele NM, Elizabeth Hak A, Mattace-Raso FU et al. Impaired fasting glucose is associated with increased arterial stiffness in elderly people without diabetes mellitus: the Rotterdam Study. J Am Geriatr Soc. 2006 Mar;54(3):397-404

266. Veugen MG, Henry RM, van Sloten TT et al. The systolic-diastolic difference in carotid stiffness is increased in type 2 diabetes: The Maastricht Study. J Hypertens. 2017 May;35(5):1052-1060

267. Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, et al. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. Diabetes 2009;58:2376-2385

268. Vollus GC, Bradley EA, Roberts MK, et al. Graded occlusion of perfused rat muscle vasculature decreases insulin action. Clin Sci (Lond) 2007; 112: 457–466

269. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. Ann. N Y Acad. Sci. 2005;1043:598–604

270. Wada R., Yagihashi S. Role of advanced glycationend products and their receptors in development of diabetic neuropathy. Ann. NY Acad. Sci. 2008;1043:598–604

271. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1994;14:479-482

272. Wang Y, Schmeichel AM, Iida H, et al. Enhanced inflammatory response via activation of NF-kappaB in acute experimental diabetic neuropathy subjected to ischemia-reperfusion injury. J. Neurol. Sci. 2006;247:47–52

273. Ward JD, Boulton AJ, Simms JM, Sandler DA, Knight G. Venous distension in the diabetic neuropathic foot (physical sign of arteriovenous shunting). J R Soc Med. 1983;76:1011–4

274. Weber F, Ziegler A: Axonal neuropathy in chronic peripheral arterial occlusive disease. Muscle Nerve, 2002; 26: 471–76

275. Weiss R, Santoro N, Giannini C et al. Prediabetes in youth - mechanisms and biomarkers. Lancet Child Adolesc Health. 2017 Nov;1(3):240-248

276. Wgenknech Let, D'Agostino R. Duration of Diabetes and Carotid Wall Thickness – The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Stroke 1997;28:999-1005

277. Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. Clin Physiol Funct Imaging. 2007;27:341–345

278. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). Arch Intern Med 2008;168:1617–1624

279. Windebank A, Feldman E. Diabetes and the nervous system. In Neurology and General Medicine. Aminoff M, Ed. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone,2001;341-364

280. Xiong Q, Lu B, Ye H, Wu X et al. The Diagnostic Value of Neuropathy Symptom and Change Score, Neuropathy Impairment Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument for Diabetic Peripheral Neuropathy. Eur Neurol. 2015;74(5-6):323-7

281. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? J Diabetes Investig. 2011;2(1):18-32

282. Yamada C, Kikuchi E, Kishimoto N et al. Impact of lifestyle habits and body composition on glucose dysregulation. HEP. 2017; 44: 594-599

283. Yan L, Xie M, Lu H et al. Anti-Apoptotic Effect of IGF1 on Schwann Exposed to Hyperglycemia is Mediated by Neuritin, a Novel Neurotrophic Factor. Mol Neurobiol. 2016 Dec 14:1–11

284. Yan-Ping Liu. Wei Zhan, Yi-Fei Zhang. Carotid intima-media thickness and stiffness in relation to type 2 diabetes in Chinese. Endocrine 2007;31-289-293

285. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. Diabetes Care. 2011;34:1642–7

286. Yokoyama H, Yokota Y, Tada J, et al. Diabetic neuropathy is closely associated with arterial stiffening and thickness in Type 2 diabetes

287. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Chronic and remitting painful diabetic polyneuropathy. Correlations with clinical features and subsequent changes in neurophysiology. Diabetes Care. 1988;11:34–40

288. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE et al. Associations of anklebrachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Atherosclerosis 1997;131:115–125

289. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. Handb Clin Neurol. 2014;126:3-22

290. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care. 2008;31:464–9