

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»

ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΤΗΣ
ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

Σπουδάστρια:

Λιόντου Παναγιώτα, Ιατρός (Α.Μ. 43)

Επιβλέπων καθηγητής:

Σκαπινάκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί μία από τις πιο συχνές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Λαμβάνοντας υπόψιν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης μαστίζει δισεκατομμύρια ανθρώπους της εποχής μας, κατανοούμε την κλινική σημασία για διάγνωση και διαχείριση των προβλημάτων που προκύπτουν από τις παραπάνω νοσολογικές οντότητες.

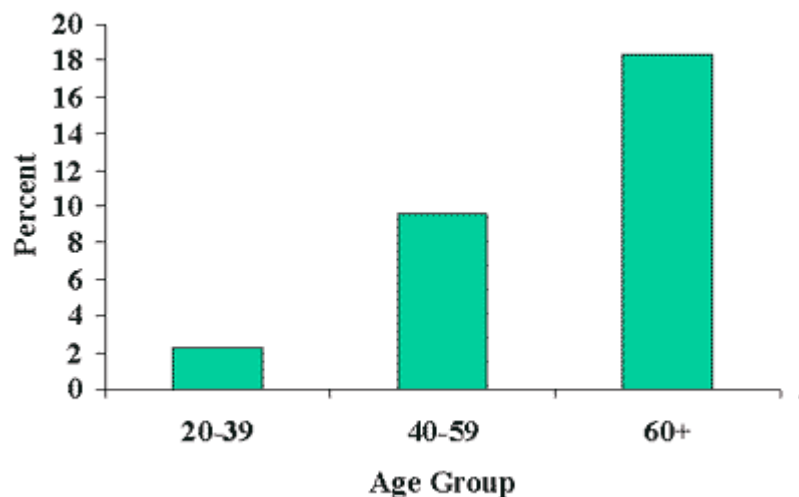
1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1.1 Ορισμός

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η συχνότερη ενδοκρινοπάθεια. Είναι ένα σύνδρομο με διαταραχές του μεταβολισμού και υπεργλυκαιμία, είτε λόγω ανεπάρκειας παραγωγής ινσουλίνης από το πάγκρεας, είτε λόγω συνδυασμού αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη και μερικής ανεπάρκειας παραγωγής ινσουλίνης από το πάγκρεας.

1.1.2 Επιδημιολογία

Είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα με αυξανόμενες διαστάσεις. Το έτος 2002 στις Ηνωμένες Πολιτείες υπολογίστηκε από πολλαπλές πηγές ότι 18.2 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη (ποσοστό 6.3% του συνολικού πληθυσμού). Ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στις Ηνωμένες Πολιτείες απεικονίζεται γραφικά στο παρακάτω σχήμα :



Σχήμα 1.1 Επιπολασμός ΣΔ στις ΗΠΑ.

Από αυτούς το 1 εκατομμύριο είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ενώ οι υπόλοιποι τύπου 2. Μόνο κάποιοι χιλιάδες από αυτούς ανήκαν στην κατηγορία «Άλλοι ειδικοί τύποι». Η επίπτωση της νόσου υπολογίστηκε στο 1.3 εκατομμύρια νέοι ασθενείς το χρόνο. Στην Ελλάδα η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 είναι 10 νέοι ασθενείς ανά 100.000 άτομα, ανά έτος.

1.1.3 Ταξινόμηση

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β- κυττάρων του παγκρέατος είτε λόγω αυτοάνοσου μηχανισμού (90%), είτε ιδιοπαθής (10%). Η αιτιοπαθογένεια του συνίσταται σε δύο παράγοντες, την γενετική προδιάθεση και την ανάπτυξη ανοσολογικών μηχανισμών. Από πλευράς παθοφυσιολογίας στον άνοσο- διάμεσο τύπο πιστεύεται ότι μία λοίμωξη (με ιούς όπως coxsackie B4, ιός παρωτίτιδας) ή ένας τοξικός χημικός παράγοντας σε γενετικά προδιαθεσιμένα άτομα πυροδοτεί ανοσολογική απάντηση του οργανισμού κατά των β- κυττάρων του παγκρέατος. Αντίθετα ο ιδιοπαθής τύπος δεν σχετίζεται με ανοσολογικούς μηχανισμούς αλλά με μεταλλάξεις στο PAX-4 (Arg 133 Trp) γονίδιο.

Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία με συνηθέστερη την παιδική και νεανική. Η επίπτωση εμφανίζει δύο ηλικιακές κορυφές: μία στην προσχολική ηλικία και μία στην εφηβεία. Το προφίλ των ασθενών αυτών είναι απουσία ινσουλίνης στο πλάσμα, αυξημένη γλυκαγόνη πλάσματος, επιρρέπεια σε κετοοξέωση, αντισώματα κατά των νησιδίων του παγκρέατος και θετικά HLA- DR3 ή HLA- DR4 στο 95%.

2.Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα ασθενών. Οφείλεται σε συνδυασμό αντίστασης των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και μερικής ανεπάρκειας παραγωγής ινσουλίνης από το πάγκρεας. Ποια διαταραχή προηγείται δεν είναι γνωστό. Η ινσουλινοαντίσταση αφορά όλους τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς (ιδιαίτερη σημασία έχει ο μυϊκός ιστός γιατί ευθύνεται για την πρόσληψη του μεγαλύτερου φορτίου γλυκόζης) και αυξάνει σημαντικά τις απαιτήσεις για έκκριση ινσουλίνης από το β- κύτταρο. Επιπλέον τα δεδομένα από πολλές επιδημιολογικές μελέτες επιδεικνύουν ισχυρή γενετική επίδραση παρότι δεν έχουν ακόμη αναγνωριστεί σαφής γενετικοί δείκτες. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε παιδιά και συγγενείς ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο που διατρέχουν οι συγγενείς των ασθενών με διαβήτη τύπου 1.

Εμφανίζεται συνήθως σε ενήλικες, αλλά περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί και σε ανήλικους νέους.

Μπορεί να διαιρεθεί σε δύο υποομάδες με βάση την ύπαρξη ή όχι παχυσαρκίας:

Α. Παχύσαρκοι ασθενείς. Χαρακτηριστικό των ασθενών αυτών είναι η αντίσταση των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Παθολογοανατομικά στην αρχική φάση παρατηρείται υπερπλασία των β- παγκρεατικών κυττάρων, ενώ μετά από αρκετά χρόνια παρατηρείται εναπόθεση αμυλοειδούς.

Κλινικά αναγνωρίζονται τρεις φάσεις. Στην πρώτη φάση η γλυκόζη του πλάσματος παραμένει φυσιολογική επειδή τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι αυξημένα. Στην δεύτερη φάση εμφανίζεται μεταγευματική υπεργλυκαιμία παρότι υπάρχουν αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης, λόγω επιδείνωσης της αντίστασης στην τελευταία. Στην τρίτη φάση εμφανίζεται υπεργλυκαιμία νηστείας και έκδηλος σακχαρώδης διαβήτης λόγω μείωσης της έκκρισης ινσουλίνης (η αντίσταση δεν μεταβάλλεται).

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που προκαλούν ανάπτυξη ανοχής στην ινσουλίνη. Η κοιλιακή παχυσαρκία με σπλαχνική συσσώρευση λίπους στο μεσεντέριο και το επίπλου σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη (κάτι που δεν ισχύει με το υποδόριο κοιλιακό λίπος). Άλλη μία θεωρία αναφέρει ότι μεταλλάξεις ή παθολογικές τιμές των λιποκινών (ουσίες που εκκρίνονται από τα λιπώδη κύτταρα, όπως η

λεπτίνη, λιπονεκτίνη, TNF- α , ρεσιστίνη) συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη των παχύσαρκων ασθενών. Τέλος η ίδια η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει αντίσταση μέσω συσσώρευσης εξοζαμινών (αναστέλλουν την μεταφορά γλυκόζης) στους μυς και το λιπώδη ιστό.

Β. Μη παχύσαρκοι ασθενείς. Στους ασθενείς αυτούς η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην παθογένεια όσο και στην θεραπεία. Η αιτιολογία είναι συνήθως ιδιοπαθής. Η μειονεκτική έκκριση της ινσουλίνης σαν ανταπόκριση σε γλυκαιμικό ερέθισμα αφορά κυρίως την αρχική, α-φάση ταχείας και μεγάλης έκκρισης ινσουλίνης.

3. Ειδικές μορφές σακχαρώδη διαβήτη

3α. MODY (Maturity-onset diabetes of the young). Εκδηλώνεται ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης σε νεαρά άτομα ηλικίας 25 ετών ή μικρότερης. Κληρονομείται ως αυτοσωμικός επικρατούν χαρακτήρας. Έχουν περιγραφεί έξι τύποι που σχετίζονται με μετάλλαξη συγκεκριμένων γονιδίων έκφρασης των νησιδίων του παγκρέατος. Εξαιρεση αποτελεί ο τύπος MODY 2 που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου της γλυκοκινάσης. Η κλινική εικόνα είναι ίδια με τον ιδιοπαθή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όσον αφορά την μικροαγγειοπάθεια και την αποτυχία να ανταποκριθεί σε ρεγος αγωγή με την πρόοδο του χρόνου.

3β. ΣΔ λόγω μεταλλαγμένης ινσουλίνης. Είναι ένας πολύ σπάνιος τύπος με ήπια κλινική εικόνα, μετάδοση με αυτοσωμικό επικρατούν χαρακτήρα, χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη και με καλή ανταπόκριση στην θεραπεία.

3γ. ΣΔ λόγω μετάλλαξης των υποδοχέων της ινσουλίνης. Σχετίζεται με μεγάλη αντίσταση στην ινσουλίνη και ακάνθωση nigricans.

3δ. ΣΔ που σχετίζεται με μετάλλαξη στο μιτοχονδριακό DNA. Μεταδίδεται από την μητέρα στο έμβρυο. Συνήθως υπάρχει ήπια κλινική εικόνα διαβήτη που ανταποκρίνεται καλά στην θεραπεία. Τα 2/3 των ασθενών αυτών έχουν απώλεια ακοής, ενώ το 15% εμφανίζει σύνδρομο MELAS (μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξείδωση και εγκεφαλικά επεισόδια).

3ε. Σύνδρομο Wolfram's. Αποτελείται από άποιο διαβήτη, σακχαρώδη διαβήτη, οπτική ατροφία και κώφωση. Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου WFS1. Ο ΣΔ είναι μη αυτοάνοσου αιτιολογίας και συνήθως εμφανίζεται στη πρώτη δεκαετία της ζωής μαζί με την οπτική ατροφία.

3στ. Παγκρεατική νόσο (π.χ. παγκρεατίτις).

- 3ζ. Ενδοκρινικές παθήσεις.
- 3η. Φάρμακα και χημικοί παράγοντες.
- 3θ. Διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη.
- 3ι. Σ.Δ. της κύησης.

1.1.4 Μεταβολικό σύνδρομο

(ή σύνδρομο X ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη)

Πρόκειται για σύνδρομο που εμφανίζεται στο 25% του γενικού πληθυσμού χωρίς να πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη. Σαν κύριο αίτιο των διαταραχών που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη και/ ή η συνοδός υπεργλυκαιμία.

Χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία (κεντρομυελική), υπέρταση, αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, ποιοτικές διαταραχές λιπιδίων (μικρές πυκνές LDL), αυξημένα τριγλυκερίδια ορού, χαμηλή HDL, υπερουριχαιμία, προδιάθεση για θρομβωτικές καταστάσεις (αυξημένα επίπεδα PAI-1, αυξημένο ινωδογόνο), αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CRP κ.α.).

Όλα τα παραπάνω αυξάνουν τον κίνδυνο αθηροσκληρυντικής νόσου. Τέλος οι ασθενείς αυτοί έχουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2.

1.1.5 Συμπτώματα και σημεία ΣΔ

Τα συμπτώματα ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή. Η τριάδα των συμπτωμάτων λόγω υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνει την πολυουρία, πολυδιψία και πολυφαγία (η τριάδα αυτή είναι συχνή στον ΣΔ τύπου 1 και λιγότερο συχνή στον τύπο 2). Η διούρηση είναι αυξημένη και ο ασθενής χάνει νερό, γλυκόζη και ηλεκτρολύτες. Έτσι δημιουργείται μία υπερωσμωτική κατάσταση στην οποία οφείλεται η δίψα και η θολή όραση (η τελευταία είναι πιο συχνή στον τύπο 2). Η απώλεια σωματικού βάρους, η αδυναμία και η κόπωση είναι μερικά ακόμη συμπτώματα (πιο συχνά στον τύπο 1). Η απώλεια βάρους οφείλεται στην έλλειψη νερού, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων που οδηγούν σε μειωμένη μυϊκή μάζα. Η αδυναμία και η κόπωση οφείλεται στην απώλεια καλίου και τον καταβολισμό των μυϊκών πρωτεϊνών. Επίσης ο ΣΔ τύπου 2 είναι συχνά ασυμπτωματικός ή πρωτοεμφανίζεται με κνησμό ή κάποια λοίμωξη (οι ασθενείς είναι επιρρεπής σε λοιμώξεις π.χ. χρόνιες δερματικές λοιμώξεις ή κολπίτιδες σε γυναίκες).

Μερικές φορές η αρχική εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να είναι μία επιπλοκή του. Έτσι η κετοοξέωση μπορεί να είναι η αρχική εκδήλωση σε έναν ΣΔ τύπου 1, όταν υπάρχει οξεία ανεπάρκεια ινσουλίνης. Ο ασθενής εμφανίζει αφυδάτωση, υπερωσμωτικότητα, ανορεξία, ναυτία, εμετούς και επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης (από ελαφρά επηρεασμένο ως και stupor ή κώμα). Ενώ ο τύπος 2 συχνά πρωτοεμφανίζεται με μία καρδιαγγειακή επιπλοκή ή μια επιπλοκή από το νευρικό σύστημα- περιφερική νευροπάθεια.

1.1.6 Εργαστηριακός έλεγχος

1. Στην γενική ούρων αναζητούμε την ύπαρξη γλυκοζουρίας ή κετονουρίας.
2. Στις εξετάσεις αίματος στέλνουμε:

α. Γλυκόζη πλάσματος.

β. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αντανακλά την γλυκαιμική κατάσταση του ασθενούς τις προηγούμενες 8- 12 εβδομάδες (2,5 – 4 μήνες). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι βρίσκεται μέσα στα ερυθρά κύτταρα του αίματος, τα οποία ζουν ως και 120 ημέρες. Ο ρόλος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι διπλός. Βοηθά τόσο στην αξιολόγηση και τροποποίηση της θεραπείας όσο και στην διάγνωση του ΣΔ, καθώς έχει ειδικότητα κατά 91%. Προσοχή χρειάζεται στην αξιολόγηση της εξέτασης σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης F, καθώς πολλές τεχνικές δίνουν ψευδώς χαμηλές τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Επίσης ανεξαρτήτως της τεχνικής που χρησιμοποιείται σε καταστάσεις όπου μειώνεται ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων (αιμολυτική αναιμία, ανάρρωση από οξεία απώλεια αίματος) θα έχουμε ψευδώς χαμηλές τιμές HbA1c.

γ. Φρουκτοζαμίνες ορού. Οι φρουκτοζαμίνες ορού προέρχονται από την γλυκωζυλίωση των πρωτεϊνών του ορού (κυρίως της αλβουμίνης). Αντανακλούν τον γλυκαιμικό έλεγχο για τις προηγούμενες 2 εβδομάδες. Χρησιμοποιείται όταν υπάρχουν ανώμαλες αιμοσφαιρίνες ή αιμολυτικές καταστάσεις. Οι φυσιολογικές τιμές είναι 1,5- 2,4 mmol/L όταν τα επίπεδα αλβουμίνης ορού είναι 5 gr/ dl.

δ. Αναζητούμε διαταραχές λιποπρωτεϊνών. Αυτές είναι μικρές στους διαβητικούς τύπου 1. Αντίθετα οι παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου 2 εμφανίζουν συχνά την αποκαλούμενη «διαβητική δυσλιπιδαιμία». Χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (300- 400 mg/ dl), χαμηλή HDL (κάτω των 30 mg/dl) και ποιοτικές διαταραχές της LDL (μικρές, πυκνές LDL, οι οποίες είναι πιο επιρρεπείς σε

οξείδωση άρα και σε αθηρογένεση). Η δυσλιπιδαιμία διορθώνεται με την θεραπεία της παχυσαρκίας και της υπεργλυκαιμίας (δίαιτα, άσκηση, υπογλυκαιμική αγωγή).

ε. Μέτρηση C- πεπτιδίου στο αίμα. Είναι άριστο μέτρο της έκκρισης της ινσουλίνης, καθώς εκκρίνεται από το πάγκρεας σε ισομοριακές ποσότητες.

1.1.7 Διάγνωση

Η διάγνωση του ΣΔ θα γίνει, σύμφωνα με τα κριτήρια της American Diabetes Association το 1997, όταν πληρείται ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

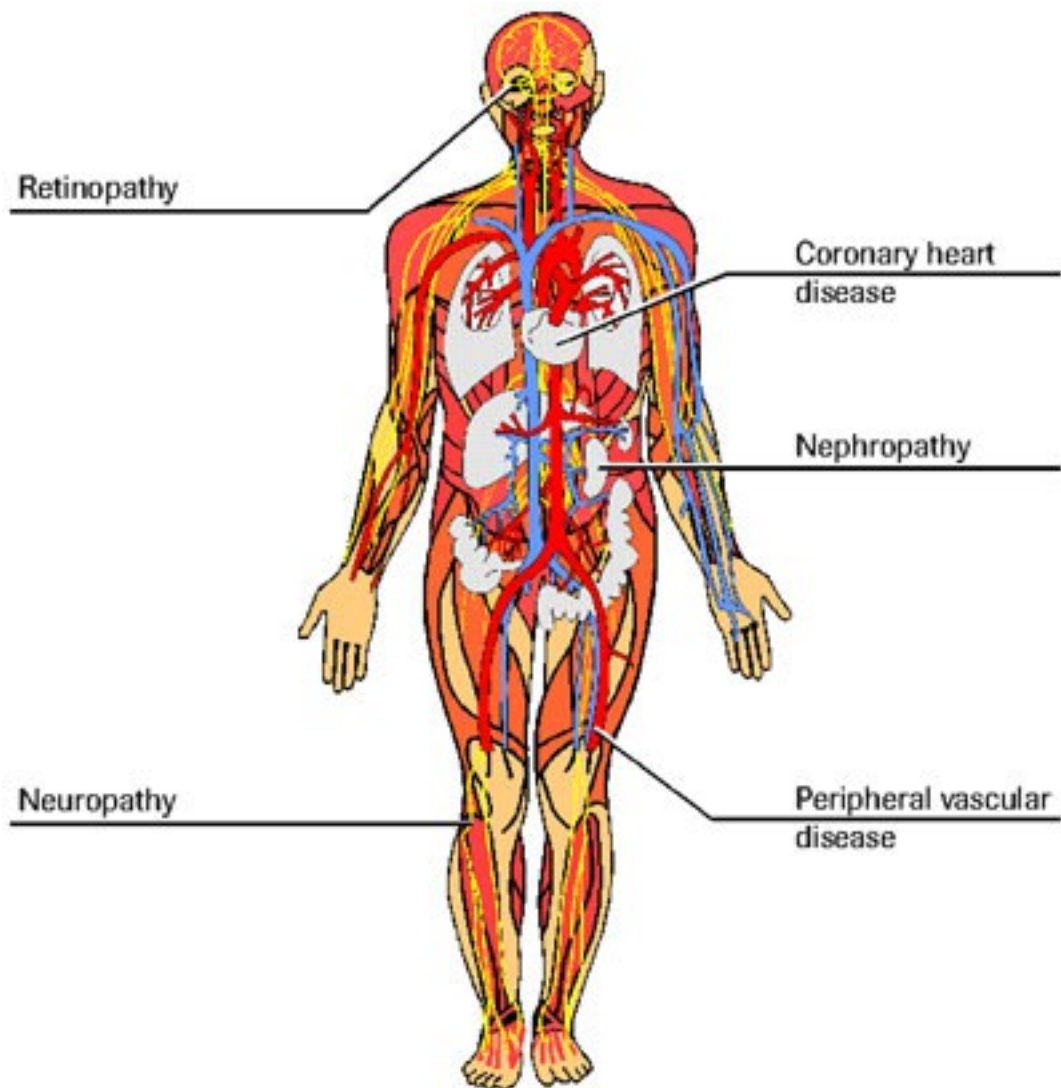
1. Υπάρχουν συμπτώματα ΣΔ (πολυουρία, πολυδιψία, ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους) και τυχαία γλυκόζη πλάσματος (ανεξάρτητα από την ώρα του προηγούμενου γεύματος) ≥ 200 mg%.

