



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

Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια, Νευροπαθητικός Πόνος και Ποιότητα Ζωής (QOL)

Σπουδάστρια:

Ρούκου Φανή, Φυσικοθεραπεύτρια (Α.Μ. 22)

Επιβλέπων καθηγητής:

Κιόρτσης Δημήτριος, 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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα πρώτα από όλα να ευχαριστήσω:

- Τους καθηγητές μου στο Μεταπτυχιακό πρόγραμμα για το πλούτη της γνώσης που μας προσέφεραν σχετικά με την διαχείριση, την κατανόηση και την αντιμετώπιση του πόνου κατά τη διάρκεια των σεμιναρίων.
- Τον εισηγητή μου Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας κ.Κιόρτση Δημήτριο για τις οδηγίες, τις συστάσεις, τις διορθώσεις του και τον χρόνο που διέθεσε.
- Τον σύζυγό μου, Δημήτρη και τους γονείς μου για την κατανόηση και συμπαράσταση.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
Εισαγωγή	3
Μέθοδοι αναζήτησης	6
Ορισμός περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας	6
Επιδημιολογία και φυσική ιστορία	7
Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας	9
Μονονευροπάθειες	10
Νευροπάθειες κρανιακών νεύρων	11
Επιπλοκές περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας	13
Διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη και νευροπάθεια	15
Ρύθμιση γλυκόζης και νευροπάθεια	16
Παράγοντες κινδύνου διαβητικής νευροπάθειας	17
Παθοφυσιολογία διαβητικής νευροπάθειας	20
Αιτιολογία περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας	23
Συμπτώματα περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας	26
Μέθοδοι αξιολόγησης διαβητικής νευροπάθειας	28
Διαφορική διάγνωση διαβητικής νευροπάθειας	30
Πρόληψη περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας	32
Φροντίδα διαβητικού ποδιού	35
Νευροπαθητικός πόνος και διαβητική νευροπάθεια	36
Θεραπεία περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας	39
Φαρμακευτική θεραπεία	39
Μη φαρμακευτική θεραπεία	49
Ερωτηματολόγια	53
Άσκηση και περιφερική διαβητική νευροπάθεια	54
QOL και περιφερική διαβητική νευροπάθεια	57
Συμπεράσματα	60
Πίνακες	64
Βιβλιογραφία	76

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία πάθηση που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών. Αποτελεί σήμερα ένα από τα μεγαλύτερα ιατροκοινωνικά προβλήματα, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, αφού ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη αναμένεται έως το 2025 να φθάσει τα 300 εκατομμύρια.

Ο ιδιοπαθής σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε δύο τύπους: Ο τύπος 1 ή νεανικός διαβήτης (το 15% περίπου) πρωτοπαρουσιάζεται κατά κανόνα στην παιδική ή εφηβική ηλικία με έντονες εκδηλώσεις και εξαρχής πολύ υψηλές τιμές γλυκόζης στο αίμα. Στα άτομα αυτά υπάρχει εξαρχής δραματική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης, η οποία με την πάροδο του χρόνου μηδενίζεται. Αυτό οφείλεται σε προοδευτική καταστροφή (αυτοάνοση) των β κυττάρων του παγκρέατος. Η καταστροφή γίνεται με ανοσολογικό μηχανισμό και εμφανίζεται συχνά μετά από κάποια ιογενή λοίμωξη.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αντιπροσωπεύει την πλέον συχνή χρόνια νόσο με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα καθώς και τεράστιο οικονομικό κόστος, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες του κόσμου. Ο τύπος 2 διαβήτη (το 85% περίπου) είναι μια σύνθετη μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία και συνδέεται με μια σχετική αδυναμία του οργανισμού να αντεπεξέλθει στις ανάγκες υπερπαραγωγής ινσουλίνης, μαζί με μια μειωμένη απάντηση των ιστών στόχων στην ινσουλίνη (αντίσταση ινσουλίνης). Οι γενετικοί παράγοντες του τύπου 2 διαβήτη είναι ακόμα ελλιπώς καθορισμένοι. Πιθανολογείται ότι μπορεί να υπάρχει μια γενετική κληρονομική διαταραχή (π.χ. του γονιδίου γλυκοκινάσης). Εμφανίζεται συνήθως στη μέση ηλικία, με ήπιες αρχικά εκδηλώσεις και σχεδόν ποτέ δεν καταλήγει σε διαβητική οξέωση, ενώ ο μηχανισμός της υπεργλυκαιμίας είναι διαφορετικός από τον νεανικό διαβήτη. Τα β κύτταρα δεν καταστρέφονται, αλλά εμφανίζουν κάποια μειονεξία με μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης ή καθυστέρηση της έκκρισής της (Gaede P και συν,2003).

Η πάθηση άρχισε ως έννοια παρά ως διάγνωση, όταν συνειδητοποιήθηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με ποικίλους παράγοντες κινδύνου, καρδιαγγειακούς συμπεριλαμβανομένης της αστάθειας σε γλυκόζη, της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει δώσει έναν ορισμό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση (**Πίνακας 1**). Δεδομένου ότι η

αντίσταση στην ινσουλίνη είναι δύσκολο να καθοριστεί στη στερεότυπη πρακτική, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στους ανθρώπους χωρίς σακχαρώδη διαβήτη απαιτεί την επίδειξη της εξασθετισμένης ανοχής γλυκόζης (IGT), μαζί με δύο από τα εξής: υπέρταση, παχυσαρκία, δυσλιπαιδαιμία (υπερτριγλυκεραιμία) ή μικρολευκωματουρία (Zimmet P και συν, 2001).

Η αγγειοπάθεια, ως συνέπεια του σακχαρώδους διαβήτη διακρίνεται στη μικροαγγειοπάθεια που προκαλεί αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια και τη μακροαγγειοπάθεια. Η μακροαγγειοπάθεια, η προσβολή δηλαδή των μεγάλων αγγείων από αθηροσκλήρυνση, αφορά κυρίως τα στεφανιαία αγγεία, τις καρωτίδες και τις αρτηρίες των κάτω άκρων. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι συχνά παρούσες όταν εντοπίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης, ακόμη και στους ανθρώπους χωρίς συμπτώματα. Τα ποσοστά στη διάγνωση είναι: νεφροπάθεια, περίπου 20% νευροπάθεια 9%, και νεφροπάθεια μέχρι 10%.

Ο πόνος είναι το κατ' εξοχή σωματικό σύμπτωμα, δικαιολογώντας περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα τη συμπεριφορά του ασθενή. Οι συνέπειες και οι επιπτώσεις του πόνου είναι προβλέψιμες στην οξεία ασθένεια ή στον τραυματισμό. Η πολυπλοκότητα βρίσκεται σε χρόνια σύνδρομα πόνου, στα οποία ο πόνος μπορεί να αποτελέσει μέρος ή όλον της κλινικής εικόνας. Η θεραπεία του ατόμου με χρόνια πόνο καθορίζεται με βάση τη φυσιοπαθολογία, την καταστροφή του ιστού, τις αντιληπτικές και γνωστικές του ικανότητες, την ανησυχία ή και την κατάθλιψη, τα πρότυπα συμπεριφοράς και την προσωπικότητά του, κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες και τις πολιτιστικές επιρροές και επηρεάζεται από αυτούς. Η συνειδητοποίηση της ύπαρξης και της αλληλεπίδρασης αυτών των παραγόντων διευκολύνει την ανάπτυξη και την ολοκλήρωση των θεραπευτικών προσεγγίσεων (Ramsay RA, 1984). Ο πόνος μπορεί να είναι ο πιο κοινός λόγος που οι ασθενείς επισκέπτονται τον ιατρό. Όταν είναι έντονος και επίμονος ο πόνος μπορεί να «φοβίσει» και το πρόσωπο που υποφέρει και τον παθολόγο που προσπαθεί να τον ανακουφίσει (Galluzzi KE, 2005). Η Διεθνής Ένωση για την Έρευνα του Πόνου (International Association for the study of Pain) καθορίζει το νευροπαθητικό πόνο "να οφείλεται σε μια πρωτοπαθή βλάβη ή δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος. Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να ταξινομηθεί είτε ως περιφερικός είτε ως κεντρικός ως προς την προέλευσή του (Dworkin RH, 2002).