2. Γλυκόζη νηστείας πλάσματος (νηστεία τουλάχιστο 8 ωρών) ≥ 126 mg% (Σε δύο τουλάχιστο μετρήσεις).

3. Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την χορήγηση 75 gr γλυκόζης (σακχαραιμική καμπύλη) ≥ 200 mg%.

1.1.8 Χρόνιες επιπλοκές ΣΔ

Οι χρόνιας επιπλοκές του ΣΔ μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις μικροαγγειακές (διαβητική νευροπάθεια, νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια) και μακροαγγειακές (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια), όπως φαίνονται και στην εικόνα 1.1.



Εικόνα 1.1 Επιπλοκές ΣΔ.

- Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Οι επιπλοκές αυτές οφείλονται στην αθηροσκλήρωση και λιγότερο στην μικροαγγειοπάθεια. Εκδηλώνονται σαν έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιομυοπάθεια, περιφερική αγγειοπάθεια.

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι τρεις με πέντε φορές πιο συχνό σε διαβητικούς ασθενείς και είναι η κυρίαρχη αιτία θανάτου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ο κίνδυνος είναι αυξημένος, όχι όμως όπως στους ασθενείς με τύπο 2.

Οι διαβητικοί ασθενείς με μειωμένη λειτουργικότητα του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος έχουν σιωπηλό έμφραγμα. Στους υπόλοιπους το κύριο χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας είναι ο πόνος.

Διαβητικοί τύπου 2 ηλικίας 18-44 ετών παρουσιάζουν 14 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκριτικά με μη διαβητικούς αντίστοιχης ηλικίας.

Σύμφωνα με την μελέτη Framingham (20 έτη παρακολούθησης) η καρδιαγγειακή νόσος είναι αυξημένη σε διαβητικούς συγκριτικά με μη διαβητικούς όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα :

Μακροαγγειακές επιπλοκές	Σχετικός κίνδυνος σε άνδρες (RR)	Σχετικός κίνδυνος σε γυναίκες (RR)
Στεφανιαία νόσος	2	3
Εγκεφαλικό επεισόδιο	2	4
Περιφερική αγγειακή νόσος	4	6
Καρδιακή ανεπάρκεια	2	5
Άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα	2	3
Θάνατος λόγω καρδιαγγειακής νόσου	2	5

Σχήμα 1.2 Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης μακροαγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς ασθενείς.

Σύμφωνα με τον M. Davidson ποσοστό 50% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών τύπου 2 έχουν ήδη καρδιαγγειακή νόσο, 25% αυτών θα αναπτύξουν αργότερα και 75% θα πεθάνουν από καρδιαγγειακή νόσο.

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ως ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου. Ο απόλυτος κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου στην επόμενη 10ετία είναι πάνω από 20% (γι' αυτό και οι οδηγίες του Αμερικάνικου Προγράμματος Εκπαίδευσης για την χοληστερόλη προτείνει στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη η LDL- χοληστερόλη να είναι κάτω από 100 mg/dl). Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας με τα μη διαβητικά άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Οι αιτίες θανάτου στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη κατατάσσουν την στεφανιαία νόσο ως κυρίαρχη αιτία. Σύμφωνα με τον Geis LS et al (Diabetes in America, 2nd edition 1995; chapter 11) η ισχαιμική καρδιακή νόσος ευθύνεται για το 40% της θνησιμότητας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ ακολουθούν με 18%

άλλες καρδιακές παθήσεις, 12% ο διαβήτης, 12% ο καρκίνος, 10% τα εγκεφαλικά επεισόδια, 5% οι λοιμώξεις. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια είναι μία σημαντική αιτία θανάτου, γεγονός που δεν ισχύει για τους ασθενείς τύπου 2. Η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια αναπτύσσεται σε πάνω από 40% των διαβητικών τύπου 1 σε αντίθεση με λιγότερο από το 20% των διαβητικών τύπου 2 που θα την αναπτύξουν.

Η περιφερική αγγειοπάθεια χαρακτηρίζεται από απόφραξη αγγείων. Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη η αθηροματοσκλήρυνση αφορά κυρίως μεγάλες αρτηρίες, όπως αορτή και μηριαία (σπάνια προσβάλλει τις αρτηρίες του άκρου ποδός) και είναι ταχύτερα εξελισσόμενη σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς.

Η κλινική εικόνα της ισχαιμίας των κάτω άκρων παραμένει επί μακρόν ασυμπτωματική. Προοδευτικά θα εμφανιστούν διαλείπουσα χωλότητα, πόνος ηρεμίας και στο τελικό στάδιο αίσθημα βάρους στην γαστροκνημία μετά από βάδιση ή ανάβαση. Η άνευ πόνου διανυόμενη απόσταση καθορίζει και την βαρύτητα της αρτηριοπάθειας. Το άλγος ηρεμίας είναι επίμονο, έντονο, καυστικού τύπου άλγος ή δυσφορία που εμφανίζεται κατά την ηρεμία στον άκρο πόδα. Τυπικά εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας οπότε και επιβραδύνεται η αιματική ροή.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις της περιφερικής αγγειοπάθειας είναι η σεξουαλική ανικανότητα και η εντερική στηθάγχη.

- Οφθαλμικές επιπλοκές

Η πιο συχνή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη από τους οφθαλμούς είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Εμφανίζει τρεις μορφές: την απλή, την υπερπλαστική και την κακοήθη ή παραγωγική. Η τελευταία μορφή αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες τύφλωσης. Πάνω από 20% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια την στιγμή της διάγνωσης. Άλλες επιπλοκές του ΣΔ από τους οφθαλμούς είναι το γλαύκωμα που εμφανίζεται σε ποσοστό 6% των διαβητικών και ο ανώριμος καταρράκτης.

- Διαβητική νεφροπάθεια

Είναι πιο συχνή στον ΣΔ τύπου 1. Ασθενείς με 20 χρόνια ΣΔ 1 εμφανίζουν νεφροπάθεια στο 30- 40% σε αντίθεση με όσους πάσχουν από ΣΔ τύπου 2 όπου το αντίστοιχο ποσοστό είναι 15- 20%. Ωστόσο επειδή ο συνολικός αριθμός των ασθενών

που πάσχουν από τύπο 2 είναι πολύ πιο μεγάλος, ανάμεσα στα άτομα με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια επικρατούν οι διαβητικοί τύπου 2.

- Διαβητική νευροπάθεια

1.2 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

1.2.1 Ορισμός

Διαβητική νευροπάθεια ονομάζεται η παρουσία συμπτωμάτων ή/ και σημείων δυσλειτουργίας από το νευρικό σύστημα (σωματικό ή/ και αυτόνομο), που παρατηρούνται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, μετά από αποκλεισμό άλλων αιτιών νευροπάθειας. Πρόκειται για ομάδα κλινικών συνδρόμων που μπορεί να επηρεάσει κάθε τμήμα του νευρικού συστήματος με πιθανή εξαίρεση τον εγκέφαλο.

1.2.2 Συχνότητα

Η συχνότητα της διαβητικής νευροπάθειας αγγίζει το 50% των διαβητικών τύπου 2. Μία μελέτη που παρακολούθησε 4.400 ασθενείς για 25 χρόνια έδειξε συχνότητα διαβητικής νευροπάθειας στο 7,5% κατά τον χρόνο της διάγνωσης και ποσοστό 50% μετά από 25 χρόνια (Pir 78). Πρόκειται λοιπόν για μια πολύ συχνή επιπλοκή. Άλλες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μία συχνότητα που κυμαίνεται από 10 ως 100%. Η κλινική της σημασία έγκειται στην επιδείνωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Τόσο ο πόνος, η νευροπάθεια, ή η εξαφάνιση του πόνου (που συνήθως σημαίνει επιδείνωση της νευροπάθειας) απαιτούν θεραπεία και ενημέρωση του ασθενούς για την πρόληψη επιπλοκών.

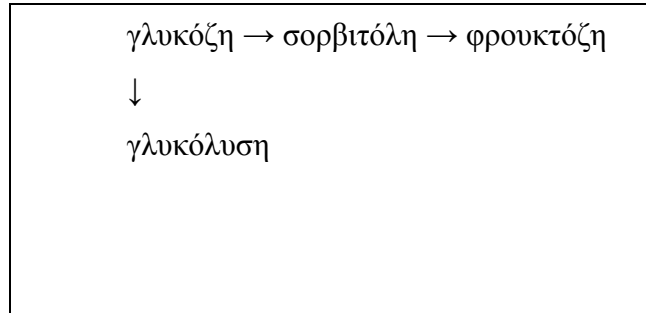
1.2.3 Παθογένεια

Η παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας είναι μέχρι σήμερα ένας άλυτος γρίφος. Έχουν προταθεί πολλές θεωρίες σχετικά με τους πιθανούς εμπλεκόμενους μηχανισμούς:

1.Μεταβολική θεωρία

Φυσιολογικά μέσα στο νευράξονα συμβαίνει η εξής μεταβολική οδός:

Η γλυκόζη μετατρέπεται σε σορβιτόλη και στη συνέχεια σε φρουκτόζη, αντιδράσεις οι οποίες καταλύονται από τα ένζυμα αναγωγή της αλδόζης και αφυδρογονάση της σορβιτόλης, αντίστοιχα. Ταυτόχρονα ποσά γλυκόζης οδηγούνται προς γλυκόλυση μέσω της εξωκίνησης.



Σχήμα 1.3 Μεταβολισμός της γλυκόζης στο νευράξονα.

Σε κατάσταση νορμογλυκαιμίας η συγκέντρωση της σορβιτόλης στο ενδονεύριο παραμένει χαμηλή. Αντίθετα, επί υπεργλυκαιμίας η αντίδραση επιτρέπεται αποκλειστικά προς την οδό των πολυολών, καθώς η εξωκίνηση κορϋγγνείται. Έτσι μέσω αυξημένης δραστηριότητας της αναγωγής της αλδόζης παράγεται σορβιτόλη και φρουκτόζη που αθροίζονται στο περιφερικό νεύρο. Η ενδοκυττάρια συσσώρευση των πολυολών αυτών αναστέλλει την είσοδο της μυοϊνσιτόλης στα νευρικά κύτταρα (το ίδιο αποτέλεσμα προκαλεί και η αυξημένη γλυκόζη εμποδίζοντας την ενεργοεξαρτώμενη μεταφορά της μυοϊνσιτόλης στο νεύρο). Με τη σειρά της η μειωμένη μυοϊνσιτόλη των νευρώνων μειώνει την ικανότητά τους να συνθέτουν φωσφοϊνσιτίδες. Οι τελευταίες δρουν σαν αποθήκες αγγελιοφόρων μορίων που μεταδίδουν μηνύματα κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης. Υδρολύονται σε διακυλ – γλυκερόλη και 1,4,5 – τριφωσφορική ινσιτόλη, η οποία κινητοποιεί τις αποθήκες ασβεστίου. Τέλος αποτελούν συνδετικά ή ρυθμιστικά φωσfolιπίδια για διάφορα μεμβρανικά ένζυμα.

Έτσι, η μείωση της σύνθεσης των φωσφοϊνσιτίδων θα οδηγήσει σε σημαντικές διαταραχές και κυρίως σε μείωση της δραστηριότητας της C-πρωτεϊνικής κίνησης και της αντλίας $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATPάσης}$ με αποτέλεσμα επιδράσεις στη νευρική λειτουργία. Για παράδειγμα, μία μείωση κατά 50% της δραστηριότητας της $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATPάσης}$ της μεμβράνης ισοδυναμεί με 30% μειωμένη πρόσληψη οξυγόνου από τα νεύρα. (Πάντως η σύνδεση ανάμεσα στον ανώμαλο μεταβολισμό της σορβιτόλης και μυοϊνσιτόλης με την C-πρωτεϊνική κίνηση και $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATPάση}$ απαιτεί περαιτέρω έρευνα).

Μέσα στα νεύρα υπάρχει άθροιση νατρίου που συμπαράσφεται με την γλυκόζη στον ενδονευρικό χώρο και διατηρείται σε υψηλές συγκεντρώσεις λόγω του αυξημένου μεταβολισμού γλυκόζης προς σορβιτόλη. Επιπλέον η μειωμένη δραστηριότητα της $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATPάσης}$ αδυνατεί να αποβάλλει το νάτριο με αποτέλεσμα άθροισή του (ταυτόχρονα μειονεκτεί η εισροή καλίου της $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATPάσης}$). Η άθροιση του νατρίου επηρεάζει την νευρική λειτουργία και οδηγεί σε οίδημα, αξονογλοιώδη αποσύνδεση του νευράξονα και άλλες δομικές αλλαγές.

Συνεπώς σύμφωνα με τους υποστηρικτές της μεταβολικής θεωρίας προκύπτει ο εξής φαύλος κύκλος : υπεργλυκαιμία – αυξημένη δραστηριότητα οδού των πολυολών - συσσώρευση σορβιτόλης και φρουκτόζης - μείωση μυοϊνοσιτόλης - ανώμαλες φωσφοϊνοσιτίδες - μείωση δραστηριότητας $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATPάσης}$ - άθροιση νατρίου και περαιτέρω μείωση μυοϊνοσιτόλης.

2.Αγγειακή θεωρία

Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός των αγγειακών διαβητικών επιπλοκών είναι η σχετιζόμενη με την υπεργλυκαιμία δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Πρώτος ο Fagerberg παρατήρησε και περιέγραψε πάχυνση της βασικής μεμβράνης και υάλινοποίηση των τοιχωμάτων των μικρών αγγείων των νεύρων (vasa nervorum) και υπέθεσε ότι αυτές οδηγούν σε ιστική υποξία υπεύθυνη για την εκδήλωση της διαβητικής νευροπάθειας (Fag 59). Ευρήματα συμβατά με την αρχική αυτή υπόθεση έδειξαν πολυάριθμες μεταγενέστερες μελέτες.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλεί μειωμένη σύνθεση του NO (μονοξειδίο του αζώτου), λόγω τροποποίησης της δραστηριότητας του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση. Η μειωμένη σύνθεση και δραστηριότητα του NO οφείλεται επίσης στην εξουδετέρωση από τα προϊόντα ζυκλοζυλίωσης και από τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Το NO επιτελεί τις εξής λειτουργίες:

- Αγγειοδιαστολή.
- Αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.
- Αποκλεισμός της συγκόλλησης των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο.
- Αναστολή της έκφρασης του μορίου συγκόλλησης, μέσω αναστολής δράσης προφλεγμονωδών μεσολαβητών.
- Μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης, μέσω αναστολής δραστηριότητας του μεταγραφικού παράγοντα, ευαίσθητου στην παρουσία ελεύθερων ριζών οξυγόνου και ρύθμιση της έκφρασης του ενδοθηλίου.

Τεκμηριωμένες νεότερες μελέτες έχουν αποδείξει ότι στην διαδικασία υποξίας του νεύρου συμμετέχουν και άλλοι αγγειακοί παράγοντες (εκτός του NO), όπως είναι η αυξημένη πηκτικότητα του αίματος και αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και η μη παραμορφωσιμότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

3. Θεωρία μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης

Σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης συμβαίνει γλυκοζυλίωση πολλών πρωτεϊνών. Μία από αυτές είναι και η μυελίνη των περιφερικών νεύρων. Η γλυκοζυλιωμένη μυελίνη αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς και φαγοκυτταρώνεται από μακροφάγα. Πιθανόν η απώλεια μυελίνης που παρατηρείται στη διαβητική νευροπάθεια να οφείλεται σε τέτοιου είδους εκτεταμένη φαγοκυττάρωση.

Μέσω της γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών μπορεί να λαμβάνει χώρα έλξη και καθήλωση ανοσοσφαιρινών IgG και IgM στα τοιχώματα των ενδονευρικών αγγείων και επακόλουθη ανοσολογική αντίδραση που καταστρέφει το περιφερικό νεύρο.

Σημαντικό ρόλο πιθανώς να παίζει και η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του ενδονεύριου.

Τέλος τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) με τη σειρά τους δρουν σε ειδικούς υποδοχείς και έτσι προάγουν την παραγωγή μονοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία αυξάνουν την παραγωγή κυτοκινών και κυττάρων προσκόλλησης. Επίσης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, εξουδετερώνουν το NO.

4. Οξειδωτική καταπόνηση (stress)

Ο σακχαρώδης διαβήτης ως μεταβολική διαταραχή δημιουργεί κατάλληλες συνθήκες για τον σχηματισμό μεγάλων ποσοτήτων ελεύθερων ριζών (ROS : Reactive Oxygen Species).

Ο σχηματισμός των ROS γίνεται κατά τη διαδικασία μεταβολικών διεργασιών και σαν πηγές τους αναφέρονται τα εξής:

- Η αυτοοξειδωση της γλυκόζης και των μεταβολιτών της.

- Η οξειδωση των λιπιδίων.

- Η διαδικασία προχωρημένης γλυκοζυλίωσης.

- Η λειτουργική μειονεκτικότητα των μιτοχονδρίων, μέσω νουκλεϊνικού πολυμορφισμού των γονιδίων των μιτοχονδρίων και της κυτταρικής υπεροξειδικής δυσμουτάσης.

- Το οξειδωτικό σύστημα NADPH.
- Η ύπαρξη φλεγμονωδών καταστάσεων.
- Ποικίλες άλλες μεταβολικές οδοί.

Συνεπώς στο σακχαρώδη διαβήτη υπάρχουν αυξημένες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που με τη σειρά τους μειώνουν τη γένεση του NO.

5. Αυξητικοί παράγοντες

Σε διαβητικά άτομα έχει διαπιστωθεί ανεπάρκεια του νευρικού αυξητικού παράγοντα NGF. Υπό μελέτη βρίσκεται η συσχέτιση των νευροτροφικών παραγόντων με την παθογένεση και την θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας.

6. Πρωτεϊνική κινάση C

Φαίνεται ότι η πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιείται στη διαβητική νευροπάθεια μέσω της υπεργλυκαιμίας. Μετά την ενεργοποίησή της φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες στόχους, τροποποιώντας την δομή και την λειτουργικότητά τους, στο νευρικό ιστό και στο ενδοθήλιο. Επίσης ρυθμίζει τη δραστηριότητα της Na⁺-K⁺-ATPάσης.

7. C- πεπτίδιο

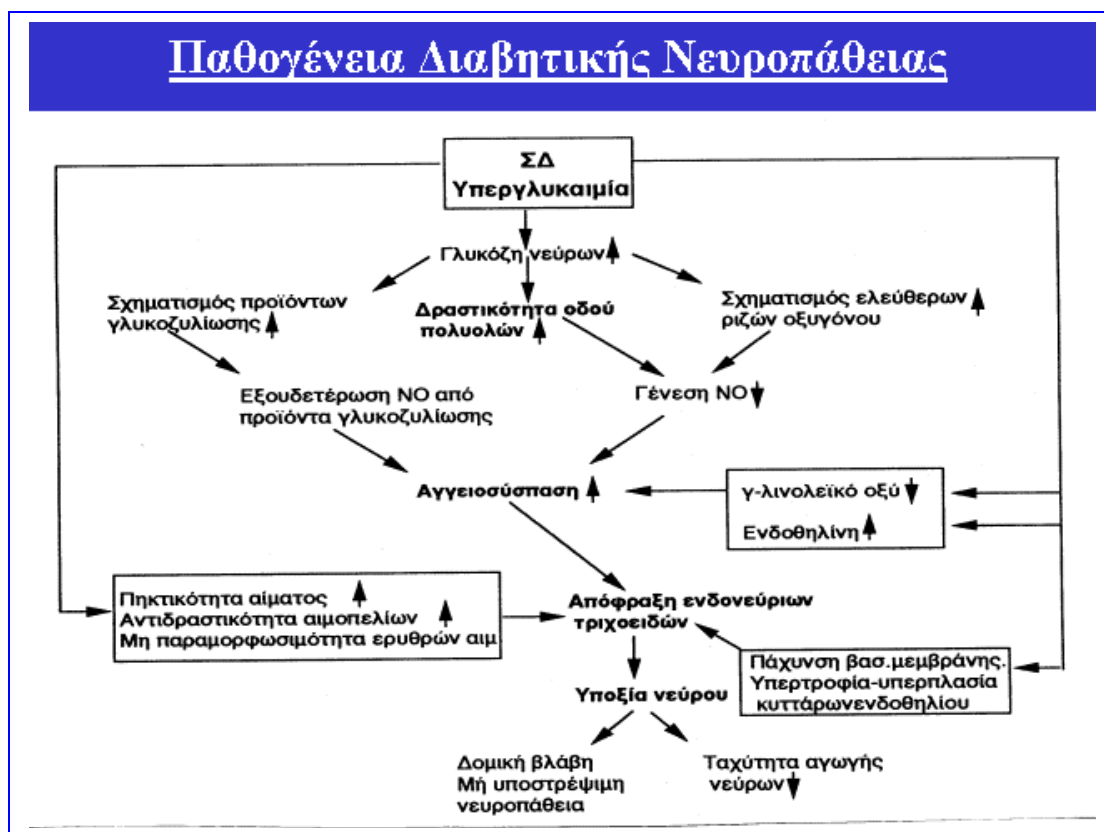
Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι επηρεάζει τη δραστηριότητα της Na⁺-K⁺-ATPάσης, τη σύνδεση του NO, την έκφραση των νευροτροφικών και την διαδικασία επαναμυελίνωσης των εμύελων νευρικών ινών σε άτομα με Σ.Δ. τύπου 1.

8. A- καρκινικός παράγοντας νέκρωσης (TNF- alpha)

Ο TNF- alpha σε άτομα με χρόνια υπεργλυκαιμία ανευρίσκεται αυξημένος τόσο στη μικροκυκλοφορία όσο και στο νευρικό ιστό. Πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη παθογένεια της ΔΝ. μέσω βλάβης του νευρικού ιστού, υπερπηκτικότητας, αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου.

Συμπερασματικά οι παθογενετικοί μηχανισμοί της διαβητικής νευροπάθειας παρότι ακόμη δεν έχουν αποκαλυφθεί πλήρως φαίνονται να αλληλεπικαλύπτονται, όπως παρουσιάζεται στο σχήμα 1.4:

Παθογένεια Διαβητικής Νευροπάθειας



Σχήμα 1.4 Παθογένεια της ΔΝ.

1.2.4 Διάγνωση

Η διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας γίνεται με βάση την κλινική εικόνα, τον έλεγχο του αισθητικού (έλεγχος αισθητικότητας, έλεγχος μακρών ιών-παλλαισθησία με το διαπασών, αίσθηση της θέσης μιας άρθρωσης, αίσθηση της αφής-, έλεγχος βραχέων ιών – έλεγχος με βελόνη και έλεγχος αφής), τον έλεγχο του κινητικού συστήματος (τενόντια αντανακλαστικά, μυϊκή ισχύς) και τις ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες. Περισσότερες από 50% των περιπτώσεων

διαβητικής νευροπάθειας είναι ασυμπτωματικές και πρέπει να αναζητούνται από την λοιπή κλινική εξέταση.

1.2.5 Ταξινόμηση

Έχουν περιγραφεί διάφορα σύνδρομα και τύποι διαβητικής νευροπάθειας. Η πρακτικότερη ταξινόμηση των διαφόρων μορφών διαβητικής νευροπάθειας για την κλινική πράξη είναι η ακόλουθη:

<u>Ταξινόμηση της διαβητικής νευροπάθειας κατά Thomas:</u>
<p><u>Συμμετρικές πολυνευροπάθειες</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Χρόνια συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια • Οξεία επώδυνη νευροπάθεια • Υπεργλυκαιμική νευροπάθεια • Νευροπάθεια μετά από θεραπεία • Εγγύς συμμετρική των κάτω άκρων • Αυτόνομη νευροπάθεια
<p><u>Εστιακές και πολυεστιακές</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Κρανιακές • Θωρακοκοιλιακή νευροπάθεια • Εστιακές των άκρων • Εγγύς κινητική (διαβητική μυατροφία) • Συνυπάρχουσα χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική

Σχήμα 1.5 Ταξινόμηση της ΔΝ.

- Χρόνια συμμετρική περιφερική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια

Είναι η πιο συχνή μορφή διαβητικής νευροπάθειας(30- 40% στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες). Πρόκειται για χρόνια, συμμετρική, αισθητικοκινητική νευροπάθεια που προσβάλλει κυρίως τα κάτω άκρα «δίκηνη κάλτσας». Όταν προσβάλλει τα άνω άκρα παίρνει την μορφή «δίκηνη γαντιών».

Στην κλινική της εικόνα ο πόνος ποικίλει από ήπια δυσφορία ως σοβαρά συμπτώματα. Εμφανίζεται σαν αιμωδίες, παραισθησίες (αίσθημα ψυχρού ή κάψιμο ή κνησμός ή γαργάλημα), υπεραισθησίες, υπεραλγησία, αλλοδυνία, αίσθημα ψυχρότητας άκρων, μυρμηγκιάσεις, καυστικό ή διαξιφιστικό άλγος, άλγος σα να

περνά ηλεκτρικό ρεύμα, επώδυνο σύνδρομο, νευροπαθητικό έλκος, άλγος άρθρωσης Charcot. Ο πόνος συνήθως επιδεινώνεται την νύχτα, κατά την κατάκλιση.

Κατά την κλινική εξέταση αναζητείται η ύπαρξη αισθητικού ελλείμματος με το διαπασών Weinstein (υπάρχει μειωμένη αντίληψη της αίσθησης της δόνησης) και η απώλεια έκλυσης των τενόντιων αντανακλαστικών των άκρων (το αχίλλειο αντανακλαστικό είναι το πιο συχνό που απουσιάζει). Η αίσθηση της θερμότητας είναι μειωμένη και γι' αυτό συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν εγκαύματα. Επίσης η αγωγιμότητα σε αισθητικά και κινητικά νεύρα είναι καθυστερημένη.

Η συχνότερη πορεία προσβολής των νευρικών ινών είναι η ακόλουθη: αρχικά προσβάλλονται οι μικρές νευρικές ίνες, που μεταφέρουν την αίσθηση του θερμού-ψυχρού και του πόνου. Εκδηλώνεται με πόνο καυστικό, νυγμώδη, τέμνοντα ή δυσαισθησίες. Η βαριά βλάβη τους μπορεί να προκαλέσει απώλεια αίσθησης των βλαπτικών ερεθισμάτων και να οδηγήσει σε ανώδυνα τραύματα, έλκη ποδιών, απώλεια αίσθησης σπλαχνικού πόνου. Ακολουθούν οι μεγάλες νευρικές ίνες, που μεταφέρουν την αίσθηση της αφής, των δονήσεων και της ιδιοδεκτικής αντίληψης (θέση του άκρου στο χώρο). Έτσι σε βλάβη τους παρατηρείται απώλεια της παλλαισθησίας και της ιδιοδεκτικής αισθητικής. Τελευταίες προσβάλλονται οι κινητικές νευρικές ίνες.

Οι επιπλοκές της χρόνιας συμμετρικής αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας περιλαμβάνουν το νευροπαθητικό έλκος, το νευροπαθητικό οίδημα και την οστεοαρθροπάθεια του Charcot.

Το πόδι Charcot ή οστεοαρθροπάθεια του Charcot είναι μία επώδυνη επιπλοκή της περιφερικής πολυνευροπάθειας, της αυτόματης πολυνευροπάθειας και του τραύματος (με απουσία περιφερικής αγγειοπάθειας). Ένα οξύ περιστατικό εμφανίζεται με πόνο και οίδημα και χωρίς θεραπεία οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή της άρθρωσης, παραμόρφωση άκρου και έλκος. Συνήθης θέση εμφάνισης της είναι η ποδοκνημική άρθρωση και σπανιότερα το γόνατο. Ο πρώιμος ακτινολογικός έλεγχος αποδεικνύει υπεξάρθρωμα (ποδοκνημικής) άρθρωσης και περιαρθρικά κατάγματα. Αργότερα θα δείξει οστεοκλαστική καταστροφή με αποτέλεσμα παραμόρφωση άκρου και ασταθή άρθρωση.

- Οξεία επώδυνη διαβητική νευροπάθεια

Είναι ένα δυσάρεστο ξεχωριστό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από έντονο καυστικό άλγος και αλλοδυνία (πόνος από αιτίες που φυσιολογικά δεν εκλύουν πόνο, όπως μετά από απλή επαφή ή άγγιγμα με τα κλινοσκεπάσματα). Συνήθως προσβάλλονται τα κάτω άκρα αμφοτέρωτα.

Η διαβητική νευροπαθητική καχεξία είναι ένα σύνδρομο που εμφανίζεται στην πορεία της οξείας επώδυνης νευροπάθειας και χαρακτηρίζεται από ανορεξία, μεγάλη απώλεια βάρους (πάνω από 60% του αρχικού σωματικού βάρους) και επώδυνη δυσαισθησία κάτω άκρων, χεριών ή κατώτερου κορμού.

Η πρόγνωση είναι γενικά καλή και η κατάσταση υποχωρεί αυτόματα σε 12-24 μήνες.

- Κρανιακές μονονευροπάθειες

Συνήθως προσβάλλονται η 3^η, 4^η, 5^η, 6^η εγκεφαλική συζυγία (οφθαλμοκινητικά νεύρα) και το οπτικό νεύρο. Οι μονονευροπάθειες των οφθαλμοκινητικών νεύρων εκδηλώνονται με περιοφθαλμικό πόνο ή κεφαλαλγία και ακολουθούνται από διπλωπία. Συχνότερη είναι η προσβολή του κοινού κινητικού νεύρου που παρουσιάζεται με περικογχικό πόνο, διπλωπία και βλεφαρόπτωση. Πλήρης ανάρρωση εμφανίζεται σε 6- 12 εβδομάδες.

- Εστιακές των άκρων

Έχουν αιφνίδια εισβολή με πόνο, κινητική και αισθητική διαταραχή στην περιοχή κατανομής του προσβεβλημένου νεύρου. Το πιο συχνό προσβεβλημένο νεύρο είναι το μηριαίο.

- Θωρακοκοιλιακή νευροπάθεια

Η θωρακοκοιλιακή νευροπάθεια παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Ο πόνος εμφανίζεται στην κατανομή ενός ή περισσότερων νεύρων της σπονδυλικής στήλης. Συχνά έχει αιφνίδια εισβολή με πόνο ζωστηροειδή, όπως του έρπη ζωστήρα ή της μεθερπητικής νευραλγίας ή της οξείας κοιλίας. Μερικές φορές ο πόνος μπορεί να είναι ήπιος ή να λείπει. Μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές της αισθητικότητας στο σύστοιχο νευροτόμιο και ατροφία των μυών με προσβολή της κοιλιακής ή θωρακικής περιοχής.

Η βλάβη συνήθως αυτοπεριορίζεται.

- Εγγύς κινητική νευροπάθεια(διαβητική μυατροφία)

Αρχίζει με σοβαρό διαξιφιστικό πόνο, υπεραισθησία και αλλοδυνία στην πρόσθια επιφάνεια του μηρού με επέκταση προς τα πίσω. Σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες ακολουθεί μυϊκή αδυναμία(τετρακέφαλος, λαγονοψοίτης, προσαγωγός, κνημιαίοι, γλουτιαίοι). Ο ασθενής δυσκολεύεται να σηκωθεί από κάθισμα ή μετά από κάμψη των γονάτων ή να ανεβεί τις σκάλες. Καθώς εμφανίζεται η αδυναμία ο πόνος τείνει να βελτιώνεται.

Η αιτία είναι η προσβολή του οσφυοϊερού πλέγματος και του μηριαίου νεύρου. Η κατάσταση βελτιώνεται αυτόματα μετά τους 6-18 μήνες.

- Αυτόνομη νευροπάθεια

Η νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος μπορεί να εμφανιστεί με διάφορους τρόπους ανάλογα με το όργανο ή σύστημα που προσβάλλεται.

Η προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος είναι συχνή και εκδηλώνεται ως δυσφαγία ή επώδυνη κατάποση λόγω ατονίας του οισοφάγου, διάρροια (κυρίως νυκτερινή με ή χωρίς ακράτεια κοπράνων) ή δυσκοιλιότητα (λόγω άτονου κόλου), αίσθημα πληρότητας στομάχου, επιγαστρική δυσφορία, ναυτία ή εμετό (λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης -γαστροπάρεση).

Από το ουροποιογεννητικό σύστημα η νευροπάθεια εκδηλώνεται ως δυσχέρεια ούρησης (αδύνατη και βραδεία ροή ούρων) ή διακεκομμένη ούρηση ή ατελής κένωση με αύξηση του υπολειμματικού όγκου (λόγω άτονης κύστης) και δυσλειτουργία στύσης στους άντρες (ανικανότητα ή παλίνδρομη εκσπερμάτωση, λόγω βλάβης της παρασυμπαθητικής νεύρωσης του στυτικού ιστού).

Από το καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να εμφανιστούν ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία ηρεμίας, καρδιοαναπνευστική ανακοπή και αιφνίδιος θάνατος.

Από τους ιδρωτοποιούς αδένες εμφανίζει ιδρώτες με την γεύση του φαγητού, νυκτερινούς ιδρώτες (χωρίς υπογλυκαιμία) και ανιδρωσία κυρίως των κάτω άκρων.

Η κόρη του οφθαλμού μπορεί να εμφανίσει μύση, αντίσταση στα μυδριατικά φάρμακα και καθυστερημένη ή καταργημένη απάντηση στο φως.

Απώλεια αγγειοκινητικού τόνου και αγγειοκινητικής απόκρισης του δέρματος οδηγούν σε κρύα πόδια και οιδήματα κάτω άκρων.

Τέλος μπορεί να εμφανιστεί αδυναμία αντίληψης ενός υπογλυκαιμικού επεισοδίου λόγω δυσλειτουργίας του υποθαλάμου, της ισορροπίας συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού και των διαταραχών απόκρισης από τις αντισταθμιστικές ορμόνες.

Οι κλινικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της αυτόνομης νευροπάθειας βασίζονται στα καρδιαγγειακά αντανακλαστικά. Περιλαμβάνουν την μέτρηση της απάντησης της καρδιακής συχνότητας στον χειρισμό Valsava ή στην όρθια θέση ή στην βαθιά αναπνοή, την μεταβολή της αρτηριακής πίεσης σε όρθια θέση και την μεταβολή της πίεσης του αίματος μετά από εφαρμογή δυνάμεως επί δυναμομέτρου χειρός.

1.2.6 Διαφοροδιάγνωση

Η περιφερική διαβητική νευροπάθεια πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από:

1. Μεταβολικές νευροπάθειες (αμυλοείδωση, ουραιμία, μυξοίδημα).
2. Τοξικές ουσίες και φάρμακα (αλκοόλ, κυτταροτοξικά φάρμακα όπως σισπλατίνη και βινκριστίνη, ισονιαζίδη, νιτροφουραντοίνη, βαρέα μέταλλα).
3. Κακοήθειες (βρογχογενής καρκίνος και λέμφωμα).
4. Έλλειψη βιταμινών (B12, θειαμίνη, πυριδοξίνη).
5. Οικογενείς παθήσεις (Charcot- Marie- Tooth, κληρονομικές αισθητικές νευροπάθειες).
6. Λοιμώξεις (AIDS κ.α.)
7. Άλλες παθήσεις (λέπρα, πολυαρτηρίτιδα, σύνδρομο Guillain- Barre, μονοκλωνικές παραπρωτεΐναιμιές, χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια).

1.2.7 Ο πόνος της ΔΝ

Ο πόνος είναι ένα από τα βασικά προβλήματα των ασθενών με ΔΝ. Ποσοστό 10% - 26% των διαβητικών ασθενών έχουν χρόνιο πόνο που σχετίζεται με την Διαβητική Νευροπάθεια.(Dav 06, Dao 04, Bou 85). Επίσης 45% των ασθενών έχουν πόνο για περισσότερο από ένα έτος. Ο πόνος της ΔΝ επιδρά σε πολλές παραμέτρους της καθημερινότητας του ασθενούς επηρεάζοντας αρνητικά την κινητικότητα, την διάθεση, την κοινωνικότητα (κοινωνικές σχέσεις), την εργασία, τον ύπνο, ενώ αυξάνει σημαντικά την νοσηρότητα των διαβητικών ασθενών.

Τα πιο συχνά συμπτώματα της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας είναι τα εξής: καυστικός πόνος, μυϊκές κράμπες, οξύς διαξιφιστικός πόνος, μεταταρσαλγία (πόνος σαν περπάτημα πάνω σε μάρμαρο), υπεραλγησία (υπερβολική επώδυνη αντίδραση, πόνος μετά από ελαφρύ άγγιγμα), αλλοδυνία (υπερβολική απάντηση σε φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα), μυρμηγκιάσματα και μουδιάσματα (αιμωδίες) (Cal 95 Cor 05). Οι Krause και Backonja (Kra 03) έχουν αναγνωρίσει τα μουδιάσματα, μυρμηγκιάσματα και τον αυξανόμενο πόνο μετά από άγγιγμα σαν σημαντικούς δείκτες νευροπαθητικού πόνου έναντι του μη νευροπαθητικού πόνου.