Ο νευροπαθητικός πόνος είναι συνήθως παρών στην περιφερική διαβητική νευροπάθεια. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον νευροπαθητικό πόνο

περιλαμβάνουν τα οπιούχα αναλγητικά, τα αντιεπιληπτικά, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), τα τοπικά αναισθητικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) και τα αντιαρρυθμικά. Ο έλεγχος του νευροπαθητικού πόνου μπορεί να είναι δύσκολος και, δυστυχώς, συχνά ελλιπής και οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν μεγάλη ακτίνας θεραπεία. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) είναι η ο πιο λεπτομερώς μελετημένη φαρμακολογική μορφή θεραπείας και είναι η θεραπεία πρώτης-γραμμής για το νευροπαθητικό πόνο (Hughes RA, 2002). Οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), έχει βρεθεί ότι είναι καλύτερα ανεκτοί, λιγότερο αποτελεσματικοί όμως από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για τους περισσότερους ασθενείς (Sindrup Sh και συν 1992).

Αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν υποστηρίξει τη χρήση αυτών των φαρμάκων στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Οι υποθετικοί μηχανισμοί με τους οποίους αυτά τα φάρμακα ανακουφίζουν τον πόνο περιλαμβάνουν την παρεμπόδιση της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης στις συνάψεις των κεντρικών κατιόντων δεματίων ελέγχου πόνου (Yuen KC και συν, 2002). Εντούτοις, οι παρενέργειες και ειδικότερα λόγω της αντιχολινεργικής δράσης τους, όπως η ξηροστομία, η κούραση, ο πονοκέφαλος, και η ορθοστατική υπόταση, περιορίζουν τη χρησιμότητά τους για πολλούς ασθενείς, ιδιαίτερα για ηλικιωμένους.

Επειδή δεν υπάρχει καμιά εξ ολοκλήρου ικανοποιητική φαρμακοθεραπεία της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας, οι μη-φαρμακολογικές επιλογές θεραπείας όπως η ψυχολογική υποστήριξη, ο διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός των νεύρων ή η μάλαξη έχουν δοκιμαστεί. Η εναλλακτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του βελονισμού, της στατικής θεραπείας μαγνητικών πεδίων και της διαδερμικής νευρικής διέγερσης, έχει παρουσιάσει θετικά και αρνητικά αποτελέσματα (Weintraub MI και συν, 2003).

Τα Υπουργεία Υγείας σε πολλές χώρες, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (World Health Organization, the International Association for the Study of Pain και ομάδες μελετητών έχουν ωθήσει μια δυναμική προσέγγιση στον έλεγχο του πόνου (Baszanger I, 1998). Έχουν υπογραμμίσει την έννοια ότι ο πόνος είναι ένα βιοψυχοκοινωνικό φαινόμενο που απαιτεί συχνά τη διεπιστημονική προσοχή. Η έρευνα για τη βιολογία και τη νευροβιολογία του πόνου μας έχει δώσει νέους τρόπους να σκεφτούμε και να διαχειριστούμε τον πόνο και επηρεάζεται από πολιτιστικούς, ψυχολογικούς και

κοινωνικούς παράγοντες σχετικά με την εμπειρία του πόνου και την έκφρασή της, των αντιδράσεων συμπεριφοράς του ατόμου και της δεκτικότητας και εμμονής στη θεραπεία του.

Μέθοδοι αναζήτησης

Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Αγγλική βιβλιογραφία ως επί το πλείστον από τη βιβλιοθήκη της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και άρθρα από τη βιβλιοθήκη της Εταιρίας Ηπειρωτικών Μελετών (Ε.Η.Μ). Η ηλεκτρονική αναζήτηση περιορίστηκε σε συστηματικές ανασκοπήσεις (full texts), σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, σε ελεγχόμενες μελέτες και μεταanalύσεις που έχουν δημοσιευτεί και περιλαμβάνει στοιχεία και από περιοδικά που καταλογογραφούνται σε βάσεις δεδομένων (database) των τελευταίων 5-6 ετών, με σχετικά ικανοποιητικό αριθμό ασθενών (>10) και διάρκειας (> 3 μηνών), στις ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων, MedLine-PubMed, OLD Pubmed, Cochrane database, www.cochrane.org, Elsevier, www.pain.com και www.iasp-pain.org.

Ορισμός περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας

Έχουν υπάρξει διάφορες εκθέσεις συνεδρίων και επιτροπών σχετικά με τη διαβητική νευροπάθεια (DN) στις τελευταίες δύο δεκαετίες, η πιο γνωστή είναι πιθανώς η συνδιάσκεψη στο SAN Antonio (1988), στο οποίο συζητήθηκαν ορισμοί, μετρήσεις, και ταξινόμηση πρωτίστως για κλινική έρευνα. Έτσι, τα μέλη του συνεδρίου κατέληξαν σε ένα λεπτομερή ορισμό της διαβητικής νευροπάθειας ομόφωνα ότι « η διαβητική νευροπάθεια είναι ένας περιγραφικός όρος που σημαίνει μια αποδείξιμη διαταραχή, είτε κλινικά εμφανή είτε όχι, η οποία εμφανίζεται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς να συνυπάρχουν άλλες αιτίες για την περιφερική νευροπάθεια. Η διαταραχή αυτή περιλαμβάνει εκδηλώσεις τόσο στο σωματικό ή και στο αυτόνομο περιφερικό νευρικό σύστημα» (American Diabetes Association, American Academy of Neurology, 1988).

Το 1992 σε ένα δεύτερο συνέδριο που πραγματοποιήθηκε και αυτό στο SAN Antonio συναποφασίστηκε η χρήση τυποποιημένων τεχνικών μέτρησης και μια περαιτέρω συνδιάσκεψη ανάπτυξης συγκλήθηκε για να αναθεωρήσει την τυποποίηση

των διαδικασιών και των προσεγγίσεων που χρησιμοποιήθηκαν για τις επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες (1992). Και οι δύο συνεδριάσεις υποστηρίχτηκαν από κοινού από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη και την Αμερικανική Ακαδημία της Νευρολογίας.

Η σημασία του αποκλεισμού μη-διαβητικών αιτιών υπογραμμίστηκε στη μελέτη διαβητικής νευροπάθειας του Ρότσεστερ, στην οποία πάνω από το 10% της περιφερικής νευροπάθειας στους διαβητικούς ασθενείς κρίθηκε να μην είναι διαβητικής αιτιολογίας (Dyck PJ και συν, 1993). Το 1998 τα μέλη ενός διεθνούς συνεδρίου για τη διάγνωση εξωτερικών ασθενών και τη διαχείριση της διαβητικής νευροπάθειας (DN) συμφώνησαν σχετικά με έναν απλό καθορισμό της ως «τη παρουσία συμπτωμάτων ή και σημείων της περιφερικής νευρικής δυσλειτουργίας στους ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη μετά από τον αποκλεισμό άλλων αιτιών» (Boulton AJM και συν, 1998). Επίσης συμφωνήθηκε ότι η νευροπάθεια δεν μπορεί να εντοπιστεί χωρίς μια προσεκτική κλινική εξέταση ενώ η απουσία συμπτωμάτων δεν μπορεί να εξισωθεί με την απουσία νευροπάθειας, δεδομένου ότι η ασυμπτωματική νευροπάθεια είναι κοινή.