Η διαχείριση του πόνου της διαβητικής νευροπάθειας αποδεικνύεται σε πολλές περιπτώσεις δύσκολη και ανεπαρκής. Χρειάζεται σωστή διάγνωση της φύσης του νευροπαθητικού πόνου και εφαρμογή των κατάλληλων προληπτικών και θεραπευτικών στρατηγικών. Η διάγνωση στηρίζεται σε ένα καλό ιστορικό (αιτιολογία του πόνου, χαρακτήρες του πόνου, κλίμακες και ερωτηματολόγια πόνου), καλή κλινική εξέταση (νευρολογική εξέταση κινητικού, αισθητικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος) και κάποιες παρακλινικές εξετάσεις (με φειδώ χρήση ηλεκτρομυογραφήματος, εξετάσεις κινητικής και αισθητικής νευρικής αγωγιμότητας, ποσοτική εξέταση αισθητικότητας- QST). Η καλύτερη προληπτική μέθοδος εμφάνισης ΔΝ είναι η καλή ρύθμιση του Σακχαρώδη Διαβήτη. Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί εργαλείο τόσο για την πρόληψη όσο και για την βελτίωση των συμπτωμάτων της ΔΝ (Spr 03, Bou 82, DCCT 95, UKPDS 98). Όμως χρειάζεται προσοχή γιατί η απότομη μείωση της γλυκόζης του ορού μπορεί να δώσει το έναυσμα για οξεία επώδυνη ΔΝ (Pag 97, Kri 03). Ακόμη όμως και με καλό γλυκαιμικό έλεγχο ποσοστό πάνω από 20% θα αναπτύξει επώδυνη διαβητική νευροπάθεια.

Στο 4^ο διεθνές συνέδριο για τους μηχανισμούς και την θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου συστήθηκε μία επιτροπή ειδικών επιστημόνων (αναισθησιολόγοι, νευρολόγοι, νευροχειρουργοί, επιδημιολόγοι και άλλες ειδικότητες), με σκοπό την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για τα φάρμακα πρώτης γραμμής κατά του νευροπαθητικού πόνου. Οι συστάσεις αυτές βασίζονται στα αποτελέσματα πολλών τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών και κατά αλφαβητική σειρά είναι: Γκαμπαπεντίνη, Λιδοκαΐνη 5% διαδερμικό έμπλαστρο, Οπιοειδή αναλγητικά, Τραμαδόλη υδροχλωρική, Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. νορτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη) (Dwo 03). Όμως στην κλινική πράξη καμία φαρμακευτική ουσία δεν έχει δείξει θεαματικά αποτελέσματα στον πόνο της ΔΝ.

Σκοπός της δικής μας μελέτης είναι να διερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον πόνο της ΔΝ. Μπορούν τα αντιεπιληπτικά να θεραπεύσουν- βελτιώσουν τον πόνο της ΔΝ; Που στηρίζονται κάποιες από τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες για να απομονώσουν την γκαμπαπεντίνη από την ομάδα των αντιεπιληπτικών ως την μόνη ουσία της κατηγορίας με αποτελεσματικότητα στον συγκεκριμένο πόνο;

Για το λόγο αυτό διεξήγαμε μία συστηματική ανασκόπηση όλων των γνωστών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με placebo πρωτογενών μελετών (RCTs), που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών στην διαβητική νευροπάθεια. Οι RCTs είναι ο καταλληλότερος τύπος μελέτης που μπορεί να αναδείξει την αποτελεσματικότητα ή μη αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου σε μία νόσο (θεραπεία). Η συστηματική ανασκόπηση των παραπάνω είναι ο πιο ενδεδειγμένος τύπος μελέτης για να φωτίσει το ερώτημά μας. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις είναι δευτερογενείς μελέτες, με σκοπό να συνοψίσουν και να εξάγουν συμπεράσματα πάνω σε ένα συγκεκριμένο θέμα με βάση όλες τις γνωστές πρωτογενείς μελέτες.

Το βασικό σχέδιο μιας συστηματικής ανασκόπησης έχει ως εξής : αφού διαμορφωθεί το ερευνητικό πρόβλημα που απασχολεί, γίνεται αναζήτηση όλων των σχετικών μελετών και επιλογή των ποιοτικά κατάλληλων. Στην συνέχεια γίνεται εξαγωγή, ανάλυση των δεδομένων και τέλος παρουσίασή τους.

Τα πλεονεκτήματα των συστηματικών ανασκοπήσεων έναντι των άλλων τύπων έρευνας είναι πολλά:

1. Λόγω αύξησης στο μέγεθος του δείγματος αυξάνεται η στατιστική ισχύς (power, ικανότητα μιας μελέτης να καταδείξει μία σχέση όταν αυτή υπάρχει) αλλά και η ακρίβεια (precision) με την οποία εκτιμούμε το αποτέλεσμα μίας παρέμβασης ή αλλιώς την αληθή τιμή.

2. Έχουν μεγαλύτερη ευκολία στην εκτίμηση της εξωτερικής εγκυρότητας- γενικευσιμότητας.

3. Εκτιμάται εύκολα η συνέπεια ή ασυνέπεια των διαφόρων μελετών που διεξήχθησαν για τον ίδιο σκοπό, έστω και αν εφάρμοσαν διαφορετική μεθοδολογία. Εκτιμούμε ή ενημερωνόμαστε για την συνέπεια ή ασυνέπεια μιας ιατρικής πράξης ή μιας παρέμβασης ή μιας τακτικής.

4. Μπορούν να διερευνήσουν την ετερογένεια (κλινικών χαρακτηριστικών, μεθοδολογικών χαρακτηριστικών, αποτελεσμάτων) των μελετών και να την αναλύσουν με ομοειδής ομάδες.

5. Όλα τα στοιχεία- δεδομένα των πρωτογενών μελετών είναι συγκεντρωμένα και εύκολα για αξιολόγηση από ειδικούς και μη, χωρίς χρονικές καθυστερήσεις. Με τις συστηματικές ανασκοπήσεις όλες οι ισχύουσες και αξιόπιστες πληροφορίες είναι συγκεντρωμένες και μας παρέχουν την βάση για την λήψη βασισμένων σε ενδείξεις επιστημονικών αποφάσεων, χωρίς να χανόμαστε στο χάος των πληροφοριών που μας κατακλύζει καθημερινά.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η αναζήτηση έγινε μέσω του “Medline” (Ovid, PubMed) και “The Cochrane Library” (Wiley, InterScience) για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες των αντιεπιληπτικών στην διαβητική νευροπάθεια, στην αγγλική γλώσσα, για ημερομηνίες ως Ιούλιος 2007. Η ίδια αναζήτηση έγινε και για την βάση δεδομένων “Embase” για ημερομηνίες από 1988 ως 2007. Αναγνωρίσαμε επιπλέον άρθρα από τις αναφορές των μελετών που μας επέστρεψε η αναζήτηση. Αδημοσίευτα δεδομένα δεν αναζητήθηκαν. Χρησιμοποιήσαμε τις ακόλουθες λέξεις κλειδιά: diabetic neuropathy, pain, treatment, neuropathic pain, randomized controlled trials (RCTs), humans, antiepileptics, anticonvulsive agent, carbamazepine, oxcarbazepine, sodium valproate, gabapentin, pregabalin, lamotrigine, topiramate, zonisamide.

Στην εργασία μας συμπεριλήφθησαν οι μελέτες εκείνες που πληρούσαν τα εξής κριτήρια: τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με placebo, διπλό τυφλό σχέδιο μελέτης.

Αποκλείστηκαν όσες είχαν μικτό πληθυσμό μελέτης, όσες είχαν ενεργό placebo, όσες έκαναν σύγκριση μεταξύ διαφορετικής κατηγορίας αναλγητικών ουσιών, όσες έγιναν με ανοιχτή ετικέτα, όσες δεν ήταν τυχαιοποιημένες.

Η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών αξιολογήθηκε με το σκορ της κλίμακας τριών στοιχείων του Jadad (Jad 96). Για κάθε μελέτη απαντήθηκαν οι εξής ερωτήσεις:

1. Είναι η μελέτη τυχαιοποιημένη (Randomized);
2. Είναι η μελέτη διπλή τυφλή (Double Blind);
3. Περιγράφει η μελέτη την απόσυρση – αριθμός ασθενών και αιτιολογία για απόσυρση από κάθε ομάδα- (Withdrawals);

Για κάθε απάντηση «Ναι» η μελέτη παίρνει 1 πόντο, ενώ για κάθε απάντηση «Όχι» παίρνει 0 πόντους. Επιπλέον στις τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες περιγράφεται η μέθοδος της τυχαιοποίησης δίνω 1 πόντο στην μελέτη αν έχει κατάλληλη μέθοδο και αφαιρώ 1 πόντο αν έχει ακατάλληλη. Στις διπλές τυφλές στις οποίες περιγράφεται η μέθοδος απόκρυψης και είναι κατάλληλη δίνω 1 πόντο, ενώ αν η μέθοδος κριθεί ακατάλληλη αφαιρώ 1 πόντο. Από τα παραπάνω βήματα προκύπτει για κάθε μελέτη ένα ποιοτικό σκορ (ΠΣ ή QS) που κυμαίνεται από 0- 5 (πίνακας 13).

Στην ανάλυση περιλήφθησαν όσες είχαν ποσοστά απόσυρσης (συνολική ή σε οποιαδήποτε ομάδα) < 40%, QS ≥ 3 (πίνακες 12 και 13) και μέγεθος δείγματος ≥ 30 . Συγκεκριμένα περιλήφθησαν 10 μελέτες, για τις οποίες υπολογίστηκαν οι αριθμοί

odds ratio αποτελεσματικότητας, odds ratio απόσυρσης και NNT αποτελεσματικότητας (πίνακες 17, 18, 19).

Ο λόγος του πηλίκου των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio) αναφέρεται στην πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός προς την πιθανότητα να μην συμβεί. Έτσι ο αριθμός odds ratio αποτελεσματικότητας αναφέρεται στην πιθανότητα (πόσες φορές πιο πιθανό είναι) να θεραπευτεί-βελτιωθεί ένας ασθενής που λαμβάνει το φάρμακο σε σχέση με αυτόν που λαμβάνει αδρανές φάρμακο. Η θεραπεία ορίζεται σαν κλινικά σημαντική βελτίωση του πόνου και αναφέρεται είτε σε τουλάχιστο 50% μείωση του πόνου στην κλίμακα του πρωτογενούς μέτρου αποτελεσματικότητας, είτε σε τουλάχιστο μέτρια βελτίωση μιας κλίμακας πόνου 5 ή 7 ή 11 σημείων.

Ο αριθμός odds ratio απόσυρσης αναφέρεται στην πιθανότητα (πόσες φορές πιο πιθανό είναι) να αποσυρθεί- εγκαταλείψει την θεραπεία ένας ασθενής που λαμβάνει το φάρμακο σε σχέση με αυτόν που λαμβάνει αδρανές φάρμακο.

Ο αριθμός NNT αποτελεσματικότητας είναι ένας πολύ χρήσιμος κλινικός δείκτης που αναφέρεται στον αριθμό των ασθενών που πρέπει να λάβουν το φάρμακο προκειμένου ένας ασθενής να θεραπευτεί- παρουσιάσει την βελτίωση που αναλύσαμε παραπάνω.

Η ανάλυση των δεδομένων διεξήχθη με ITT- analysis (ακόμη και στις πρωτογενείς μελέτες που δεν εφαρμοζόταν η μέθοδος, τα δεδομένα μετατράπηκαν ώστε να γίνει ITT- analysis). Λέγοντας ITT- analysis (ανάλυση με στόχο την θεραπεία) εννοούμε την ανάλυση των δεδομένων που εκπληρεί τα εξής κριτήρια:

1. Οι συμμετέχοντες στην RCT αναλύονται στην ομάδα στην οποία ταξινομήθηκαν με βάση την διαδικασία της τυχαιοποίησης ανεξάρτητα από το εάν και πόσο παρέμειναν στην ομάδα αυτή.

2. Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη περιλαμβάνονται στην ανάλυση, ανεξάρτητα από αν ολοκλήρωσαν την μελέτη ή όχι και αν μας έδωσαν ή όχι μέτρα έκβασης.

Απορρίφθηκαν από την ανάλυση 7 μελέτες γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου και άλλες 2 οι οποίες δεν έδιναν ξεκάθαρα διχοτομημένα αποτελέσματα.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Η αναζήτηση στο Medline αναγνώρισε 36 RCTs από τις οποίες οι 15 πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου. Από τις υπόλοιπες 3 ήταν με ανοιχτή ετικέτα, 3 έκαναν σύγκριση αναλγητικών ουσιών διαφορετικής κατηγορίας, 1 είχε μικτό πληθυσμό μελέτης, 2 είχαν πληθυσμό μελέτης διαφορετικό από διαβητική νευροπάθεια, 1 ήταν η ίδια μελέτη δημοσιευμένη σε άλλο περιοδικό, 1 ήταν review, 1 δεν ήταν τυχαιοποιημένη, 1 ήταν στη Ρωσική γλώσσα και χωρίς περίληψη, 1 είχε σαν έκβαση άλλη (νευροφυσιολογική λειτουργία) από τον πόνο και 7 μελετούσαν άλλη κατηγορία φαρμάκου από τα αντιεπιληπτικά.

Η αναζήτηση στην Cochrane library (Central Register of Controlled Trials) επέστρεψε 60 μελέτες από τις οποίες οι 17 πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη (οι 14 ήταν ίδιες με αυτές που βρέθηκαν στο Medline, οι άλλες 3 βρέθηκαν μόνο στην Cochrane library).

Η αναζήτηση στην Embase μας επέστρεψε 81 μελέτες. Από αυτές οι 14 πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη μας (οι 13 ήταν ίδιες με τις μελέτες που μας έδωσαν οι προηγούμενες αναζητήσεις). Τέλος μία μελέτη που περιλήφθηκε στην ανασκόπηση βρέθηκε μόνο στην Embase ή από τις αναφορές των μελετών της προηγούμενης αναζήτησης.

Συνολικά 19 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στην ανασκόπηση μας. Οι μελέτες, οι δόσεις των φαρμάκων, ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκε και τα δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, αναλογία αντρών- γυναικών, αναλογία τύπου 1 και τύπου 2 Σ.Δ., διάρκεια Σ.Δ.) των μελετών περιγράφονται στους πίνακες 1- 8. Ενώ στους πίνακες 9- 11 περιγράφονται τα πρωτογενή και δευτερογενή μέτρα αποτελεσματικότητας κάθε μελέτης.

3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

3.2.1 Καρβαμαζεπίνη

Στη καρβαμαζεπίνη περιλήφθηκε μία μελέτη (Rul 69).

Ο Rull μόλις το 1969 δημοσίευσε μια διπλή τυφλή crossover μελέτη πάνω σε 30 ασθενείς μέσης ηλικίας 54.2 ετών. Πρόκειται για μία πρωτοπόρα μελέτη στον τομέα της σε μία εποχή που δεν είχε προηγηθεί άλλη μελέτη αντιεπιληπτικού στον πόνο της ΔΝ, δεν είχαν οριστεί κλίμακες πόνου και υπήρχε μεγάλη δυσκολία στην αξιολόγηση του πόνου του ασθενούς. Το ποιοτικό σκορ της μελέτης είναι καλό (QS=

4). Μειονέκτημα αποτελεί το crossover σχέδιο της μελέτης και ο μικρός αριθμός του δείγματος.

Η διάρκεια της μελέτης ήταν 6 εβδομάδες και η μέγιστη δόση καρβαμαζεπίνης ήταν 600 mg/d. Αναφέρει ότι υπήρξε τουλάχιστον μέτρια βελτίωση του πόνου (οριζόμενη ως -3, -4 ή -5) σε 7 από τους 14 (ποσοστό 50%) όσων πήραν καρβαμαζεπίνη έναντι 0 στους 16 (ποσοστό 0%) σε όσους πήραν placebo. Ο αριθμός NNT αποτελεσματικότητας είναι 2.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές με την υπνηλία να εμφανίζεται στο 53.3%, την ζάλη στο 40%, διαταραχές βαδίσσης στο 13.3%, κνίδωση στο 6.6%, ναυτία στο 6.6% και εμετός στο 3.3%. Συνήθως όμως μετά την 1^η εβδομάδα θεραπείας υποχωρούσαν. Ο λόγος odds ratio για απόσυρση από οποιαδήποτε αιτία ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 2,5.

3.2.2 Γκαμπαπεντίνη

Στην γκαμπαπεντίνη βρέθηκαν τέσσερις μελέτες (Bac 98, Gor 99, Per 00, Sim 01).

Ο Backonja το 1998 δημοσίευσε μία πολυκεντρική RCT διάρκειας 8 εβδομάδων πάνω σε 165 ασθενείς μέσης ηλικίας 53 ετών. Από πλευράς μεθοδολογικής ποιότητας η μελέτη έλαβε το μέγιστο σκορ (QS= 5).

Τουλάχιστο μέτρια βελτίωση του πόνου αναφέρθηκε στην κλίμακα PGIC στο 60% όσων έλαβαν γκαμπαπεντίνη έναντι 33% όσων έλαβαν placebo, ενώ ίδια βελτίωση στην κλίμακα CGIC αναφέρθηκε το 48,15% για την γκαμπαπεντίνη έναντι 21,33% για το placebo. Ο λόγος odds ratio για την αποτελεσματικότητα της γκαμπαπεντίνης είναι 2,85 και ο αριθμός NNT για την αποτελεσματικότητα είναι 4.

Αναφέρεται στατιστικά σημαντική βελτίωση στο πρωτογενές και στα περισσότερα δευτερογενή μέτρα αποτελεσματικότητας. Έτσι η βελτίωση του πόνου στην κλίμακα 11 σημείων του Likert βαθμολογούμενη από 0- 10 έδειξε $p < 0,001$. Παρόμοια ήταν και η διαφορά για την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), την παρούσα ένταση του πόνου (PPI), το μέσο σκορ ανάμιξης του πόνου στον ύπνο, το συνολικό σκορ στο ερωτηματολόγιο SF- MPQ, τις κλίμακες PGIC και CGIC και για μερικά από τα στοιχεία των ερωτηματολογίων ποιότητας ζωής SF-36 και POMS.

Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν με σειρά συχνότητας ζάλη (24%), υπνηλία (23%), πονοκέφαλος, διάρροιες, σύγχυση και ναυτία. Ο λόγος odds ratio για απόσυρση από οποιαδήποτε αιτία και λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0,81 και

1,38 αντίστοιχα. 67% των ασθενών κατόρθωσαν να φτάσουν στη μέγιστη δόση των 3600 mg/d, μια δόση όμως που ξεπερνά κατά πολύ τη μέγιστη επιτρεπτή των 2400 mg/d.

Ο Gorson το 1999 δημοσίευσε μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη πάνω σε 40 ασθενείς μέσης ηλικίας 62 (43-82 ετών) ετών και διάρκειας 15 εβδομάδων. Η μελέτη δεν έδειξε θετικά αποτελέσματα από την χρήση της γκαμπαπεντίνης 900 mg/d. Δεν αναφέρεται καθόλου στην απόσυρση, έχει πολύ χαμηλό ποιοτικό σκορ (QS= 2) και η περίοδος washout ήταν ανεπαρκής.

Αναφέρει ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση του πόνου στη κλίμακα VAS 0-10 cm, στη κλίμακα PPI 0-10 και στη συνολική αξιολόγηση ανακούφισης απ' τον πόνο (GAPR) για τουλάχιστον μέτρια βελτίωση. Στατιστικά σημαντική ήταν η βελτίωση στο ερωτηματολόγιο MPQ με $p=0.03$.

Στη συνολική αξιολόγηση της ανακούφισης από τον πόνο (GAPR) για τουλάχιστον μέτρια βελτίωση αναφέρθηκε βελτίωση στο 89.47% των ασθενών που έλαβαν γκαμπαπεντίνη έναντι 42.86% των ασθενών που έλαβαν placebo.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η υπνηλία-νωθρότητα, η κόπωση και η ανισορροπία. Η μέγιστη δόση της γκαμπαπεντίνης ήταν 900mg/d.

Ο Perez το 2000 δημοσίευσε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) σε 32 ασθενείς μέσης ηλικίας 52 ετών, διάρκειας 12 εβδομάδων. Αναφέρει τουλάχιστον 50% βελτίωση του πόνου στο 82% των ασθενών που έλαβαν γκαμπαπεντίνη (μέγιστη δόση 1200 mg/d) ενώ 13% σε αυτούς που έλαβαν placebo (στατιστικά σημαντική διαφορά με $p=0.00012$). Δεν αναφέρθηκαν μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν αναφέρεται καθόλου στην απόσυρση των ασθενών και συγκεντρώνει χαμηλό ποιοτικό σκορ (QS= 2).

Ο Simpson το 2001 δημοσίευσε μια μελέτη αποτελούμενη από τρία μέρη: Στο πρώτο μέρος (το οποίο και αναφέρεται στην ανασκόπησή μας) είναι μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη 8 εβδομάδων σε 60 ασθενείς μέσης ηλικίας 50 ετών. Πρόκειται για μία μελέτη με καλό ποιοτικό σκορ (QS= 4) που προτείνει την γκαμπαπεντίνη 3600 mg/d ως ωφέλιμη στον πόνο της ΔΝ.

Η συνολική- σφαιρική εντύπωση των ασθενών και των κλινικών για αλλαγή (PGIC και CGIC) για τουλάχιστον μέτρια βελτίωση αναφέρεται να φτάνει το 55.5% των ασθενών που έλαβαν γκαμπαπεντίνη και το 25.9% των ασθενών που έλαβαν placebo. Οι αριθμοί των μέτρων odds ratio και NNT για την αποτελεσματικότητα της γκαμπαπεντίνης είναι 3,29 και 3,7 αντίστοιχα.

Αναφέρει στατιστικά σημαντική βελτίωση στο μέσο σκορ πόνου με βάση την αριθμητική κλίμακα από 0-10 (Γενές μέτρο αποτελεσματικότητας, με $p < 0.01$). Στατιστικά σημαντική ήταν η βελτίωση και στο σκορ ανάμιξης πόνου στον ύπνο, στο συνολικό σκορ McPQ, στο PPI του MPQ, στη κλίμακα VAS, στα ερωτηματολόγια ποιότητας POMS και SF-36 QOL, στα ερωτηματολόγια PGIC και CGIC.

Η μέγιστη δόση της γκαμπαπεντίνης ήταν 3600 mg/d (δόση πολύ μεγαλύτερη από την επιτρεπτή !). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κατά σειρά συχνότητας: ζάλη (22.2%), υπνηλία (22.2%), πονοκέφαλος (12.3%), Διάρροια (12.3%), σύγχυση, ναυτία. Ο λόγος odds ratio για απόσυρση από οποιαδήποτε αιτία ήταν 1 και 1 ήταν και το odds ratio για απόσυρση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

3.2.3 Πριγκαμπαλίνη

Στην πριγκαμπαλίνη βρέθηκαν 3 μελέτες (Ros 04, Les 04, Ric 05).

Ο Rosenstock δημοσίευσε το 2004 μια RCT διάρκειας 8 εβδομάδων πάνω σε 146 ασθενείς μέσης ηλικίας 60 ετών (59.7). Πρόκειται για μία μελέτη με καλό ποιοτικό σκορ (QS=4 ή 5).

Στο ερωτηματολόγιο PGIC το ποσοστό των ασθενών που αναφέρει τουλάχιστο μέτρια βελτίωση ήταν 64.47% για όσους έλαβαν πριγκαμπαλίνη σε σχέση με 38.57% αυτών που έλαβαν placebo. Αντίστοιχα για το CGIC τα ποσοστά ήταν 59.21%, για την πριγκαμπαλίνη και 38.57% στην ομάδα placebo. 50% μείωση του πόνου παρατηρήθηκε σε ποσοστό 39.47% όσων έλαβαν πριγκαμπαλίνη και 14.28% όσων έλαβαν placebo. Ο λόγος των αναλογιών για μέτρια βελτίωση ή 50% μείωση ήταν 2,89 και 3,91 αντίστοιχα και ο NNT για την αποτελεσματικότητα ήταν 4.

Στατιστικά σημαντική διαφορά αναφέρεται στο μέτρο αποτελεσματικότητας που ήταν το μέσο σκορ πόνου στην αριθμητική κλίμακα 0-10 με $p=0.0001$ όπως και στο σκορ ανάμιξης του πόνου στον ύπνο, σε όλα τα κομμάτια του SF-MPQ (περιγραφικά στοιχεία, VAS, PPI) σε μερικά στοιχεία των ερωτηματολογίων SF – 36, καθώς και στα ερωτηματολόγια PGIC και CGIC.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβησαν στην ομάδα της πριγκαμπαλίνης (καθορισμένης δόσης 300 mg/d) ήταν κατά σειρά συχνότητας: ζάλη (33.5%), υπνηλία (19.7%), λοιμώξεις (14.5% κυρίως λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού και κρυολογήματα), περιφερικό οίδημα (10.5%), πονοκέφαλος (6.6%), αμβλυωπία, δυσκοιλιότητα, ευφορία. Ο λόγος των odds για απόσυρση λόγω

οποιασδήποτε αιτίας ήταν 1,31 και ο λόγος για απόσυρση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4.

Ο Lesser το 2004 δημοσίευσε μια RCT για τη σύγκριση τριών ομάδων πριγκαμπαλίνης (75 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d) με placebo. Η μελέτη που διήρκεσε 7 εβδομάδες περιέλαβε 338 ασθενείς μέσης ηλικίας 59.9 ετών, συγκεντρώνει το μέγιστο ποιοτικό σκορ (QS=5) και έχει χαμηλά ποσοστά απόσυρσης.

50% μείωση του πόνου εμφανίστηκε κατά 46% στην πριγκαμπαλίνη 300 mg/g και κατά 48% στην πριγκαμπαλίνη 600 mg/d ενώ σε όσους έλαβαν placebo κατά 18%. Στο ερωτηματολόγιο PGIC τουλάχιστον μέτρια βελτίωση αναφέρθηκε στο 55.7% για την πριγκαμπαλίνη 300 mg, 69.2% για την πριγκαμπαλίνη 600 mg και 24.2% για το placebo. Στο ερωτηματολόγιο CGIC τα αντίστοιχα ποσά ήταν: 58.2%, 64.1% και 26.3%. Ο λόγος των odds και ο NNT για την αποτελεσματικότητα της πριγκαμπαλίνης 300 mg/d είναι 3,73 (odds για τουλάχιστο μέτρια βελτίωση), 3,87 (odds για τουλάχιστο 50% μείωση στο πρωτογενές μέτρο αποτελεσματικότητας) και 3,7 (NNT). Οι αντίστοιχοι αριθμοί για την πριγκαμπαλίνη 600 mg/d είναι 6,2, 4,27 και 3,33.

Πρωτογενές μέτρο αποτελεσματικότητας ορίστηκε η μείωση στο μέσο σκορ πόνου στην αριθμητική κλίμακα 0-10 η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις ομάδες της πριγκαμπαλίνης 300 και 600 mg/d ($p=0.0001$) όχι όμως στην ομάδα 75 mg/d. Οι ομάδες αυτές παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση και στο συνολικό σκορ του SF-MPQ, κλίμακα VAS, κλίμακα PPI, ερωτηματολόγια PGIC, και CGIG, ενώ η βελτίωση ήταν στατιστικά σημαντική μόνο σε μερικά τμήματα των ερωτηματολογίων SF-36 και POMS.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη, υπνηλία, περιφερικό οίδημα, πονοκέφαλος, αμβλυωπία, αταξία, σύγχυση, δυσκοιλιότητα, νευροπάθεια και ασθένεια. Ο λόγος των odds για απόσυρση λόγω οποιασδήποτε αιτίας ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν στην πριγκαμπαλίνη 300 mg/d 0,72 και 1,19 και για την πριγκαμπαλίνη 600 mg/d 1,91 και 4,35 αντίστοιχα.

Ο Richter το 2005 δημοσίευσε μια RCT διάρκειας 6 εβδομάδων για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της πριγκαμπαλίνης 150 mg/d (Pr150) και της πριγκαμπαλίνης 600 mg/d (Pr600) με αυτήν του placebo. Η μελέτη έγινε σε 246 ασθενείς μέσης ηλικίας 57.1 ετών, μεθοδολογικά συγκεντρώνει το μέγιστο ποιοτικό σκορ (QS= 5) και έχει χαμηλά ποσοστά απόσυρσης.

50% μείωση του πόνου παρατηρήθηκε στο 39% όσων έλαβαν Pr600 έναντι 15% όσων έλαβαν placebo. Στο ερωτηματολόγιο CGIC παρατηρήθηκε τουλάχιστον μέτρια βελτίωση στο 73% στην Pr600 σε σχέση με το 45% στην ομάδα placebo. Στο ερωτηματολόγιο PGIC η αντίστοιχη βελτίωση ήταν 85% έναντι 47%. Ο λόγος των odds είναι 6,56 (odds για τουλάχιστον μέτρια βελτίωση) και 3,45 (odds για τουλάχιστον 50% μείωση στο πρωτογενές μέτρο αποτελεσματικότητας). Ο αριθμός NNT είναι 4,2. Η πριγκαμπαλίνη 150 mg/d δεν εμφάνισε καμία ουσιαστική διαφορά από το placebo.

Το μέσο σκορ πόνου στην αριθμητική κλίμακα 0-10 παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση μόνο στην Pr600 ($p=0.0002$). Επίσης στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ίδια ομάδα παρατηρήθηκε και για τα τρία στοιχεία του SF-MPQ (VAS, PPI, ολικό σκορ), στο σκορ ανάμιξης του πόνου στον ύπνο, στα ερωτηματολόγια PIGC και CIGC ($p=0.002$). Δεν παρατηρήθηκε για τα ερωτηματολόγια SF-36 και POMS.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κατά σειρά συχνότητας η ζάλη, η υπνηλία, το περιφερικό οίδημα, η κεφαλαλγία, η ασθένεια, κ.α. Ο λόγος των odds για απόσυρση από οποιαδήποτε αιτία ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 0,77 και 1,89 αντίστοιχα.

3.2.4 Οξυκαρβαζεπίνη

Στην οξυκαρβαζεπίνη βρέθηκαν 3 μελέτες (Dog 05, Bey 06, Cro 06).

Η Dogra δημοσίευσε το 2005 μια RCT, 16 εβδομάδων σε 146 ασθενείς μέσης ηλικίας 60.1 ετών. Η μέγιστη δόση οξυκαρβαζεπίνης ήταν 1800 mg/d. Από πλευράς μεθοδολογικής ποιότητας η μελέτη συγκεντρώνει το μέγιστο σκορ (QS=5).

Η συνολική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος από τους ασθενείς έδειξε τουλάχιστον μέτρια βελτίωση στο 48% για όσους έλαβαν οξυκαρβαζεπίνη έναντι 22% σε όσους έλαβαν placebo. Μείωση 50% του πόνου παρατηρήθηκε σε ποσοστό 35.2% έναντι 18.4% αντίστοιχα. Ο λόγος των odds για τα αντίστοιχα μέτρα αποτελεσματικότητας είναι 3,24 και 2,4. Ο αριθμός NNT είναι 5,9.

Η βελτίωση ήταν στατιστικά σημαντική για την VAS – 100 μονάδων με $p=0.0108$ (Ιγενές μέτρο αποτελεσματικότητας). Στατιστικά σημαντική ήταν η βελτίωση και για τα εξής μέτρα: 50% μείωση του πόνου, για μείωση 30%, για μερικά στοιχεία του ερωτηματολογίου ύπνου, για την αντοχή του θεραπευτικού αποτελέσματος για τη συνολική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος από τους ασθενείς και για λίγα από τα στοιχεία του ερωτηματολογίου SF-36 και POMS.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριες σε ένταση (ποσοστό > 90%). Οι πιο συχνές ήταν ζάλη (44.9%), κεφαλαλγία (24.6%), ναυτία (16%), υπνηλία (11.6%), κόπωση (11.6%), εμετός(8.7%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 10% όσων πήραν οξυκαρβαζεπίνη (έναντι 4% όσων πήραν placebo). Ο λόγος των odds για απόσυρση είναι 2,35 (από οποιαδήποτε αιτία) και 4,5 (λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών).

Ο Beydoun δημοσίευσε το 2006 μια RCT διάρκειας 16 εβδομάδων και τριών δόσεων οξυκαρβαζεπίνης 600 mg/d O₆₀₀, 1200 mg/d O₁₂₀₀, 1800 mg/d O₁₈₀₀ έναντι placebo. Συμμετείχαν 347 ασθενείς μέσης ηλικίας 60.7 ετών. Μεθοδολογικά η μελέτη συγκέντρωσε το μέγιστο σκορ (QS=5). Ωστόσο στην ομάδα O₁₈₀₀ η απόσυρση ήταν πάρα πολύ μεγάλη (54.55%), γεγονός που σημαίνει ότι δεν μπορεί να περιληφθεί στην ανάλυση και στην εξαγωγή συμπερασμάτων η συγκεκριμένη ομάδα.

Στο ερωτηματολόγιο GATE (συνολική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος) τουλάχιστον μέτρια βελτίωση εμφανίστηκε σε ποσοστό 36.4% στην O₆₀₀, 50% στην O₁₂₀₀ και 49.3% στην O₁₈₀₀ έναντι 37.3% στο placebo. Ο λόγος των odds είναι 0,96 και 1,74 για τις ομάδες O₆₀₀ και O₁₂₀₀ αντίστοιχα. Επομένως η O₆₀₀ δεν είναι αποτελεσματική. Ο αριθμός NNT για την O₁₂₀₀ είναι 7,1.

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση του πόνου σε καμία ομάδα όσον αφορά την κλίμακα VAS 100 μονάδες, το ερωτηματολόγιο ύπνου, τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής SF-36 και POMS.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ήταν κατά σειρά συχνότητας: η ζάλη, ο τρόμος, η κεφαλαλγία, η ναυτία, η υπνηλία και η κόπωση. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 1.1, 2.4,10.6 και 11.5% για τις ομάδες placebo, O₆₀₀, O₁₂₀₀, O₁₈₀₀ αντίστοιχα. Ο λόγος των odds για απόσυρση από την ομάδα O₁₂₀₀ είναι 2,72 από οποιαδήποτε αιτία και 4,13 λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο Grosskopf το 2006 δημοσίευσε μια RCT διάρκειας 16 εβδομάδων πάνω σε 141 ασθενείς μέσης ηλικίας 61.1 ετών με μέγιστη δόση οξυκαρβαζεπίνης 1200 mg/d. Μεθοδολογικά η μελέτη συγκεντρώνει ένα μέτριο ποιοτικό σκορ (QS=3) αλλά σοβαρό μειονέκτημα αποτελεί η μεγάλη απόσυρση στην ομάδα του φαρμάκου (40.85%).

Δεν αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του πόνου στην VAS 100 μονάδων. Το ίδιο ισχύει και για τα ερωτηματολόγια ύπνου, ποιότητας ζωής (SF-36 / POMS), GATE, έναρξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες

ενέργειες ήταν ζάλη, ναυτία και πονοκέφαλος. Ένας ασθενής από την ομάδα της οξυκαρβαζεπίνης εμφάνισε σοβαρή υπονατριαιμία.

3.2.5 Βαλπροϊκό νάτριο

Στο βαλπροϊκό νάτριο βρέθηκαν δύο μελέτες (Koc 02 και Koc 04). Δυστυχώς λόγω έλλειψης ξεκάθαρων διχοτομημένων αποτελεσμάτων δε μπόρεσαν να περιληφθούν στην ανάλυση.

Ο Kochar το 2002 δημοσίευσε μια RCT τεσσάρων εβδομάδων πάνω σε 60 ασθενείς μέσης ηλικίας 56.17 ετών και μέγιστης δόσης φαρμάκου 1200 mg/d. Πρόκειται για μία μέτρια ποιοτικώς μελέτη (QS=3).

Το σκορ του πόνου στο SF- MPQ παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση με $p=0.028$. Τουλάχιστο μέτρια ανακούφιση από τον πόνο παρατηρήθηκε στο 85.71% όσων έλαβαν φάρμακο. Ωστόσο τα αποτελέσματα βγήκαν με ανάλυση στον πληθυσμό που ολοκλήρωσε τη μελέτη. Ένας ασθενής εμφάνισε παθολογικές τιμές ηπατικής βιολογίας (AST, ALT, TBIL) και διέκοψε τη μελέτη.

Ο Kochar το 2004 δημοσίευσε μια νέα μελέτη 12 εβδομάδων πάνω σε 43 ασθενείς μέσης ηλικίας 55.31 ετών. Η μέγιστη δόση του φαρμάκου ήταν 1000 mg/d. Η μελέτη ήταν μεθοδολογικά καλή (QS=4), αν και ο αριθμός του δείγματος σχετικά μικρός.

Αναφέρει στατιστικά σημαντική βελτίωση του πόνου στα σκορ SF-MPQ, VAS, PPI με $p<0.001$. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, κωθρότητα και υπνηλία. Η μόνη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η διαταραχή της ηπατικής βιολογίας (AST, ALT, TBIL) που εμφανίστηκε σε έναν ασθενή.

3.2.6 Τοπιραμάτη

Στην τοπιραμάτη βρέθηκαν 3 μελέτες (Edw 00, Ras 04, Thi 04). Δυστυχώς καμία από τις τρεις δεν πληρούσε τα κριτήρια για να περιληφθεί στην ανάλυση.

Ο Edwards το 2000 δημοσίευσε μια μελέτη 13 εβδομάδων πάνω σε 27 ασθενείς. Η μέγιστη δόση της τοπιραμάτης ήταν 400 mg/d. Πρόκειται για μία μέτρια ποιοτικώς μελέτη (QS= 3) με πολύ μικρό αριθμό δείγματος, γι' αυτό και δεν περιλήφθηκε στην ανάλυση.

Στο ερωτηματολόγιο PGIC τουλάχιστον μέτρια βελτίωση παρουσιάστηκε και στις δύο ομάδες χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Ενώ το σκορ VAS 100 μονάδων εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου με $p=0,007$. Οι πιο

συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της τοπιραμάτης ήταν η αδυναμία, η απώλεια βάρους πάνω του 10% και η σύγχυση.

Ο Raskin το 2004 δημοσίευσε μια μελέτη 8 εβδομάδων πάνω σε 323 ασθενείς μέσης ηλικίας 59.2 ετών. Η μέγιστη δόση της τοπιραμάτης ήταν 400 mg/d. Ενώ η μελέτη μεθοδολογικά ήταν πάρα πολύ καλή (QS=5) παρουσίασε ένα εξαιρετικά υψηλό ποσοστό απόσυρσης τόσο στην ομάδα του φαρμάκου (47,66%) όσο και συνολική (40,56%), γεγονός που την καθιστά εξαιρετικά αναξιόπιστη για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Η συνολική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (GAOE) έδειξε μέτρια τουλάχιστον βελτίωση στο 57.9% όσων έλαβαν τοπιραμάτη έναντι 35.2% όσων έλαβαν placebo. Τα αντίστοιχα ποσοστά για μείωση του πόνου κατά τουλάχιστον 50% ήταν 34.58% και 21.1%.