Γενικά συμφωνείται ότι η DN δεν μπορεί να εντοπιστεί βάσει ενός μόνο συμπτώματος ή σημείου απαιτούνται τουλάχιστον δύο στοιχεία [από συμπτώματα, κλινικά σημεία, διαταραχές αγωγής νεύρων, ποσοτικές αισθητήριες δοκιμές (tests), ή ποσοτικές αυτόνομες δοκιμές] όπως συστήνεται από τον Dyck και τους συνεργάτες του (Dyck PJ και συν, 2002).

Επιδημιολογία και φυσική ιστορία

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) μεταξύ άλλων, με σοβαρές απώτερες συνέπειες για την κατάσταση των αγγείων του σώματος. Ο όρος «διαβήτης» χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά τον 20 αι. μ.Χ. από τον Αρεταίο τον Καππαδόκη, ο οποίος έδωσε αρτιότατη περιγραφή των βασικών κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και δηλώνει τη διάβαση από το σώμα μεγάλης ποσότητας ούρων, δηλαδή την πολυουρία που είναι το συνηθέστερο αρχικό σύμπτωμα της ασθένειας. Η παγκόσμια επικράτηση του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται, όπως και το κόστος νοσηλείας και ιατρικής φροντίδας. Πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τον οικονομικό αντίκτυπο του σακχαρώδη διαβήτη στο σύστημα υγείας και στην

κοινωνία και έχουν συγκρίνει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (Caro JJ και συν,2002). Μόνο μερικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών, των επιπλοκών και των ιατρικών δαπανών (Redekop WK και συν,2002) και λιγότερες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ των άμεσων ιατρικών δαπανών και των ιδιαίτερων δημογραφικών χαρακτηριστικών, των θεραπειών, του ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα, των επιπλοκών, των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και των συνοδών σημείων νοσηρότητας στους ασθενείς με τον τύπο 2 διαβήτη.

Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια (DPN) χαρακτηρίζεται από νευροπαθητικό πόνο περιφερικής αιτιολογίας. Ο επιπολασμός της υπολογίζεται σε 600 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς (**Πίνακας 2**) τουλάχιστον, δεδομένου ότι ο πληθυσμός με σακχαρώδη διαβήτη συνεχίζει να αυξάνει.

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει επιπτώσεις σε 10,2 εκατομμύρια Αμερικανούς και πιθανώς να υπάρχουν περισσότεροι από 3 εκατομμύρια με επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. Μια μελέτη από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (ADA) υπολόγισε τις άμεσες δαπάνες του να είναι 44,1 δισεκατομμύρια δολάρια το 1997, και δεδομένου ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη έχει αυξηθεί, η ζήτηση για την ιατρική φροντίδα θα συνεχίσει να αυξάνεται (Wanger EH και συν, 2001). Η διαχείριση της μακροαγγειοπάθειας υπολογίζεται ότι είναι το 52% των δαπανών, που κοστίζει 24.330\$. Η νεφροπάθεια το 21%, η νευροπάθεια το 17%, και η αμφιβληστροειδοπάθεια το 10%. Οι δαπάνες ιατρικής φροντίδας προκύπτουν από μια σύνθετη αλληλεπίδραση των βιοφυσικών, δημογραφικών, θεσμικών και άλλων κοινωνικών διαδικασιών.

Η επιδημιολογία και η φυσική ιστορία της διαβητικής νευροπάθειας (DPN) παραμένουν όχι πλήρως καθορισμένα, εν μέρει λόγω της ελλιπής επιλογής ασθενών και των διαφόρων κριτηρίων για τι αποτελεί DPN. Οι μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη παρατεταμένη υπεργλυκαιμία ως τη σημαντικότερη συμβολή στην αιτιοπαθογένεση της νευροπάθειας και του νευροπαθητικού πόνου (Carrington AL και συν 2002 &, Oyibo S και συν 2002). Η DPN χαρακτηρίζεται από παθολογική πολυπλοκότητα. Αυτή η πολυπλοκότητα είναι αποτέλεσμα του ποικίλου αριθμού των περιφερικών νευρών που μπορούν να επηρεαστούν, της διαφορετικής σύνθεσης των νευρών σε αισθητικά και κινητικά και της ποικίλης έκτασης της παθολογίας των νευρικών ινών. Κατά συνέπεια, αν και υπάρχουν ομοιότητες στις κλινικές παρουσιάσεις, οι εκδηλώσεις DPN μπορούν να είναι αρκετά ετερογενείς. Αυτή η ετερογένεια έχει

οδηγήσει στα πολλαπλά είδη αξιολόγησης στις μελέτες DPN, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων, των κλινικών σημείων και της ηλεκτροφυσιολογίας. Επειδή οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικούς περιορισμούς και λόγω της ετερογένειάς τους είναι δύσκολο να συναχθούν σταθερά συμπεράσματα. Το παραπάνω περιπλέκεται περαιτέρω με τις διαφορές στα χαρακτηριστικά των πληθυσμών μελέτης.

Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας

Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί πολυάριθμες ταξινομήσεις συνδρόμων που έχουν επιπτώσεις στο περιφερικό νευρικό σύστημα σε διαβητικά άτομα. Μερικοί έχουν βασιστεί στη θεωρούμενη αιτιολογία, στα τοπογραφικά ή παθολογικά χαρακτηριστικά. Εντούτοις, έως ότου κατανοηθεί η αιτιοπαθολογία της νευροπάθειας, οι ταξινομήσεις που βασίζονται στις κλινικές εκδηλώσεις χρησιμοποιούνται συνηθέστερα (Thomas PK, 2003 & Said G, 2001). Τρεις ελαφρώς διαφορετικές κλινικές ταξινομήσεις παρουσιάζονται στον πίνακα 3 (**Πίνακας 3**). Ο **πίνακας 3Α** περιγράφει μια καθαρώς κλινική ταξινόμηση, συγκριτικά με τον **πίνακα 3Β**, ο οποίος βασίζει την ταξινόμησή του σε ένα μίγμα κλινικών και ανατομικών συμπερασμάτων. Η ταξινόμηση που προτείνεται από τον Thomas παρατίθεται στον **πίνακα 3Γ**. Αυτή η ταξινόμηση είναι βασισμένη στην προϋπόθεση ότι η DN δεν είναι ένας ενιαίος όρος αλλά είναι το αποτέλεσμα διάφορων διαταραχών στο περιφερικό νευρικό σύστημα συνεπεία της υπεργλυκαιμίας.

Έτσι, υπάρχουν:

Η γρήγορα ταχέως αναστρέψιμη υπεργλυκαιμική νευροπάθεια. Έχει αναγνωριστεί προπολλών ετών ότι οι γρήγορα αναστρέψιμες ανωμαλίες της νευρικής αγωγής μπορούν να εμφανιστούν στους ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθέντα ή παροδικώς μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να συνοδεύονται από διάφορα ανησυχητικά περιφερικά αισθητικά συμπτώματα.