Το σκορ VAS 100 μονάδων εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου με $p=0.038$. Παρόμοιου μεγέθους βελτίωση παρατηρήθηκε και στα ακόλουθα μέτρα: ο χειρότερος πόνος την τελευταία εβδομάδα (0-5), σκορ διακοπής ύπνου, μερικά στοιχεία του SF-36 GAOG (0-5) και μείωση του πόνου $\geq 50\%$.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, απώλεια όρεξης, υπνηλία, ναυτία, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραισθησία, ζάλη, κόπωση. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπασμοί σε έναν ασθενή και βραδυκαρδία με συγκοπή σε άλλον έναν.

Ο Thienel το 2004 δημοσίευσε μελέτη τριών δόσεων τοπιραμάτης 100, 200 και 400 mg/d πάνω σε 1263 ασθενείς, μέσης ηλικίας 58.25 ετών (18-75). Η μελέτη διήρκεσε 18-22 εβδομάδες. Παρομοίως με την προηγούμενη μελέτη ενώ μεθοδολογικά ήταν πάρα πολύ καλή (QS=5) παρουσίασε ένα εξαιρετικά υψηλό ποσοστό απόσυρσης τόσο συνολική όσο και σε όλες τις ομάδες (41% - 58%), γεγονός που την καθιστά εξαιρετικά αναξιόπιστη για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Ενημερωτικά - και μόνον- περιγράφονται τα αποτελέσματά της. Η βελτίωση του πόνου στην κλίμακα VAS 100 μονάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Παρόμοια ήταν η βελτίωση στον τωρινό και στον χειρότερο πόνο σε όλη την περασμένη εβδομάδα. Περιστασιακά κάποια στοιχεία του SF-36 και της κλίμακας ανάμιξης του ύπνου ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένα. Στην αρχή της μελέτης τα 2/3 των ασθενών (68%) ανέφεραν τον τωρινό τους πόνο ως μέτριο.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, κόπωση, ζάλη, διαταραχές συγκέντρωσης, υπνηλία, μείωση όρεξης. Τρεις ασθενείς από την ομάδα της τοπιραμάτης εμφάνισαν λίθους νεφρών.

3.2.7 Λαμοτριγίνη

Στη λαμοτριγίνη βρέθηκαν 2 μελέτες (Eis 01 και Vin 07).

Ο Eisenberg το 2001 δημοσίευσε μια μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων πάνω σε 58 ασθενείς μέσης ηλικίας 55.25 ετών. Πρόκειται για μία πολύ καλή μελέτη με άριστο ποιοτικό σκορ (QS=5) και χαμηλά ποσοστά απόσυρσης.

Μείωση κατά τουλάχιστον 50% του πόνου παρατηρήθηκε στο 44.44% όσων έλαβαν λαμοτριγίνη και στο 19.23% όσων έλαβαν placebo. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την τουλάχιστον μέτρια βελτίωση στη συνολική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ήταν 59.26% και 34.62%. Ο λόγος των odds είναι 2,87 και 3,53 (odds για τουλάχιστο μέτρια βελτίωση, odds για τουλάχιστο 50% μείωση στο πρωτογενές μέτρο αποτελεσματικότητας). Ο αριθμός NNT είναι 4,2.

Το μέσο σκορ πόνου στην αριθμητική κλίμακα NPS 0-10 ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένο στο τέλος της μελέτης με $p < 0.001$. Η βελτίωση όμως δεν άγγιζε τα ίδια όρια για το MPQ, BDI (ερωτηματολόγιο κατάθλιψη του Beck), PDI (ευρετήριο ανικανότητας του πόνου).

Οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν εξάνθημα, ναυτία, επιγαστρικός πόνος, κεφαλαλγία, λήθαργος, ζάλη. Ο λόγος των odds για απόσυρση από οποιαδήποτε αιτία είναι 0,57 και ο λόγος για απόσυρση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 1,04.

Ο Vinik το 2007 δημοσίευσε μια μελέτη αποτελούμενη από δύο διαφορετικές RCT 19 εβδομάδων πάνω σε 720 ασθενείς μέσης ηλικίας 60,1 ετών με τρεις δόσεις λαμοτριγίνης 200, 300 και 400 mg/d. Ενώ μεθοδολογικά έχει πολύ καλό σκορ (QS=4) τα ποσοστά απόσυρσης είναι μέτρια ως υψηλά σ' όλες τις ομάδες και στην ομάδα της λαμοτριγίνης 400 είναι πάρα πολύ υψηλά (S1: 50% και S2: 46,67%). Γι' αυτό και ενώ τα αποτελέσματα της μελέτης για τις δύο πρώτες δόσεις μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα και να συμπεριληφθούν στην μελέτη, αυτό δεν ισχύει και για την δόση των 400 mg/d.

Μείωση του πόνου κατά τουλάχιστον 50% εμφάνισαν το 23% όσων έλαβαν 200 mg/d λαμοτριγίνης, 33% όσων έλαβαν 300 mg/d, 18% όσων έλαβαν 400 mg/d και 27% όσων έλαβαν placebo. Τα αντίστοιχα ποσά για τη δεύτερη μελέτη ήταν 24%, 24%, 24% και 23%. Ο λόγος των odds είναι 0,78 για την 200 mg/d λαμοτριγίνη στην

πρώτη μελέτη και 1,14 για την ίδια δόση στην δεύτερη μελέτη. Για την λαμοτριγίνη 300 mg/d ο λόγος είναι 1,32 στην πρώτη μελέτη και 1,07 στην δεύτερη. Οι αριθμοί NNT είναι πολύ υψηλοί.

Η αριθμητική κλίμακα πόνου NPS εμφάνισε στατιστικά σημαντική βελτίωση μόνο στη 2^η μελέτη (S2) και μόνο στη δόση των 400 mg/d λαμοτριγίνης. Όσον αφορά τα δευτερογενή μέτρα αποτελεσματικότητας, SF-MPQ, ανάμιξη πόνου στον ύπνο, PGIC, CGIC, κατανάλωση αναλγητικών διάσωσης, νευροπαθητική κλίμακα (NPS), αλλαγή στην ένταση του πόνου μετά από βάρδια 50 ποδιών, δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι του placebo (παρά μόνον περιστασιακά).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο πονοκέφαλος και το εξάνθημα. Όλα τα εξανθήματα αξιολογήθηκαν ως μη σοβαρά εκτός από μια περίπτωση. Οι λόγοι των odds για απόσυρση είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είτε από κάθε αιτιολογία ήταν καλοί (από 1 ως 1,55).

3.2.8 Ζονισαμίδη

Στην ζονισαμίδη βρέθηκε μία μόνο μελέτη (AtI 05).

Το 2005 ο Atli δημοσίευσε μια μελέτη της ζονισαμίδης έναντι placebo διάρκειας 12 εβδομάδων πάνω σε 25 ασθενείς μέσης ηλικίας 58.7 ετών. Ενώ έχει καλό ποιοτικό σκορ (QS=5), έχει απαγορευτικά υψηλό ποσοστό απόσυρσης από την ομάδα του φαρμάκου (61,53%) ώστε να ληφθεί υπόψη στην εξαγωγή συμπερασμάτων.

Τυπικά θα αναφερθούν τα βασικά της αποτελέσματα. Αναφέρει ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου στην κλίμακα VAS 100 μονάδων, την αριθμητική κλίμακα 0-10, τον ύπνο, την καθημερινή λειτουργικότητα, την γενική κατάσταση υγείας. Μείωση του πόνου κατά τουλάχιστον 50% επιτεύχθηκε στο 27% όσων έλαβαν ζονισαμίδη ενώ 0% σε όσους έλαβαν placebo.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικές (p=0.04), ουροποιητικές, νευρολογικές (κεφαλαλγία, υπνηλία, ζάλη, νευρικότητα, αμνησία), εξάνθημα (ένας ασθενής εμφάνισε σοβαρό εξάνθημα και χρειάστηκε να διακόψει την αγωγή).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αντιεπιληπτικά φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στον πόνο της ΔΝ, προκαλώντας σημαντική κλινική βελτίωση.

Οι μελέτες της γκαμπαπεντίνης δίνουν NNT 4 και 3,7, οι μελέτες της πριγκαμπαλίνης έδωσαν NNT 4, 3,7, 3,33, και 4,2, η μελέτη της καρβαμαζεπίνης έδωσε NNT 2, οι μελέτες της οξυκαρβαζεπίνης 5,9 και 7,1 και τέλος οι μελέτες της λαμοτριγίνης δίνουν NNT 4,2 και 20. Η απόσυρση λόγω οποιασδήποτε αιτίας ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ικανοποιητική με λόγο odds ratio που κυμαίνεται από 0,72 ως και 4,5.

Η ανασκόπηση μας είναι η πρώτη στην μελέτη του θέματος που χρησιμοποιεί ανάλυση με στόχο την θεραπεία (ITT- analysis). Η ανάλυση αφορούσε 10 μελέτες με καλό ποιοτικό σκορ (≥ 3) και συνολικό αριθμό ασθενών 1832.

Τα αποτελέσματα φαίνονται να είναι συνεπή μεταξύ τους με εξαίρεση μία μελέτη της λαμοτριγίνης (Vinik 2007).

Η μελέτη του Vinik παρά το καλό ποιοτικό σκορ και την μεγάλη διάρκεια της δεν κατάφερε να εξάγει συνεπή συμπεράσματα ανάμεσα στις πολλές συγκρίσεις και υπο-μελέτες της και επίσης η τάση των αποτελεσμάτων δεν φαίνεται να συμφωνεί με τις λοιπές μελέτες.

Δυστυχώς στην ανάλυση δεν μπόρεσαν να περιληφθούν καμία μελέτη για το βαλπροϊκό νάτριο, την τοπιραμάτη και την ζονισαμίδη είτε λόγω έλλειψης διχοτομημένων δεδομένων (βαλπροϊκό νάτριο), είτε λόγω υψηλών ποσοστών απόσυρσης από την μελέτη.

Στην ανασκόπησή μας χρησιμοποιήσαμε ITT- analysis σε μία προσπάθεια να περιορίσουμε τα συστηματικά σφάλματα. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησής μας συμφωνούν με προηγούμενες ανασκοπήσεις για την δράση των αντιεπιληπτικών στην ΔΝ.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανασκόπησή μας συμβαδίζοντας με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες και τα αποτελέσματα προηγούμενων ανασκοπήσεων (Won 07, Wif 05) δείχνει ότι τα αντιεπιληπτικά είναι αποτελεσματικά κατά του πόνου της διαβητικής νευροπάθειας.

Στην κλινική πράξη η θεραπεία εκλογής κατά του πόνου της ΔΝ ξεκινά με επιλογή μιας φαρμακευτικής ουσίας της κατηγορίας των αντικαταθλιπτικών ή αντιεπιληπτικών. Η σωστή επιλογή θα στηριχθεί στις ενδείξεις και αντενδείξεις κάθε ουσίας στον συγκεκριμένο ασθενή.

Όσον αφορά την θεωρία και πρόταση πολλών ερευνητών και κλινικών ότι η γκαμπαπεντίνη υπερέχει έναντι των άλλων αντιεπιληπτικών για την βελτίωση του πόνου της ΔΝ, δεν επιβεβαιώνεται στην μελέτη μας.

Επειδή οι μετα-αναλύσεις εξαρτώνται από τις πρωτογενείς μελέτες είναι σημαντικό οι ερευνητές να δώσουν έμφαση στην διεξαγωγή ποιοτικών μελετών καθώς επίσης και στην εξαγωγή κλινικά προσανατολισμένων δεδομένων.

Λέγοντας κλινικά προσανατολισμένα δεδομένα εννοούμε ξεκάθαρα διχοτομικά μέτρα αποτελέσματος π.χ. κλινική βελτίωση ή όχι, γιατί η ανάλυσή τους μπορεί να μας δώσει εύκολα και πρακτικά κλινικά μέτρα έκβασης.

Στους παραπάνω τομείς υστερούν οι υπάρχουσες μελέτες για το βαλπροϊκό νάτριο, την τοπιραμάτη και την ζονισαμίδη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (Atl 05) Atli A, Dogra S. Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Pain Med.** 2005 May-Jun; 6(3):225-34.
- (Bac 98) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **JAMA** 1998, Dec 2; 280(21): 1831-6.
- (Bey 06) Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. **Acta Neurol Scand.** 2006 Jun; 113(6): 395-404.
- (Bou 82) Boulton A. J. M., Drury J., Clarke B., and Ward J.D. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. **Diabetes Care** 1982; 5: 386-390.
- (Bou 85) Boulton AJ, Knight G, Drury J, Ward JD. The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin-treated population. **Diabetes Care** 1985 Mar-Apr; 8(2): 125-8.
- (Cal 95) Calissi PT and Jaber LA. Peripheral diabetic neuropathy: current concepts in treatment. **Ann Pharmacother.** 1995 Jul-Aug; 29(7-8): 769-77.
- (Cor 05) Corbett F. Cynthia, PhD. Practical Management of Patients with Painful Diabetic Neuropathy. **The Diabetes Educator** 2005; 31(4): 523-540.
- (Dao 04) Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. **Diabet Med.** 2004 Sep; 21(9): 976-82.
- (Dav 06) Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2006 Jul; 29(7): 1518-22.
- (DCCT 95) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effects of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. **Ann Intern Med.** 1995; 122: 561 -568.

- (Dog 05) Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. **Eur J Pain** 2005 Oct; 9(5): 543-54.
- (Dwo 03) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis mechanisms and treatment recommendations. **Arch Neurol.** 2003; 60: 1524 -1534.
- (Edw 00) Edwards KR, Glantz MJ, Button J, Norton JA, Whittaker T, Cross N. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. **Neurology.** 2000; 54(Suppl 3): 81.
- (Eis 01) Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. **Neurology** 2001 Aug 14; 57(3): 505-9.
- (Fag 59) Fagerberg SE. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. **Acta Med Scand Suppl.** 1959;345:1-97.
- (Gor 99) Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1999 Feb; 66(2): 251-2.
- (Cro 06) Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. **Acta Neurol Scand.** 2006 Sep; 114(3): 177-80.
- (Jad 96) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials** 1996 Feb; 17(1): 1-12.
- (Koc 02) Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes - a randomized placebo controlled study. **Acta Neurol Scand.** 2002 Nov; 106(5): 248-52.
- (Koc 04) Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, Garg P. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. **QJM.** 2004 Jan; 97(1): 33-8.
- (Kra 03) Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. **Clin J Pain** 2003 Sep-Oct; 19(5): 306-14.
- (Kri 03) Krishnan ST, Rayman G. New treatments for diabetic neuropathy: symptomatic treatments. **Curr Diabetes Rep.** 2003; 3: 459 -467.

(Les 04) Lesser, H MD, PhD; Sharma, U PhD; LaMoreaux, L MPH; Poole, R M. MD, FACP. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. **Neurology** 14 December 2004; **63(11): 2104-2110**.

(Pag 97) Page JC, Chen EY. Management of painful diabetic neuropathy: a treatment algorithm. **J Am Podiatr Med Assoc.** 1997; **87: 370 -379**.

(Per 00) Pérez HE, Sánchez GF. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain. **Am J Med.** 2000 Jun 1; **108(8): 689**.

(Pir 78) Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. **Diabetes Care** 1978; **1: 168-188, 252-263**.

(Ras 04) Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, Vinik AI; CAPSS-141 Study Group. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. **Neurology** 2004 Sep 14; **63(5): 865-73**.

(Ric 05) Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. **J Pain** 2005 Apr; **6(4): 253-60**.

(Ros 04) Rosenstock Julio, Michael Tuchman, Linda LaMoreaux and Uma Sharma. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. **Pain** August 2004; **110(3): 628-638**.

(Rul 69) Rull J.A., Quibrer R., Gonyalez- Millan H., Loyano Castaneda. Symptomatic Treatment of Periferal Diabetic Neuropathy with Carbamazepine (Tegretol): Double Blind Crossover Trial. **Diabetologia** 1969; **5: 215- 218**.

(Sim 01) Simpson David A., DO. Gabapentin and Venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. **J. Clin. Neuromusc. Dis.** Dec 2001; **3 (2): 53- 56**.

(Spr 03) Spruce M.C., Potter J. and Coppini D.V. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. **Diabetes UK, Diabet Med** 2003; **20: 88 -98**.

(Thi 04) Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U; Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group. Therakos, Exton, PA, USA. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. **Acta Neurol Scand.** 2004 Oct; **110(4): 221-31**.

(UKPDS 98) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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 -853.**

(Vin 07) Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, Corder C, Kirby L, Wilks K, Quessy S, Blum D, Grainger J, White J, Silver M. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. **Pain 2007 Mar; 128(1-2):169-79.**

(Wif 05) Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. **Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20; (3):CD001133.**

(Won 07) Wong Man- chun, Chung W Y Joanne, Wong K S Tomas. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. **BMJ Jul 2007; 335: 87.**

ΠΙΝΑΚΕΣ

ΑΑ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ	ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΣΧΕΔΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ
1	Backonja M. et al	JAMA	1998	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
2	Gorson K.C. et al	JNNP	1999	CROSSOVER
3	Perez	THE AMERICAN JOURNAL OF PAIN	2000	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ
4	Simpson D.A. et al	JOURNAL OF CLIN NEUROM DIS	2001	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
5	Rosenstock J. et al	PAIN	2004	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
6	Lesser H. et al	NEUROLOGY	2004	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
7	Richter R.W. et al	THE JOURNAL OF PAIN	2005	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
8	Rull J.A. et al	DIABETOLOGIA	1969	CROSSOVER
9	Dogra S. et al	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	2005	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
10	Beydoun A. et al	ACTA NEUROL SCAND	2006	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
11	Grosskopf J. et al	ACTA NEUROL SCAND	2006	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
12	Kochar D.K. et al	ACTA NEUROL SCAND	2002	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Μ)
13	Kochar D.K. et al	QJM	2004	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ
14	Edwards K.R. et al	NEUROLOGY	2000	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Μ)
15	Raskin P. et al	NEUROLOGY	2004	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
16	Thienel U. et al	ACTA NEUROL SCAND	2004	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
1	Eisenberg E. et al	NEUROLOGY	2001	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ

17				ΟΜΑΔΩΝ (Μ)
18	1 Vinik A. I. et al (S1)	PAIN	2007	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
18	1 Vinik A. I. et al (S2)	PAIN	2007	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Π)
19	1 Atli A. et al	PAIN MEDICINE	2005	ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΟΜΑΔΩΝ (Μ)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συγγραφέας, έτος, περιοδικό δημοσίευσης και τύπος κάθε μελέτης.

ΑΑ: Αύξων αριθμός μελέτης.

Π: Πολυκεντρική μελέτη.

Μ: Μονοκεντρική μελέτη.

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΣΗ ΔΟΣΗ	ΜΕΓΙΣΤΗ ΔΟΣΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ
Backonja M. et al 1998	Δεν αναφέρεται	3600 mg/d	ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ
Gorson K.C. et al 1999	Δεν αναφέρεται	900 mg/d	ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ
Perez 2000	Δεν αναφέρεται	1200 mg/d	ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ
Simpson D.A. et al 2001	Δεν αναφέρεται	3600 mg/d	ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ
Rosenstock J. et al 2004	fixed 300 mg/d	-	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ
Lesser H. et al 2004	fixed 75 mg/d	-	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ
Lesser H. et al 2004	fixed 300 mg/d	-	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ
Lesser H. et al 2004	Δεν αναφέρεται	600 mg/d	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ
Richter R.W. et al 2005	Δεν αναφέρεται	150 mg/d	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ
Richter R.W. et al 2005	Δεν αναφέρεται	600 mg/d	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ
Rull J.A. et al 1969	Δεν αναφέρεται	600 mg/d	ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ
Dogra S. et al 2005	1445 mg/d	1800 mg/d	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ
Beydoun A. et al 2005	Δεν αναφέρεται	600 mg/d	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ
Beydoun A. et al 2005	Δεν αναφέρεται	1200 mg/d	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ
Beydoun A. et al 2005	Δεν αναφέρεται	1800 mg/d	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ
Grosskopf J. et al 2006	1091 mg/d	1200 mg/d	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ
Kochar D.K. et al 2002	Δεν αναφέρεται	1200 mg/d	ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ΝΑΤΡΙΟ
Kochar D.K. et al 2004	Δεν αναφέρεται	1000 mg/d	ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ΝΑΤΡΙΟ
Edwards K.R. et al 2000	Δεν αναφέρεται	400 mg/d	ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ
Raskin P. et al 2004	161,2 mg/d	400 mg/d	ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ
Thienel U. et al 2004	Δεν αναφέρεται	100 mg/d	ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ
Thienel U. et al 2004	Δεν αναφέρεται	200 mg/d	ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ
Thienel U. et al 2004	Δεν αναφέρεται	400 mg/d	ΤΟΠΙΡΑΜΑΤΗ
Eisenberg E. et al 2001	Δεν αναφέρεται	400 mg/d	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ
Vinik A. I. et al (S1) 2007	Δεν αναφέρεται	200mg/d	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ
Vinik A. I. et al (S1) 2007	Δεν αναφέρεται	300mg/d	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ
Vinik A. I. et al (S1) 2007	Δεν αναφέρεται	400mg/d	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ
Vinik A. I. et al (S2) 2007	Δεν αναφέρεται	200mg/d	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ
Vinik A. I. et al (S2) 2007	Δεν αναφέρεται	300mg/d	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ
Vinik A. I. et al (S2) 2007	Δεν αναφέρεται	400mg/d	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ
Atli A. et al 2005	540 mg/d	600 mg/d	ΖΟΝΙΣΑΜΙΔΗ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Φάρμακα και δόση φαρμάκων που μελετήθηκαν.

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΦΑΡΜΑΚΟ	PLACEBO	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
Backonja M. et al 1998	165	84	81	8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Gorson K.C. et al 1999	40	19	21	15 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Perez 2000	32	17	15	12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

Simpson D.A. et al 2001	60	30	30	8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Rosenstock J. et al 2004	146	76		8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Lesser H. et al 2004	338	77	97	5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Lesser H. et al 2004	338	81	97	5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Lesser H. et al 2004	338	82	97	5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Richter R.W. et al 2005	246	79	85	6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Richter R.W. et al 2005	246	82	85	6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Rull J.A. et al 1969	30	14	16	6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Dogra S. et al 2005	146	69	77	16 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Beydoun A. et al 2005	347	83	89	16 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Beydoun A. et al 2005	347	87	89	16 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Beydoun A. et al 2005	347	88	89	16 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Grosskopf J. et al 2006	141	71	70	16 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Kochar D.K. et al 2002	60	30	30	4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Kochar D.K. et al 2004	43	22	21	12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Edwards K.R. et al 2000	27	18	9	13 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Raskin P. et al 2004	323	214	109	8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Thienel U. et al 2004	1269	253	384	18 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Thienel U. et al 2004	1269	372	384	22 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Thienel U. et al 2004	1269	260	384	22 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Eisenberg E. et al 2001	59	29	30	8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Vinik A. I. et al (S1) 2007	720	90	90	19 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Vinik A. I. et al (S1) 2007	720	90	90	19 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Vinik A. I. et al (S1) 2007	720	90	90	19 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Vinik A. I. et al (S2) 2007	720	90	90	19 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Vinik A. I. et al (S2) 2007	720	90	90	19 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Vinik A. I. et al (S2) 2007	720	90	90	19 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
Atli A. et al 2005	25	13	12	12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Αριθμός ασθενών και διάρκεια κάθε μελέτης.

ΜΕΛΕΤΗ	APPEN ΣΕ ΦΑΡΜΑ ΚΟ	APPEN ΣΕ PLACE BO	APPEN	ΘΗΛΥ ΣΕ ΦΑΡΜΑ ΚΟ	ΘΗΛΥ ΣΕ PLACE BO	ΘΗΛΥ
Backonja M. et al 1998	49	50	99	35	31	66

Gorson K.C. et al 1999			31			9
Perez 2000	8	9	17	9	6	15
Simpson D.A. et al 2001	18	18	36	12	12	24
Rosenstock J. et al 2004	42	40	82	34	30	64
Lesser H. et al 2004	43	59	202	34	38	135
Lesser H. et al 2004	48	59	202	33	38	135
Lesser H. et al 2004	52	59	202	30	38	135
Richter R.W. et al 2005	57	46		22	39	
Richter R.W. et al 2005	46	46		36	39	
Rull J.A. et al 1969			9			21
Dogra S. et al 2005	37	48	85	32	29	61
Beydoun A. et al 2005	50	50	192	33	39	155
Beydoun A. et al 2005	45	50		42	39	155
Beydoun A. et al 2005	47	50		41	39	155
Grosskopf J. et al 2006	40	38	78	31	32	63
Kochar D.K. et al 2002	16 (28)	13 (24)	29 (52)	12 (28)	11 (24)	23 (52)
Kochar D.K. et al 2004	12 (21)	9 (18)	21 (39)	9 (21)	9 (18)	18 (39)
Edwards K.R. et al 2000			11			16
Raskin P. et al 2004	99	58	157	109	51	160
Thienel U. et al 2004	139	230	369	114	154	268
Thienel U. et al 2004	216	230	446	156	154	310
Thienel U. et al 2004	148	230	378	112	154	266
Eisenberg E. et al 2001	17	16	33	10	10	20
Vinik A. I. et al (S1) 2007	45	59	104	45	31	76
Vinik A. I. et al (S1) 2007	45	59	104	45	31	76
Vinik A. I. et al (S1) 2007	46	59	105	44	31	75
Vinik A. I. et al (S2) 2007	51	50	101	39	40	79
Vinik A. I. et al (S2) 2007	41	50	91	49	40	89
Vinik A. I. et al (S2) 2007	49	50	99	41	40	81
Atli A. et al 2005	5	5	10	8	7	15

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Αναλογία ανδρών- γυναικών σε κάθε μελέτη.

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΟ	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ ΣΕ PLACEBO	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ
Backonja M. et al 1998	53	53	53
Gorson K.C. et al 1999			62
Perez 2000	53	55	54
Simpson D.A. et al 2001	48	52	50
Rosenstock J. et al 2004	59,2	60,3	59,7
Lesser H. et al 2004	61,3	57,8	59,9
Lesser H. et al 2004	59	57,8	59,9
Lesser H. et al 2004	62	57,8	59,9
Richter R.W. et al 2005	56,3	57,1	57,1
Richter R.W. et al 2005	57,8	57,1	57,1
Rull J.A. et al 1969			54,2
Dogra S. et al 2005	59,7	60,5	60,1
Beydoun A. et al 2005	61,1	62,1	60,7
Beydoun A. et al 2005	60,3	62,1	60,7
Beydoun A. et al 2005	59,3	62,1	60,7
Grosskopf J. et al 2006	60,8	61,4	61,1
Kochar D.K. et al 2002	58,46	53,88	56,17
Kochar D.K. et al 2004	54,38	56,24	55,31
Edwards K.R. et al 2000	-	-	-
Raskin P. et al 2004	59,4	58,9	59,2
Thienel U. et al 2004	58	59	58,25
Thienel U. et al 2004	58	59	58,25
Thienel U. et al 2004	58	59	58,25
Eisenberg E. et al 2001	52,7	57,8	55,25
Vinik A. I. et al (S1) 2007	60,3	59,8	60,1
Vinik A. I. et al (S1) 2007	60,00	59,80	60,1
Vinik A. I. et al (S1) 2007	59,6	59,80	60,1
Vinik A. I. et al (S2) 2007	60,8	61,60	60,1
Vinik A. I. et al (S2) 2007	59,7	61,60	60,1
Vinik A. I. et al (S2) 2007	59	61,60	60,1
Atli A. et al 2005	55,9	61,5	58,7

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Ηλικία ασθενών κάθε μελέτης.

ΜΕΛΕΤΗ	Σ.Β. ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΟ	Σ.Β. ΣΕ PLACEBO	ΜΕΣΟ Σ.Β.(Kg)
Backonja M. et al 1998	95,1	94,5	94,8
Gorson K.C. et al 1999	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται

Perez 2000	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Simpson D.A. et al 2001	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Rosenstock J. et al 2004	97,6	95,8	96,7
Lesser H. et al 2004	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Lesser H. et al 2004	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Lesser H. et al 2004	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Richter R.W. et al 2005	97,96	90,81	Δεν αναφέρεται
Richter R.W. et al 2005	96,55	90,81	Δεν αναφέρεται
Rull J.A. et al 1969	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Dogra S. et al 2005	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Beydoun A. et al 2005	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Beydoun A. et al 2005	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Beydoun A. et al 2005	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Grosskopf J. et al 2006	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Kochar D.K. et al 2002	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Kochar D.K. et al 2004	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Edwards K.R. et al 2000	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Raskin P et al 2004	101,4	95,7	99,4
Thienel U. et al 2004	97	97	97
Thienel U. et al 2004	95	97	96
Thienel U. et al 2004	96	97	96,5
Eisenberg E. et al 2001	82,1	81,4	81,75
Vinik A. I. et al (S1) 2007	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Vinik A. I. et al (S1) 2007	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Vinik A. I. et al (S1) 2007	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Vinik A. I. et al (S2) 2007	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Vinik A. I. et al (S2) 2007	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Vinik A. I. et al (S2) 2007	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Atli A. et al 2005	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Σωματικό βάρος ασθενών (στις μελέτες που δίνεται).

ΜΕΛΕΤΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ Σ.Δ. (ΕΤΗ) ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ Σ.Δ. ΣΕ PLACEBO	ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ Σ.Δ. (ΕΤΗ)
Backonja M. et al 1998	12	11,2	11,6
Gorson K.C. et al 1999	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	14
Perez 2000	13	15	14
Simpson D.A. et al 2001	8	9	8,5
Rosenstock J. et al 2004	9,3	9,4	9,3
Lesser H. et al 2004	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται

Lesser H. et al 2004	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Lesser H. et al 2004	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Richter R.W. et al 2005	8,2	10,6	9,4
Richter R.W. et al 2005	9,3	10,6	9,95
Rull J.A. et al 1969	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	10,9
Dogra S. et al 2005	9,4	10,4	9,9
Beydoun A. et al 2005	10,9	9,7	10,3
Beydoun A. et al 2005	11	9,7	10,35
Beydoun A. et al 2005	10,3	9,7	10
Grosskopf J. et al 2006	9,8	11,9	10,8
Kochar D.K. et al 2002	9,2	8,1	8,65
Kochar D.K. et al 2004	8,85	8,8	8,825
Edwards K.R. et al 2000	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Raskin P et al 2004	10,3	10	10,2
Thienel U. et al 2004	12	13	12,5
Thienel U. et al 2004	11	13	12
Thienel U. et al 2004	13	13	13
Eisenberg E. et al 2001	13,9	9,6	11,75
Vinik A. I. et al (S1) 2007	11,38	8,53	10,35
Vinik A. I. et al (S1) 2007	10,5	8,53	10,35
Vinik A. I. et al (S1) 2007	10,98	8,53	10,35
Vinik A. I. et al (S2) 2007	10,34	10,18	9,69
Vinik A. I. et al (S2) 2007	9,21	10,18	9,69
Vinik A. I. et al (S2) 2007	9,02	10,18	9,69
Atli A. et al 2005	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Διάρκεια του ΣΔ στους υπό μελέτη ασθενείς.

ΜΕΛΕΤΗ	ΣΔ 1 ΣΕ ΦΑΡΜΑ ΚΟ	ΣΔ 1 ΣΕ PLACEBO	ΣΔ1	ΣΔ 2 ΣΕ ΦΑΡΜΑ ΚΟ	ΣΔ 2 ΣΕ PLACE- BO	ΣΔ 2
Backonja M. et al 1998	25,00%	25,00%	25,00%	75,00%	75,00%	75,00%
Gorson K.C. et al 1999	-	-	2,50%	-	-	97,50%
Perez 2000	-	-	-	-	-	-
Simpson D.A. et	20,00%	17,00%	18,50%	80,00%	83,00%	81,50%

al 2001						
Rosenstock J. et al 2004	-	-	13,00%	-	-	87,00%
Lesser H. et al 2004	7,80%	14,40%	9,20%	92,20%	85,60%	90,80%
Lesser H. et al 2004	6,20%	14,40%	9,20%	93,80%	85,60%	90,80%
Lesser H. et al 2004	7,30%	14,40%	9,20%	92,70%	85,60%	90,80%
Richter R.W. et al 2005	8,90%	16,50%	9,27%	91,10%	83,50%	90,73%
Richter R.W. et al 2005	2,40%	16,50%	9,27%	97,60%	83,50%	90,73%
Rull J.A. et al 1969	-	-	-	-	-	-
Dogra S. et al 2005	-	-	-	-	-	-
Beydoun A. et al 2005	-	-	-	-	-	-
Beydoun A. et al 2005	-	-	-	-	-	-
Beydoun A. et al 2005	-	-	-	-	-	-
Grosskopf J. et al 2006	-	-	-	-	-	-
Kochar D.K. et al 2002	0,00%	0,00%	0,00%	-	-	100,00%
Kochar D.K. et al 2004	0,00%	0,00%	0,00%	-	-	100,00%
Edwards K.R. et al 2000	-	-	-	-	-	-
Raskin P et al 2004	-	-	-	-	-	-
Thienel U. et al 2004	10,00%	14,00%	12,00%	90,00%	86,00%	88,00%
Thienel U. et al 2004	11,00%	14,00%	12,50%	89,00%	86,00%	87,50%
Thienel U. et al 2004	16,00%	14,00%	15,00%	84,00%	86,00%	85,00%

Eisenberg E. et al 2001	11,11	7,69%	9,40%	88,89%	92,31%	90,60%
Vinik A. I. et al (S1) 2007	7,00%	5,00%	6,5%	93,00%	95,00%	93,5%
Vinik A. I. et al (S1) 2007	8,00%	5,00%	6,5%	92,00%	95,00%	93,5%
Vinik A. I. et al (S1) 2007	6,00%	5,00%	6,5%	94,00%	95,00%	93,5%
Vinik A. I. et al (S2) 2007	7,00%	9,00%	8,25%	93,00%	91,00%	91,75%
Vinik A. I. et al (S2) 2007	10,00%	9,00%	8,25%	90,00%	91,00%	91,75%
Vinik A. I. et al (S2) 2007	7,00%	9,00%	8,25%	93,00%	91,00%	91,75%
Atli A. et al 2005	-	-	-	-	-	-

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Ποσοστά ΣΔ1 και ΣΔ2 στους υπό μελέτη ασθενείς.

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΜΕΤΡΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
Backonja M. et al 1998	ΚΛΙΜΑΚΑ LIKERT 0-10 (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p< 0,001
Gorson K.C. et al 1999	VAS 0-10 cm τις προηγούμενες 24h p= 0,42
Perez 2000	ΣΤΟ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟ 50% ΜΕΙΩΣΗ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ p=0,00012
Simpson D.A. et al 2001	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p<0,01
Rosenstock J. et al 2004	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=0,0001
Lesser H. et al 2004	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=0,6267
Lesser H. et al 2004	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=0,0001
Lesser H. et al 2004	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=0,0001
Richter R.W. et al 2005	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=0,1763

Richter R.W. et al 2005	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=0,0002
Rull J.A. et al 1969	ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΑΛΛΑΓΗ ΣΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΚΑΙ ΕΝΟΧΛΗΣΗ ΠΟΝΟΥ (0, +5, -5).
Dogra S. et al 2005	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p=0,0108
Beydoun A. et al 2005	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p= NS
Beydoun A. et al 2005	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p=0,101
Beydoun A. et al 2005	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p=0,096
Grosskopf J. et al 2006	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p= NS
Kochar D.K. et al 2002	SF- MPQ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ 0- 10 p= 0.028
Kochar D.K. et al 2004	VAS p<0.001
Edwards K.R. et al 2000	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ p=0,0007
Raskin P et al 2004	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p=0,038
Thienel U. et al 2004	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p=0,043 p=0,156
Thienel U. et al 2004	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p=0,138, p=0,247, p=0,096
Thienel U. et al 2004	VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ (ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ) p=0,612 p=0,482
Eisenberg E. et al 2001	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ)- NPS p<0,001
Vinik A. I. et al (S1) 2007	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=NS
Vinik A. I. et al (S1) 2007	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=NS
Vinik A. I. et al (S1) 2007	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=NS
Vinik A. I. et al (S2) 2007	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=NS
Vinik A. I. et al (S2) 2007	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ) p=NS
Vinik A. I. et al (S2) 2007	ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ ΠΟΝΟΥ)

	p<0,05
Atli A. et al 2005	1.VAS 100 ΜΟΝΑΔΕΣ p=0,15 2. ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ 0-10 (ΜΕΣΟ ΣΚΟΡ) p=0,18

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Πρωτογενές μέτρο αποτελεσματικότητας κάθε μελέτης και τιμή p.
NS =Not Significant.

ΜΕΛΕΤΗ	ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΜΕΤΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
Backonja M. et al 1998	1, 2, 3, 4, 5, 6
Gorson K.C. et al 1999	7, 8
Perez 2000	-
Simpson D.A. et al 2001	1, 2, 3, 4, 5, 6
Rosenstock J. et al 2004	1, 2, 3, 4, 5, 6
Lesser H. et al 2004	1, 2, 3, 4, 5, 6
Lesser H. et al 2004	1, 2, 3, 4, 5, 6
Lesser H. et al 2004	1, 2, 3, 4, 5, 6
Richter R.W. et al 2005	1, 2, 3, 4, 5, 6
Richter R.W. et al 2005	1, 2, 3, 4, 5, 6
Rull J.A. et al 1969	-
Dogra S. et al 2005	3, 4, 9, 10
Beydoun A. et al 2005	3, 4, 9, 10, 11
Beydoun A. et al 2005	3, 4, 9, 10, 11
Beydoun A. et al 2005	3, 4, 9, 10, 11
Grosskopf J. et al 2006	3, 4, 9, 10, 11
Kochar D.K. et al 2002	12
Kochar D.K. et al 2004	12
Edwards K.R. et al 2000	5
Raskin P et al 2004	2, 3, 13, 14
Thienel U. et al 2004	2, 3, 13, 14
Thienel U. et al 2004	2, 3, 13, 14
Thienel U. et al 2004	2, 3, 13, 14
Eisenberg E. et al 2001	1, 15, 16, 17
Vinik A. I. et al (S1) 2007	1, 2, 5, 6, 15, 20, 21
Vinik A. I. et al (S1) 2007	1, 2, 5, 6, 15, 20, 21
Vinik A. I. et al (S1) 2007	1, 2, 5, 6, 15, 20, 21
Vinik A. I. et al (S2) 2007	1, 2, 5, 6, 15, 20, 21
Vinik A. I. et al (S2) 2007	1, 2, 5, 6, 15, 20, 21
Vinik A. I. et al (S2) 2007	1, 2, 5, 6, 15, 20, 21
Atli A. et al 2005	1, 3, 18, 19

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Δευτερογενή μέτρα αποτελεσματικότητας των μελετών.