Οι γενικευμένες συμμετρικές πολυνευροπάθειες. Η χρόνια αισθητικοκινητική νευροπάθεια είναι η πιο κοινή μορφή της DN. Έχει συνήθως ύπουλη έναρξη και μπορεί να είναι παρούσα στη διάγνωση του τύπου 2 διαβήτη σε πάνω από το 10% των ασθενών (Partanen J και συν, 1995). Η αισθητικοκινητική νευροπάθεια συνοδεύεται συχνά από δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η οξεία αισθητική νευροπάθεια είναι μια ευδιάκριτη υποκατηγορία των συμμετρικών

πολυνευροπαθειών με οξεία ή υποξεία έναρξη που χαρακτηρίζεται από οξεία αισθητικά συμπτώματα, συνήθως με λίγα άλλα κλινικά σημεία, που βαθμιαία βελτιώνονται με τη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα (Vinik AI και συν, 2003).

Όλες οι νευροπάθειες που ανήκουν στις εστιακές και πολυεστιακές νευροπάθειες αναγνωρίζονται ως πιο κοινές στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στις εστιακές νευροπάθειες υπάρχει συχνά, αλλά όχι πάντα, παγίδευση νεύρου (π.χ., σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), δείχνοντας τη μεγαλύτερη ευαισθησία των νεύρων του διαβητικού στη συμπίεση. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι διαβητικοί έχουν τριπλάσια πιθανότητα να πάθουν σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα έναντι μιας ομάδας ελέγχου (Karpitskaya Y και συν, 2002). Μεταξύ των κρανιακών νεύρων, εκείνα που βρίσκονται στους εξωτερικούς οφθαλμικούς μύες παγιδεύονται συνηθέστερα. Οι θωρακοσφυϊκές νευροπάθειες μπορεί να εκδηλώνονται με περιοδικό πόνο και με κινητική αδυναμία των μυών του κοιλιακού τοιχώματος. Η κεντρική κινητική νευροπάθεια (μυϊκή ατροφία) σε βλάβη του περιφερικού κινητικού νεύρου μπορεί να είναι μονόπλευρη ή ασύμμετρα αμφίπλευρη με πόνο και αδυναμία σχετικά οξείς στην αρχή. Φαίνεται πιθανό ότι Χρόνια Φλεγμονώδης Απομυελινωτική Πολυνευροπάθεια (CIDP) εμφανίζεται πιο συχνά στους διαβητικούς.

Μονονευροπάθειες

Από τις πιο συχνές μονονευροπάθειες είναι οι παρακάτω:

Το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα είναι η πιο κοινή νευροπάθεια λόγω παγίδευσης νεύρου που αντιμετωπίζεται στους διαβητικούς ασθενείς και εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της συμπίεσης του μέσου νεύρου κάτω από τον εγκάρσιο σύνδεσμο του καρπού. Παρουσιάζεται κλινικά στο 5,8% των διαβητικών ασθενών (Wilbourn AJ, 1999).

Η νευροπάθεια του ωλένιου νεύρου, είναι η δεύτερη πιο κοινή νευροπάθεια παγίδευσης (2.1%) εμφανίζεται συνήθως ως αποτέλεσμα της συμπίεσης του νεύρου στην ομώνυμη αύλακα της ωλένης.

Η νευροπάθεια του κερκιδικού νεύρου, είναι σπάνια (0,6%) και εμφανίζεται ως συνεπεία της συμπίεσης του νεύρου στην σπειροειδή αύλακα της κερκίδας. Έχει χαρακτηριστικά κινητικά ελλείμματα με πτώση του καρπού και περιστασιακά συμπτώματα παραισθησίας στα δερμοτόμια που νευρώνει το επιπολής κερκιδικό νεύρο.

Η νευροπάθεια του περνιαίου, αποτελεί την πιο κοινή μονονευροπάθεια των κάτω άκρων. Η βλάβη των κινητικών ινών στο περνιαίο νεύρο οδηγεί στην πάρεση των ραχιαίων καμπτήρων, σε αισθητική διαταραχή κνήμης και ράχης άκρου ποδός και της "πτώσης ποδός", με επίπτωση 5–12% (των περιπτώσεων).

Lateral femoral cutaneous neuropathy. Η συμπίεση του πλευρικού μηριαίου δερματικού νεύρου (meralgia paraesthetica) είναι ασυνήθιστη και οδηγεί στον πόνο, σε παραισθησία και σε απώλεια αισθητικότητας της αντίστοιχης περιοχής του μηρού (Mulder DW και συν, 1961). Η παχυσαρκία είναι η πιο κοινή αιτία, που ακολουθείται από εξωτερικό τραυματισμό του νεύρου.

Νευροπάθειες κρανιακών νεύρων

Είναι εξαιρετικά σπάνιες (0,05%) και εμφανίζονται σε άτομα με μακροχρόνιο σακχαρώδη διαβήτη (Watanabe K και συν, 1990). Διακρίνονται στην οφθαλμική νευροπάθεια, με παράλυση των οφθαλμικών μυών, διπλωπία και πονοκέφαλο και στη νευροπάθεια του προσωπικού νεύρου, που είναι μια ιδιοπαθής παράλυση του προσωπικού νεύρου ή νευροπάθεια του Bell's, και κυμαίνεται από 6% σε 48,8% (Abraham-Inrijn L και συν, 1987). Τα κύρια νευρολογικά συμπτώματα είναι εκείνα της μονομερούς αρχικής μεγάλης αδυναμίας των προσωπικών μυών.

Η διαβητική μυϊκή ατροφία, εμφανίζεται χαρακτηριστικά στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 50–60 ετών, και χαρακτηρίζεται από οξύ πόνο και ετερόπλευρη ή και αμφίπλευρη μυϊκή αδυναμία και ατροφία στους μύες του μηρού. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια επινεύρια αγγειίτιδα στο ενδιάμεσο δερματικό μηριαίο νεύρο (ICNT) σε ένα ποσοστό ασθενών (Llewelyn JG και συν, 1998). Αυτές οι μελέτες έχουν τονίσει την ετερογενή φύση και βλάβη των εμμύλων και αμύλων ινών, δεδομένου ότι μερικοί ασθενείς παρουσίασαν σχεδόν πλήρη απώλεια ινών, ενώ άλλοι έδειξαν μια μέτρια μείωση.

Η διαβητική στελεχιαία νευροπάθεια, εμφανίζεται συνήθως στη μέση ηλικία των διαβητικών ασθενών συχνότερα στους άνδρες. Ο πόνος είναι οξύς στην αρχή αλλά μπορεί να αλλάζει η έντασή του κατά τη διάρκεια των μηνών. Οξύς ή καυστικός σε χαρακτήρα, με νυκτερινή επιδείνωση και δερματική υπεραισθησία, εμφανίζεται να περιζώνει το κατώτερο θωρακικό ή κοιλιακό τοίχωμα, συνήθως μονόπλευρα (Stewart JD, 1989).

Η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια διακρίνεται στην οξεία αισθητική νευροπάθεια και στη χρόνια αισθητικοκινητική νευροπάθεια (DPN):

Η οξεία αισθητική (επώδυνη) νευροπάθεια είναι μια διακριτική παραλλαγή της DPN (Thomas PK ,2003). Αν και πολλά από τα συμπτώματα της οξείας αισθητικής και χρόνιας αισθητικοκινητικής νευροπάθειας είναι παρόμοια, υπάρχουν σαφείς διαφορές στον τρόπο αρχής, των συνοδευτικών σημείων και της πρόγνωσης (**Πίνακας 4**) (Eaton S και συν, 1999). Ο πόνος είναι ένα σημαντικό παράπονο σε όλους τους ασθενείς, οι οποίοι δοκιμάζονται επίσης από την οξεία απώλεια βάρους, την κατάθλιψη, και συχνά οι άνδρες με τη στυτική δυσλειτουργία. Κοινά παράπονα είναι η σταθερή αίσθηση καύσους (ειδικά στα πόδια), η έντονη υπεραίσθησία, ο εν τω βάθει πόνος, και πολλοί μιλάνε για ξαφνικό, αιχμηρό πόνο ή πόνο ως "ηλεκτρικό σοκ" στα κάτω άκρα. Όλα τα συμπτώματα επιδεινώνονται τη νύχτα, με τα ενδύματα των κρεβατιών να ενοχλούν στο υπερευαίσθητο δέρμα. Κατά την κλινική εξέταση υπάρχει αλλοδυνία στην αισθητήρια δοκιμή, με περιστασιακά μειωμένα αχίλλεια αντανακλαστικά. Η οξεία επώδυνη νευροπάθεια συνδέεται με φτωχή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος και έχει συνδεθεί με απώλεια βάρους και διατροφικές διαταραχές (Steel JM και συν, 1987). Επιπρόσθετα, μπορεί να αναπτυχθεί μετά και από ξαφνική βελτίωση της ρύθμισης της γλυκόζης. Και οι δύο παρατηρήσεις είναι σύμφωνες με την υπόθεση ότι η ροή γλυκόζης αίματος είναι σημαντική στη γένεση του νευροπαθητικού πόνου. Υπάρχει επίσης μια πρόταση ότι η οξεία επώδυνη νευροπάθεια μπορεί να αφορά τη νευρική ισχαιμία, που επιδεινώνεται από την ξαφνική βελτίωση της ρύθμισης της γλυκόζης. Η χρησιμοποίηση της in vivo απεικόνισης των επινεύριων αγγείων (επινεύρια αγγειογραφία) δείχνει ανωμαλίες των επινεύριων αγγείων στην οξεία επώδυνη νευροπάθεια, με αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις και νεοαναπτυσσόμενα αγγειακά δίκτυα (Tesfaye S και συν,1996).

Η χρόνια αισθητικοκινητική νευροπάθεια είναι η πιο κοινή εκδήλωση της DNs που είναι συνήθως δόλια στην αρχή και μπορεί να είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα στους διαβητικούς τύπου 2 (Oyibo S και συν, 2002). Πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, και ένα νευρολογικό έλλειμμα μπορεί να ανακαλυφθεί κατά τύχη κατά τη διάρκεια ενός τυπικού νευρολογικού ελέγχου, αν και μπορούν ακόμη και να παρουσιάσουν μια νευροπαθητική επιπλοκή όπως ένα ανώδυνο έλκος ποδιών. Είναι μια μήκος-εξαρτώμενη διαδικασία, και οι αισθητικές εκδηλώσεις της είναι εντονότερες στα κάτω άκρα, ενώ σε πιο βαριές περιπτώσεις και στην άκρα χείρα.

Επιπλοκές περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας

Οι όψιμες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη συνίστανται σε βλάβη των αγγείων και των νεύρων του σώματος. Η συχνότερη όμως από τις επιπλοκές του είναι η νευροπάθεια, η οποία συνήθως παίρνει το χαρακτήρα συμμετρικής προσβολής των νεύρων στα κάτω άκρα, με επίδραση κυρίως στην αισθητικότητα. Η περιφερική συμμετρική αισθητική ή αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια (DSP) έχει επιπτώσεις περίπου σε 30% του νοσοκομειακού και σε 20% του μη- νοσοκομειακού διαβητικού πληθυσμού. Η επίπτωση της DSP είναι 2% ετησίως. Οι σημαντικότεροι αιτιολογικοί παράγοντες που έχουν συνδεθεί με DSP είναι η κακή ρύθμιση της γλυκόζης, η συνύπαρξη υπέρτασης, η ηλικία, το κάπνισμα, η υπο-ινσουλιναμία και η δυσλιπιδαιμία (Shaw JE και συν,2003).

Επιπλέον, η DSP συσχετίζεται και με βλάβες των κάτω άκρων, όπως η μειωμένη κιναισθησία (αίσθηση θέσης) και με τους λειτουργικούς περιορισμούς όπως η δυνατότητα βάδισης. Υπάρχουν στοιχεία που προτείνουν ότι όχι μόνο οι δείκτες μικροαγγειοπάθειας όπως η λευκωματουρία, αλλά και εκείνοι που δείχνουν την παρουσία πολυνευροπάθειας, όπως η εξασθετισμένη ταχύτητα αγωγής νεύρων (NCV) και κατώτατο όριο αντίληψης δόνησης (VPT) προβλέπουν τη θνησιμότητα στους διαβητικούς ασθενείς (Corrini DV και συν, 2000). Ανυψωμένο VPT προβλέπει επίσης την ανάπτυξη του νευροπαθητικού έλκους των ποδιών, μια από τις πιο κοινές αιτίες για την εισαγωγή σε νοσοκομείο και τους ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων μεταξύ των διαβητικών. Ο πόνος που συνδέεται με τη διαβητική νευροπάθεια ασκεί ουσιαστική επίδραση στην ποιότητα της ζωής, παρεμποδίζοντας ιδιαίτερα τον ύπνο και την απόλαυση της ζωής. Η χρόνια επώδυνη διαβητική νευροπάθεια είναι μια όψιμη επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη.

Ο άρρωστος παρουσιάζει διαταραχές στην αίσθηση του πόνου και της θερμότητας, δηλαδή δυσαισθησίες (πρόκληση πόνου με το απλό άγγιγμα του δέρματος), παραισθησίες (μούδιασμα, κάψιμο, βελόνιασμα, κνησμός), αναισθησία μιας περιοχής ή μυϊκές κράμπες. Συνυπάρχει μείωση και της εν τω βάθει αισθητικότητας και των τενόντιων αντανακλαστικών. Ένα άλλο σχετικό πρόβλημα είναι οι τροφικές αλλοιώσεις των κάτω άκρων. Συνήθως είναι ήπιες και εκδηλώνονται με ξηρότητα και απολέπιση του δέρματος ή ευθραυστότητα των ονύχων. Σπανιότερα δημιουργούνται εξελκώσεις μετά από μικροτραυματισμούς, οι οποίες αρχικά περνούν απαρατήρητες από τον ασθενή, επειδή δεν προκαλούν πόνο

ούτε εμποδίζουν τη βάδιση με αποτέλεσμα να προχωρούν μερικές φορές σε εξαιρετικό βάθος.

Άλλη εκδήλωση της διαβητικής νευροπάθειας είναι η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος με ποικίλες επιπτώσεις από διάφορα συστήματα. Από το καρδιαγγειακό, παραδείγματος χάρη, παρατηρείται διαταραχή της καρδιακής νεύρωσης και ορθοστατική υπόταση, ενώ από το ουροποιητικό εμφανίζεται νευρογενής κύστη (Wanger EH και συν, 2001).

Στους ασθενείς με περιφερική διαβητική νευροπάθεια και ποικίλου βαθμού αποφρακτική αρτηριοπάθεια κάτω άκρων μπορεί να προκύψει μια νοσολογική οντότητα που λέγεται διαβητικό πόδι, και χαρακτηρίζεται από εξέλκωση, λοίμωξη ή και καταστροφή των βαθύτερων ιστών. Υπολογίζεται ότι στο 15% των διαβητικών εμφανίζεται έλκος άκρου ποδός κατά τη διάρκεια της ζωής τους, το οποίο φτάνει μέχρι και γάγγραινα ή οστεομυελίτιδα, παθήσεις που αποτελούν το συχνότερο αίτιο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων. Το νευροϊσχαιμικό πόδι -με αγγειοπάθεια και νευροπάθεια- είναι περισσότερο επιρρεπές σε τραυματικό έλκος, μόλυνση και γάγγραινα. Σε αντίθεση με την πελματική θέση των νευροπαθητικών ελκών, τα ισχαιμικά έλκη φαίνονται συνήθως γύρω από τις άκρες του ποδιού, συμπεριλαμβανομένων των κορυφών των δακτύλων και του πίσω μέρους της πτέρνας. Συνδέονται γενικά με τραύμα ή με φθορά λόγω ακατάλληλων παπουτσιών (American Diabetes Association, 2001).