Επεξηγήσεις των αριθμών του πίνακα 10:

- 1: SF- MPQ, The Short Form McGill Pain Questionnaire. Αποτελείται από 3 μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει 15 κομμάτια- στοιχεία τα οποία περιγράφουν την ποιότητα του πόνου βαθμολογώντας τα με 0- 3. Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει την βαθμολόγηση του πόνου την περασμένη εβδομάδα με την κλίμακα VAS 0-100 mm. Το τρίτο μέρος περιλαμβάνει το μέσο σκορ πόνου στην κλίμακα PPI (παρούσα ένταση του πόνου) βαθμολογούμενη από 0- 5.
- 2: Μέσο σκορ ανάμιξης του πόνου στον ύπνο, για την προηγούμενη εβδομάδα βαθμολογούμενο με την κλίμακα 11 σημείων 0- 10.
- 3: SF- 36 QQL, ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής αποτελούμενο από οκτώ -8- στοιχεία υγείας.
- 4: POMS, Profile of Mood States. Αποτελείται από 65 κομμάτια που αξιολογούν την διάθεση και άλλα ψυχολογικά συμπτώματα βαθμολογώντας με κλίμακα 0- 4 και καταλήγοντας σε 6 σκορ διάθεσης.
- 5: PGIC, Patient Global Impresion of Change.Οι ασθενείς βαθμολογούν σε κλίμακα 0- 6 οποιαδήποτε αλλαγή της συνολικής τους κατάστασης, από πολύ μεγάλη βελτίωση ως πολύ μεγάλη επιδείνωση, από την αρχή της μελέτης ως το τέλος.
- 6: CGIC, Clinical Global Impresion of Change.Οι κλινικοί βαθμολογούν σε κλίμακα 0- 6 οποιαδήποτε αλλαγή της συνολικής τους κατάστασης, από μεγάλη βελτίωση ως μεγάλη επιδείνωση, από την αρχή της μελέτης ως το τέλος.
- 7: Κλίμακα PPI (παρούσα ένταση του πόνου) βαθμολογούμενη από 0- 10.
- 8: MPQ, McGill pain questionnaire.
- 9: Ερωτηματολόγιο ύπνου όπου καταγράφονται οι εξής διαταραχές: καθυστέρηση της έναρξης του ύπνου λόγω πόνου, αφύπνιση από τον ύπνο λόγω πόνου, αίσθημα ξεκούρασης το πρωινό μετά τον ύπνο.
- 10: Αντοχή του θεραπευτικού αποτελέσματος με βάση το μέσο εβδομαδιαίο σκορ της κλίμακας VAS.
- 11: OTE: Onset of therapeutic effect. Έναρξη θεραπευτικού αποτελέσματος οριζόμενο ως μείωση ≥ 20 μονάδες στο σκορ της VAS για δύο συνεχόμενες ημέρες σε σχέση με την αρχική τιμή.
- 12: Ηλεκτροφυσιολογικές παράμετροι.
- 13: Ο χειρότερος πόνος την περασμένη εβδομάδα βαθμολογούμενος σε κλίμακα 5 σημείων 0- 4.
- 14: Σοβαρότητα του τωρινού πόνου βαθμολογούμενος σε κλίμακα 5 σημείων 0- 4.
- 15: Κατανάλωση αναλγητικών "διάσωσης".

16: BDI, Beck Depression Inventory, ερωτηματολόγιο κατάθλιψης του Beck.

17: PDI, Pain Disability Index, ευρετήριο ανικανότητας πόνου.

18: PAIRS, Pain and Impairment Relationship Scale.

19: FIE, Funcional Interference estimate. Λειτουργική ανάμιξη του πόνου.

20: NPS, Neuropathic Pain Scale. Κλίμακα νευροπαθητικού πόνου.

21: Αλλαγή στην ένταση του πόνου μετά από βάρδιση 50 ποδιών.

ΜΕΛΕΤΗ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΟ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΣΕ PLACEBO
Backonja M. et al 1998	1.PGIC 55,95% 2. CGIC 46,42%	1. 30,86% 2. 19,75%
Gorson K.C. et al 1999	GAPR 89,47%	42,86%
Perez 2000	Responders 82%	13,00%
Simpson D.A. et al 2001	1.PGIC 50% 2.CGIG 50%	1.23,33% 2.23,33%
Rosenstock J. et al 2004	1.Responders 40% 2. PGIC 67% 3.CGIC 62,5%	1.14,5% 2. 39% 3. 39,13%
Lesser H. et al 2004	1.Responders ---- 2. PGIC -----	1.18% 2. 24,2%
Lesser H. et al 2004	1.Responders 46% 2. PGIC 55,7% 3. CGIC 58,2%	1.18% 2. 24,2% 3. 26,3%
Lesser H. et al 2004	1.Responders 48% 2. PGIC 69,2% 3. CGIC 64,1%	1.18% 2. 24,2% 3. 26,3%
Richter R.W. et al 2005	1. Responders NS 2. PGIC 3. CGIC	
Richter R.W. et al 2005	1. Responders 39% 2. PGIC 85% 3. CGIC 73%	1. 15% 2. 47% 3. 45%
Rull J.A. et al 1969	ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟ ΜΕΤΡΙΑ ΒΕΛΤΙΩΣΗ (ως -3 ή -4 ή -5) 50%	0,00%
Dogra S. et al 2005	1.Responders 35,2% 2. GATE 73% και 48% 3.OTE 56,5%	1. 18,4% 2. 40% και 22% 3. 46,8%
Beydoun A. et al 2005	1.GATE 36,4%	1. 37,3%
Beydoun A. et al 2005	1.GATE 50%	1. 37,3%
Beydoun A. et al 2005	1.GATE 49,3%	1. 37,3%
Grosskopf J. et al	1.GATE NS 2.MΕΙΩΣΗ	1. NS 2.ΚΑΤΑ 31,1%

2006	ΣΤΗΝ VAS 27,9%	
Kochar D.K. et al	PAIN RELIEF 85,71%	
2002		
Kochar D.K. et al	ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ.	
2004		
Edwards K.R. et al	PGIC NS	
2000		
Raskin P et al 2004	1.Responders 34,58% 2. GAOE 52,34%	1. 21,1% 2. 33,94%
Thienel U. et al 2004	ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ.	
Thienel U. et al 2004	ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ.	
Thienel U. et al 2004	ΔΕΝ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ.	
Eisenberg E. et al	1.Responders 41,38% 2.GAE 55,17%	1. 16,67% 2. 30%
2001		
Vinik A. I. et al (S1)	1.Responders 23%	1. 27%
2007		
Vinik A. I. et al (S1)	1.Responders 33%	1. 27%
2007		
Vinik A. I. et al (S1)	1.Responders 18%	1. 27%
2007		
Vinik A. I. et al (S2)	1.Responders 24%	1. 23%
2007		
Vinik A. I. et al (S2)	1.Responders 24%	1. 23%
2007		
Vinik A. I. et al (S2)	1.Responders 24%	1. 23%
2007		
Atli A. et al 2005	1.Responders 27%	0%

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Ποσοστά βελτίωσης σε φάρμακο έναντι placebo, όπως δίνονται στις μελέτες.

Επεξήγηση συντομογραφιών του πίνακα 11:

Responders: Τουλάχιστο 50% μείωση του πόνου όσον αφορά το πρωτογενές μέτρο αποτελεσματικότητας.

GAPR: Global assesment of pain relief. Συνολική αξιολόγηση της ανακούφισης από τον πόνο (καμία, ήπια, μέτρια, εξαιρετική).

GATE: Global assesment of therapeutic effect. Συνολική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος βαθμολογούμενη με την κλίμακα 7 σημείων Likert (από πολύ μεγάλη βελτίωση ως πολύ μεγάλη επιδείνωση, -3 ως + 3).

OTE: Onset of therapeutic effect. Έναρξη θεραπευτικού αποτελέσματος οριζόμενο ως μείωση ≥ 20 μονάδες στο σκορ της VAS για δύο συνεχόμενες ημέρες σε σχέση με την αρχική τιμή.

GAOE: Global assessment of efficacy. Συνολική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος βαθμολογούμενη με την κλίμακα 5 σημείων 1- 5.

GAE: Global assessment of efficacy. Συνολική αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος βαθμολογούμενη με την κλίμακα 11 σημείων 0- 10.

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΟ	ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΣΕ PLACEBO	ΑΠΟΣΥΡΣΗ
Backonja M. et al 1998	16,70%	19,80%	18,20%
Gorson K.C. et al 1999	Δεν αναφέρει	Δεν αναφέρει	Δεν αναφέρει
Perez 2000	Δεν αναφέρει	Δεν αναφέρει	Δεν αναφέρει
Simpson D.A. et al 2001	10,00%	10,00%	10,00%
Rosenstock J. et al 2004	14,50%	11,40%	12,95%
Lesser H. et al 2004	13%(Pr75)- 6,20% (Pr300)- 14,60% (Pr600)	8,20%	10,75%
Richter R.W. et al 2005	5,10%- 12,20%	15,30%	10,87%
Rull J.A. et al 1969			10,00%
Dogra S. et al 2005	36,23%	19,48%	27,00%
Beydoun A. et al 2005	19,28%- 39%- 54,55%	19,10%	33,00%
Grosskopf J. et al 2006	40,85%	24,29%	32,60%
Kochar D.K. et al 2002	6,67%	20,00%	13,34%
Kochar D.K. et al 2004	4,55%	14,29%	19,30%
Edwards K.R. et al 2000	27,78%	11,11%	22,22%
Raskin P et al 2004	47,66%	26,61%	40,56%
Thienel U. et al 2004	46%- 53%- 58%	41,00%	58,00%
Eisenberg E. et al 2001	17,24%	26,67%	22,00%
Vinik A. I. et al (S1) 2007	34,44%- 37,78%- 50%	31,11%	38,33%
Vinik A. I. et al (S2) 2007	35,56%- 35,56%- 46,67%	35,56%	38,33%
Atli A. et al 2005	61,53%	8,33%	36,00%

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Ποσοστά απόσυρσης σε κάθε μελέτη.

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΣΚΟΡ(QS)- JADAD	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ
Backonja M. et al 1998	5	
Gorson K.C. et al 1999	2	Δεν αναφέρει απόσυρση, QS<3, crossover.
Perez 2000	2	Δεν αναφέρει απόσυρση, QS<3
Simpson D.A. et al 2001	4	
Rosenstock J. et al 2004	5	
Lesser H. et al 2004	5	
Richter R.W. et al 2005	5	
Rull J.A. et al 1969	4	crossover
Dogra S. et al 2005	5	
Beydoun A. et al 2005	5	Οριακή απόσυρση στο φάρμακο O1200 και υψηλή στο O1800
Grosskopf J. et al 2006	3	Υψηλή απόσυρση στο φάρμακο.
Kochar D.K. et al 2002	3	
Kochar D.K. et al 2004	4	
Edwards K.R. et al 2000	3	Μικρός αριθμός δείγματος.
Raskin P et al 2004	5	Υψηλή απόσυρση στο φάρμακο και συνολική.
Thienel U. et al 2004	5	Υψηλή απόσυρση στο φάρμακο και συνολική.
Eisenberg E. et al 2001	5	
Vinik A. I. et al (S1) 2007	4	Οριακή απόσυρση στο φάρμακο L300 και υψηλή στη L400 και οριακή συνολική
Vinik A. I. et al (S2) 2007	4	Υψηλή στη L400 και οριακή συνολική
Atli A. et al 2005	5	Υψηλή (υψηλότετη!) απόσυρση στο φάρμακο. Μικρός αριθμός δείγματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Ποιοτική αξιολόγηση των μελετών.

ΜΕΛΕΤΗ	ΤΙΜΗ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΟ ΑΡΧΙΚΗ (SD)	ΤΙΜΗ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΟ ΤΕΛΙΚΗ (SD)
Backonja M. et al 1998	6,4	3,9
Simpson D.A. et al 2001	6,4	4
Rosenstock J. et al 2004	6,5	3,99 (SE 0,26)
Lesser H. et al 2004	6,2 (1,4)	3,8 (SE 0,23)
Lesser H. et al 2004	6,2 (1,5)	3,6 (0,23)
Richter R.W. et al 2005	6,7 (1,7)	4,3 (2,7)
Rull J.A. et al 1969		
Dogra S. et al 2005	71,5 (15,8)	47,2
Beydoun A. et al 2006	76,9 (14,2)	51
Beydoun A. et al 2006	75,7 (13,8)	46,7
Kochar D.K. et al	5 (1,95)	3,41 (1,88)
Kochar D.K. et al	6 (SE 1,95)	3 (SE 2,12)
Eisenberg E. et al 2001	6,4 (SE 0,1)	4,2 (SE 0,1)
Vinik A. I. et al 2007(S1)	6,6 (1,4)	
Vinik A. I. et al 2007(S1)	6,0 (1,5)	
Vinik A. I. et al 2007(S2)	6,0 (1,5)	
Vinik A. I. et al 2007(S2)	6,3 (1,6)	

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Μεταβολή των τιμών του πρωτογενούς μέτρου αποτελεσματικότητας σε όσους έλαβαν φάρμακο (για τις μελέτες που περιλήφθησαν στην στατιστική ανάλυση).

ΜΕΛΕΤΗ	ΤΙΜΗ ΣΕ PLACEBO ΑΡΧΙΚΗ (SD)	ΤΙΜΗ ΣΕ PLACEBO ΤΕΛΙΚΗ (SD)
Backonja M. et al 1998	6,5	5,1
Simpson D.A. et al 2001	6,5	6
Rosenstock J. et al 2004	6,1	5,46 (SE 0,28)
Lesser H. et al 2004	6,6 (1,5)	5,06 (SE 0,21)
Lesser H. et al 2004	6,6 (1,5)	5,06 (SE 0,21)
Richter R.W. et al 2005	6,9 (1,6)	5,8 (2,2)
Rull J.A. et al 1969	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται
Dogra S. et al 2005	74,3 (13,7)	59,6
Beydoun A. et al 2006	70,8 (13,2)	51,7
Beydoun A. et al 2006	70,8 (13,2)	51,7
Kochar D.K. et al	4,9 (1,85)	4,6 (2,12)
Kochar D.K. et al	5,71 (SE 1,70)	6 (SE 1,84)
Eisenberg E. et al 2001	6,6 (SE 0,1)	5,3 (SE 0,1)
Vinik A. I. et al 2007(S1)	6,3 (1,5)	Δεν αναφέρεται

Vinik A. I. et al 2007(S1)	6,3 (1,5)	Δεν αναφέρεται
Vinik A. I. et al 2007(S2)	6,1 (1,7)	4,7
Vinik A. I. et al 2007(S2)	6,1 (1,7)	4,7

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Μεταβολή των τιμών του πρωτογενούς μέτρου αποτελεσματικότητας σε όσους έλαβαν placebo (για τις μελέτες που περιλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση).

ΜΕΛΕΤΗ	ΔΙΑΦΟΡΑ ΤΕΛΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ	95% C.I. (ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ)
Backonja M. et al 1998	1,2	1,9 ως 0,6
Simpson D.A. et al 2001	2	
Rosenstock J. et al 2004	1,47	2,19 ως 0,75
Lesser H. et al 2004	1,26	1,86 ως 0,65
Lesser H. et al 2004	1,45	2,06 ως 0,85
Richter R.W. et al 2005	1,264	1,890 ως 0,639
Rull J.A. et al 1969		
Dogra S. et al 2005	11,2	19,8 ως 2,64
Beydoun A. et al 2006	0,7	
Beydoun A. et al 2006	5	
Kochar D.K. et al	1,19	
Kochar D.K. et al	3	
Eisenberg E. et al 2001	1,1	
Vinik A. I. et al 2007(S1)	-	
Vinik A. I. et al 2007(S1)	-	
Vinik A. I. et al 2007(S2)	-	
Vinik A. I. et al 2007(S2)	-	

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Διαφορά τελικών τιμών μεταξύ placebo και φαρμάκου και διαστήματα εμπιστοσύνης της διαφοράς.

ΜΕΛΕΤΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ODDS RATIO ΓΙΑ ΜΕΤΡΙΑ ΒΕΛΤΙΩΣΗ	ODDS RATIO ΓΙΑ 50% ΜΕΙΩΣΗ
Backonja M. et al 1998	ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ 3600	2,85	
Simpson D.A. et al 2001	ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ 3600	3,29	
Rosenstock J. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 300	2,89	3,91
Lesser H. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 300	3,73	3,87
Lesser H. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 600	6,2	4,27
Richter R.W. et al 2005	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 600	6,56	3,45
Rull J.A. et al 1969	ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ 600	-	-

Dogra S. et al 2005	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 1800	3,24	2,4
Beydoun A. et al 2006	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 600	0,96	
Beydoun A. et al 2006	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 1200	1,74	
Eisenberg E. et al 2001	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 400	2,87	3,53
Vinik A. I. et al 2007(S1)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 200		0,78
Vinik A. I. et al 2007(S1)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 300		1,32
Vinik A. I. et al 2007(S2)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 200		1,14
Vinik A. I. et al 2007(S2)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 300		1,07

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Odds ratio της αποτελεσματικότητας, για τις μελέτες που περιλήφθησαν στην στατιστική ανάλυση.

ΜΕΛΕΤΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ODDS RATIO ΓΙΑ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΑΠΟΣΥΡΣΗ	ODDS RATIO ΓΙΑ ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΛΟΓΩ ΑΕs
Backonja M. et al 1998	ΓΚΑΜΠΙΑΠΕΝΤΙΝΗ 3600	0,81	1,38
Simpson D.A. et al 2001	ΓΚΑΜΠΙΑΠΕΝΤΙΝΗ 3600	1	1
Rosenstock J. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 300	1,31	4
Lesser H. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 300	0,72	1,19
Lesser H. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 600	1,91	4,35
Richter R.W. et al 2005	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 600	0,77	1,89
Rull J.A. et al 1969	ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ 600	2,5	2,5
Dogra S. et al 2005	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 1800	2,35	4,5
Beydoun A. et al 2006	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 600	1,01	1,68
Beydoun A. et al 2006	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 1200	2,72	4,13
Eisenberg E. et al 2001	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 400	0,57	1,04
Vinik A. I. et al 2007(S1)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 200	1,16	1,38
Vinik A. I. et al 2007(S1)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 300	1,34	1,38
Vinik A. I. et al 2007(S2)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 200	1	1,21
Vinik A. I. et al 2007(S2)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 300	1	1,55

ΠΙΝΑΚΑΣ 18. Odds ratio της απόσυρσης, για τις μελέτες που περιλήφθησαν στην στατιστική ανάλυση.

ΜΕΛΕΤΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	NNT ΓΙΑ ΜΕΤΡΙΑ ΒΕΛΤΙΩΣΗ	NNT ΓΙΑ 50% ΒΕΛΤΙΩΣΗ
Backonja M. et al 1998	ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ 3600	4	
Simpson D.A. et al 2001	ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ 3600	3,7	
Rosenstock J. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 300		4
Lesser H. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 300		3,7
Lesser H. et al 2004	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 600		3,33
Richter R.W. et al 2005	ΠΡΙΓΚΑΜΠΑΛΙΝΗ 600		4,2
Rull J.A. et al 1969	ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ 600	2	
Dogra S. et al 2005	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 1800		5,9
Beydoun A. et al 2006	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 600		
Beydoun A. et al 2006	ΟΞΥΚΑΡΒΑΖΕΠΙΝΗ 1200	7,1	
Eisenberg E. et al 2001	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 400		4,2
Vinik A. I. et al 2007(S1)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 200		
Vinik A. I. et al 2007(S1)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 300		20
Vinik A. I. et al 2007(S2)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 200		50
Vinik A. I. et al 2007(S2)	ΛΑΜΟΤΡΙΓΙΝΗ 300		100

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Αριθμοί NNT κάθε μελέτης.