Αν και τα έλκη μολύνονται συχνά, τα σημεία και συμπτώματα της μόλυνσης είναι μειωμένα στους διαβητικούς ασθενείς. Τα σημεία έγκαιρης προειδοποίησης της μόλυνσης μπορούν να είναι δυσδιάκριτα λόγω μιας εξασθετισμένης νευροφλεγμονώδους απάντησης. Η ερυθρότητα της ισχαιμίας, που είναι χαρακτηριστική, θα εξαφανιστεί με την ανύψωση του άκρου. Οι λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι είναι συχνά πολυμικροβιακές και καλύπτονται με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, ενώ οι προχωρημένες επιμολύνσεις απαιτούν ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία και επείγουσα αξιολόγηση. Και η υγρή και η ξηρή γάγγραινα μπορεί να εμφανιστούν στο νευροϊσχαιμικό πόδι. Τα διαβητικά έλκη αποτελούν σήμερα πρόβλημα με κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις.

Διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη και νευροπάθεια

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η πιο κοινή αιτία μεταβολικής νευροπάθειας στις Ηνωμένες Πολιτείες (Simmons Z & Feldman EL, 2002). Αργή, προοδευτική, συνήθως συμμετρική πολυνευροπάθεια βρίσκεται συχνά στη νευρολογική εξέταση όταν η αιτία της νευροπάθειας είναι μεταβολική ή θρεπτική. Η DPN είναι μια συγκεκριμένη μορφή νευραξονικής πάθησης που συνδέεται με το σακχαρώδη διαβήτη και καθορίζεται κλινικά από την προοδευτική ασθένεια που περιλαμβάνει αρχικά την ακραία και συμμετρική περιφερική νευροπάθεια των αισθητικών νευρικών ινών, με την ενδεχόμενη συμμετοχή αυτόνομων και κινητικών ινών. Τα αποτελέσματα της νευρολογικής εξέτασης δείχνουν συνήθως το πρότυπο « δίκην κάλτσα-γαντιών» των αισθητικών αλλαγών, της μυϊκής αδυναμίας και της απώλειας αχίλλειων αντανακλαστικών. Η DPN εμφανίζεται και στον τύπο 1 και στον τύπο 2 σακχαρώδη διαβήτη και είναι πιο κοινή όσο αυξάνεται η ηλικία και η διάρκεια της νόσου. Τα συμπτώματα τείνουν να είναι διαλείποντα και παρόμοιου χαρακτήρα αλλά με μικρότερη ένταση από εκείνων που περιγράφονται στην επώδυνη νευροπάθεια. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η διάρκεια και η δριμύτητα της έκθεσης στην υπεργλυκαιμία συσχετίζονται μόνο με τη δριμύτητα της νευροπάθειας. Ομοίως, σε μια πρόσφατη μελέτη διαγνωσθέντων ασθενών με τύπο 2 διαβήτη με παρακολούθηση 5 και 10 ετών, η γενική δριμύτητα, και όχι η ανάπτυξη της νευροπάθειας, αφορούσε το βαθμό της υπεργλυκαιμίας (Partanen J και συν, 1995).

Σαφώς, η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα σωματικά συμπτώματα και τα κλινικά σημεία νευροπάθειας είναι μειωμένα με την εντατική ρύθμιση της γλυκόζης. Εντούτοις, είναι κρίσιμο να αναφερθεί ότι οι πληροφορίες σχετικά με τις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη σε έναν ασθενή μπορούν να παρέχουν ώθηση και ενδυνάμωση για μια ενεργό συμμετοχή στη διαχείριση της ασθένειάς του. Σε μια άλλη μελέτη, η επώδυνη νευροπάθεια βρέθηκε να συνδέεται με τη διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη αλλά όχι με τα επίπεδα HbA 1c.

Γενικά, στις νευροπάθειες που συνδέονται με τον σακχαρώδη διαβήτη συνήθως υπάρχουν χρόνιες διαταραχές που απαιτούν μακροπρόθεσμη φροντίδα (Mendell JR & Sahenk Z, 2003). Η έγκαιρη ανίχνευση του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι κρίσιμη, δεδομένου ότι η αυστηρή ρύθμισή της στο αίμα μπορεί να επιβραδύνει την πρόοδο της ασθένειας (Vinik AL & Erbas T, 2001). Οι Harris MI και συν (1993) διαπίστωσαν ότι τα συνδυασμένα αισθητικά συμπτώματα εξαρτώνταν από

τα έτη από τη διάγνωση, τον αναφερόμενο βαθμό υπεργλυκαιμίας, τη γλυκοζιουρία και την υπέρταση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε λεπτομερείς εξετάσεις αίματος (π.χ. επιπέδων γλυκόζης, επιπέδων HbA_{1c} και ηλεκτρολυτών, θυροειδή, B₁₂ και B₆ επιπέδων). Μια πολλαπλή θεραπευτική προσέγγιση, που περιλαμβάνει και την τροποποίηση συμπεριφοράς και τη φαρμακολογική θεραπεία για όλους τους παράγοντες κινδύνου, μειώνει την ανάπτυξη των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ρύθμιση γλυκόζης και νευροπάθεια

Οι μελέτες στα πειραματόζωα και στις κυτταρικές καλλιέργειες παρέχουν ένα εννοιολογικό πλαίσιο για την αιτία και τη θεραπεία της DN (Karpitskaya Y και συν, 2000). Εντούτοις, τα περιορισμένα στοιχεία στους διαβητικούς ασθενείς συνεχίζουν να προκαλούν μεγάλες συζητήσεις και διαμάχες πέρα από την αιτία ή τα αίτια της ανθρώπινης διαβητικής νευροπάθειας και μέχρι σήμερα δεν έχουμε καμία αποτελεσματική θεραπεία. Η τυχαίοποιημένη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο για άτομα με διαβήτη τύπου 2 (UKPDS), έδειξε ότι η ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος μείωσε τις μικροαγγειακές επιπλοκές σημαντικά (UKPDS, 1998). Εντούτοις, η ίδια μελέτη έδειξε ότι ο έλεγχος της υπέρτασης μείωσε τις μακροαγγειακές επιπλοκές. Η καλή ρύθμιση της γλυκόζης (A1C < 7,0%) πρέπει να είναι ένας στόχος της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς με αγγειοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη προκειμένου να αποτραπούν οι μικροαγγειακές επιπλοκές.

Πρόσφατες μελέτες στους ασθενείς με εξασθενημένη ανοχή γλυκόζης (IGT) παρέχουν σημαντικά στοιχεία σχετικά με τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ανάπτυξης της νευροπάθειας. Σε μια μελέτη των ασθενών με IGT, το ισχιακό νεύρο και η πυκνότητα των ινών του δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνους με την φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, υποδηλώνοντας ένα κατώφλι γλυκόζης αίματος για την ανάπτυξη της νευροπάθειας (Sundkvist G και συν, 2000). Καλύτερη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας με θεραπεία ινσουλίνης ή παγκρεατική μεταμόσχευση βελτιώνει τα ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Σε μια άλλη μελέτη για το διαβήτη τύπου 2 (VACS DM), 153 ασθενείς που χωρίστηκαν τυχαία σε εντατική εναντίον συμβατικής θεραπείας έδειξε μια διαφορά του 2,07% σε HbA_{1c} πάνω από 2 έτη, αλλά απέτυχε να δείξει μια σημαντική διαφορά στην πρόοδο είτε της σωματικής είτε της αυτόνομης νευροπάθειας (Azad N και συν, 1999). Έτσι,

καθιερώθηκε η σημασία της εντατικής ρύθμισης γλυκόζης στο αίμα για τη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών ($HbA_{1c} < = 7\%$).

Η αυστηρή διαχείριση της υπεργλυκαιμίας και άλλων παραγόντων κινδύνου μπορούν να αποτρέψουν πολλές επιπλοκές. Η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας (επίπεδο $HbA_{1c} < = 7\%$) και της υπέρτασης (130/80 mmHg) αποτρέπει τις μικροαγγειακές επιπλοκές και στους δύο τύπους σακχαρώδη διαβήτη. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η καλή ρύθμιση γλυκόζης αίματος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών (American Diabetes Association, 2001). Η υπεργλυκαιμία, η οποία είναι ένας καθοριστικός παράγοντας και ο βαθμός λευκωματουρίας (Gerstein HC και συν, 2001) συνδέεται με έναν αυξανόμενο κίνδυνο καρδιαγγειακών ασθενειών και θανάτου. Δυστυχώς, αν και οι υπογλυκαιμικοί παράγοντες επιτυγχάνουν μια αρχική μείωση, τα επίπεδα της γλυκόζης τείνουν να έχουν ανοδική πορεία κατά τη διάρκεια του χρόνου.

Η σχέση μεταξύ HbA_{1c} και του κινδύνου μικροαγγειοπάθειας έχει αποδειχθεί πειστικά στον έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη και επιβεβαιώνεται στον τύπο 2 από το UKPDS (ADA, 2001). Ομοίως, ο βαθμός λευκωματουρίας έχει βρεθεί να προβλέπει την ανάπτυξη της εγκεφαλικής και καρδιαγγειακής πάθησης. Οι ασθενείς με τον τύπο 2 διαβήτη παρουσιάζουν επίσης άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή πάθηση, όπως τα επίπεδα υψηλής πίεσης αίματος και χοληστερόλης.

Παράγοντες κινδύνου διαβητικής νευροπάθειας

Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως υπάρχουν τώρα 150 εκατομμύρια άνθρωποι με σακχαρώδη διαβήτη και ότι αυτός ο αριθμός θα ανέλθει σε 300 εκατομμύρια ως το 2025, ενώ υπάρχουν καλά στοιχεία για μια ισχυρή γενετική συμβολή μεταξύ παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη, η αύξησή τους στις αναπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες χώρες εμφανίζεται να οφείλεται σε μια μεταβολή της ισορροπία μεταξύ της λήψης ενέργειας και των ενεργειακών δαπανών μέσω της σωματικής δραστηριότητας (Zimmet P και συν, 2001). Η τάση για την αυξανόμενη επικράτηση του τύπου 2 που συγκεντρώνεται στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες στις αναπτυγμένες χώρες και τις υψηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες στις αναπτυσσόμενες χώρες πιθανώς απεικονίζει την υιοθέτηση ενός "υγιέστερου" τρόπου ζωής από τους καλύτερους μορφωμένους ανθρώπους στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ

γενικά αποτελεί την πλειοψηφία στις αναπτυσσόμενες χώρες που απολαμβάνουν μια υψηλή λήψη θερμίδας και ένα χαμηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας.

Άλλος παράγοντας κινδύνου είναι η συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης στους διαβητικούς που είναι υψηλότερη, σχεδόν διπλάσια, από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τα κριτήρια τόσο της Ευρωπαϊκής όσο και της Αμερικάνικης Εταιρείας Μελέτης της Υπέρτασης, τα όρια βάσει των οποίων θα καθορίσουμε ένα άτομο υπερτασικό είναι χαμηλότερα στους διαβητικούς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Έτσι στους διαβητικούς όταν η αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 130 (συστολική) η/και 90 (διαστολική) mmHg, τότε καθορίζεται το άτομο ως υπερτασικό. Πενήντα τοις εκατό των ανθρώπων με τον τύπο 2 έχουν υπέρταση (πίεση αίματος > 140/90 mmHg) (National Institutes of Health, 2003). Για τη μέτρηση όμως της αρτηριακής πίεσης και τον καθορισμό κάποιου ως υπερτασικού πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένοι παράγοντες, όπως: αποχή από κάπνισμα και καφέ, άσκηση και έντονο στρες, τουλάχιστον για 30 λεπτά.

Η επίδραση της υπέρτασης στην καρδιά είναι σημαντική. Το έργο της αυξάνεται, καθώς αυξάνονται οι περιφερικές αντιστάσεις, με αποτέλεσμα την αντιρροπιστική υπερτροφία της καρδιάς, ιδιαίτερα της αριστερής κοιλίας (υπερτροφία της αριστερής κοιλίας). Η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη επιτείνει περαιτέρω τους παραπάνω κινδύνους, με αποτέλεσμα την αύξηση της θνησιμότητας.

Ένας άλλος επιβαρυντικός παράγοντας είναι η δυσλιπιδαιμία. Η χαρακτηριστική διαταραχή λιπιδίων στους ασθενείς με τον τύπο 2 διαβήτη είναι αθηρογενετική. Οι στατίνες επηρεάζουν λίγο τα τριγλυκερίδια και μόνο ελαφρώς αυξάνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Εντούτοις, μερικές μελέτες όπως η Σκανδιναβική μελέτη Simvastatin, η μελέτη CARDS και η μελέτη Care, (MRC/BHF, 2002) προτείνουν ότι οι στατίνες ωφελούν τους διαβητικούς ασθενείς τουλάχιστον όσο και τους μη-διαβητικούς. Ο συνδυασμός σακχαρώδους διαβήτη με τη συνήθως συνυπάρχουσα υπερλιπιδαιμία οδηγεί σε αθηροσκλήρωση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση επισπεύδει την εμφάνιση αθηρωματικών πλακών και στη συνέχεια θρόμβων.

Επιπλέον, διάφορα φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο τύπου 2 διαβήτη, με σημαντικότερη την χορήγηση γλυκοστεροειδών, τα οποία αυξάνουν την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ, ενώ αυξάνουν και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχει συνδεθεί με μια αυξανόμενη επίπτωση του τύπου 2 διαβήτη. Οι μηχανισμοί που ερμηνεύουν την παραπάνω άποψη είναι ακόμα

ελλιπείς, και τα αποτελέσματα στην αντίσταση της ινσουλίνης και στην έκκρισή της δεν είναι καλά τεκμηριωμένα.

Η μελέτη EURODIAB IDDM (Tesfaye S και συν, 1996) προσδιόρισε συσχετίσεις της νευροπάθειας με διάφορους παράγοντες, όπως την ηλικία, τη διάρκεια, HbA_{1c}, το βάρος, των αριθμό τσιγάρων, την αυξημένη διαστολική πίεση αίματος, τα τριγλυκερίδια και τη μείωση της χοληστερόλης HDL. Σε μια μελέτη ασθενών- μαρτύρων, παρατηρήθηκε ότι η διαβητική νευροπάθεια συνδέθηκε με το κάπνισμα τσιγάρων στα άτομα με διαβήτη τύπου 1, αλλά όχι σε εκείνα τύπου 2 (Mitchell BD και συν, 1990). Ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα είναι οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για αγγειοπάθεια.

Άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου είναι η προχωρημένη ηλικία, η υπέρταση και η υπεργλυκαιμία (Criqui MH, 2001). Στους ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη, ο κίνδυνος της περιφερικής αγγειοπάθειας αυξάνεται κατά την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου και την παρουσία περιφερικής νευροπάθειας. Η υπέρταση συνδέεται με την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης καθώς επίσης και με διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο διαλείπουσας χωλότητας. Για αυτούς τους λόγους, ένας ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη και αγγειοπάθεια μπορεί να είναι πιθανότερο να παρουσιάσει ισχαιμικό έλκος ή γάγγραινα (Beckman JA και συν, 2002). Σε μια μετανάλυση τυχαίων κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με αγγειοπάθεια και με δυσλιπιδαιμία ο Leng και οι συνεργάτες του (Leng GC και συν, 2000) αναφέρουν ότι η δριμύτητα της διαλείπουσας χωλότητας μειώθηκε με μείωση των επιπέδων λιπιδίων στο αίμα. Ομοίως, σε μια ανάλυση υποομάδας της Σκανδιναβικής μελέτης Simvastatin (4S), η μείωση του επιπέδου της χοληστερόλης συνδέθηκε με μια μείωση 38% του κινδύνου επιδείνωσης των συμπτωμάτων της διαλείπουσας χωλότητας.

Η παχυσαρκία θεωρείται πλέον νόσος και μετά το κάπνισμα αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές αιτίες για αυξημένη νοσηρότητα και πρόωρη θνησιμότητα. Ο Ιπποκράτης πριν από 2.400 περίπου χρόνια έλεγε «Οι παχές σφόδρα κατά φύσιν ταχθάνατοι γίνονται μάλλον ή των ισχνών». Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια πολυπαραγοντική νόσος και αποτελεί τη συχνότερη διατροφική διαταραχή στις καταναλωτικές κοινωνίες. Οι βασικές αρχές της διαιτητικής αγωγής συνίστανται σε περιορισμό του συνολικού ποσού των προσλαμβανόμενων θερμίδων με στέρηση των μονό- και δισακχαριτών, κατανομή της τροφής σε 3 κύρια και 2-3 δευτερεύοντα γεύματα με σταθερό ωράριο, αποφυγή του ζωικού λίπους και των οινοπνευματωδών και περιορισμένη χρήση τεχνητών γλυκαντικών (κυρίως ασπαρτάμης). Ως

παχυσαρκία ορίζεται το αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας ή της απορρυθμισμού του συστήματος ελέγχου της ενεργειακής ισορροπίας. Το αποτέλεσμα αυτό φυσικά στην παχυσαρκία είναι η ύπαρξη ενός θετικού ισοζυγίου ενέργειας (προσλαμβανόμενη ενέργεια > καταναλισκόμενη ενέργεια), το οποίο εκδηλώνεται με την αύξηση του μεγέθους ή και του αριθμού των λιπωδών κυττάρων και, κατά συνέπεια, την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI, Body Mass Index).

Παθοφυσιολογία διαβητικής νευροπάθειας

Ο σημαντικότερος μηχανισμός των μικροαγγειακής ασθένειας είναι η τοξική επίδραση της παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας, με την υπέρταση ως περαιτέρω επιβαρύνοντα παράγοντα. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές εμφανίζονται σπάνια μεμονωμένα. Ο έλεγχος για μικροαγγειοπάθεια επιτρέπει την παρέμβαση σε πιο αρχικό πιθανό στάδιο, που μεγιστοποιεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στοιχεία από μελέτες κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 5 ετών δείχνουν ότι η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας και της υπέρτασης μειώνουν τις επιπλοκές και στον τύπο 1 και στον τύπο 2 διαβήτη (**Πίνακας 5**). Σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας φαίνεται να παίζουν οι παρακάτω μηχανισμοί:

Πολλαπλή (Polyol) διάβαση

Τα πειραματόζωα με σακχαρώδη διαβήτη δείχνουν συνεχώς μια σχέση μεταξύ μιας αυξημένης ροής πολλαπλών ενζυμικών οδών και μιας μείωσης στην ταχύτητα της νευρικής αγωγής (NCV), τα οποία και τα δύο μπορούν να βελτιωθούν με την αναγωγή της αλδόζης (ARIs) (Oates PJ , 2002). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε αύξηση στην αναγωγή της αλδόζης, αλλά μειωμένη έκφραση του ενζύμου αφυδρογονάση της σορβιτόλης στο περιφερικό νεύρο των διαβητικών. Εντούτοις, στους ανθρώπους η κατάσταση δεν είναι σαφής (Kasajima H και συν, 2001).

Μυοϊνοσιτόλη (Myoinositol)

Ενώ η ανεπάρκεια μυοϊνοσιτόλης έχει προταθεί να διαδραματίζει έναν ρόλο στην παθογένεση της DN, υπάρχουν λίγα στοιχεία για να υποστηριχθεί αυτός ο ισχυρισμός. Σε μια μελέτη βιοψιών νεύρων, τα επίπεδα μυοϊνοσιτόλης δεν ποίκιλαν μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης (IGT) και αυτών με διαβήτη τύπου 2.

Διαδικασία αύξησης γλυκόζης

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί στην αυξημένη συσσώρευση τελικών μη-ενζυμικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία ενεργούν στη συνέχεια σε συγκεκριμένους υποδοχείς (RAGEs) (King RH , 2001).

Οξειδωτικό stress

Αυξανόμενα στοιχεία υποστηρίζουν το ρόλο του οξειδωτικού stress στην παθογένεση της DN στα πειραματόζωα. Πάλι, υπάρχουν αναδυόμενα στοιχεία ότι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) των γονιδίων μπορούν να παρέχουν έναν αυξανόμενο κίνδυνο για την ανάπτυξη της νευροπάθειας (Zotova EV και συν, 2003). Εντούτοις, τα οφέλη έχουν παρατηρηθεί με α-λιποϊδικό οξύ (LA), ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που σαρώνει το υδροξύλιο, το υπεροξείδιο και αναπαράγει το γλουταθείο. Πρόσφατα, η μελέτη του Σύνδευ έχει αναφέρει μια σημαντική βελτίωση στο αποτέλεσμα συμπτώματος νευροπάθειας, στο αποτέλεσμα εξασθένησης της νευροπάθειας και μιας ιδιότητας στη διεξαγωγή νευρών μετά από την καθημερινή ενδοφλέβια θεραπεία (Ameton AS και συν, 2003).

Αγγειακοί παράγοντες

Τα πιο άμεσα στοιχεία ότι η βελτίωση της αιματικής ροής ιστού μπορεί να βελτιώσει τη DN προκύπτουν από τεχνικές επαναγγείωσης, οι οποίες έχουν παρουσιάσει μια βελτίωση στην ταχύτητα αγωγής νευρών (NCV) στη μελέτη των (Young MJ και συν, 1992) αλλά όχι σε άλλες. Εντούτοις, μια πιο μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της τελευταίας μελέτης παρουσίασε μια πρόληψη επιδείνωσης της περνιαίας NCV (Akbari CM και συν, 1997). Πρόσφατα, μια μελέτη με κατάλληλη ρύθμιση της πίεσης αίματος στο σακχαρώδη διαβήτη (ABCD) αξιολόγησε τα αποτελέσματα της εντατικής και της μέτριας ρύθμισης στην πίεση του αίματος και απέτυχε εκπληκτικά να αποτρέψει την πρόοδο της νευροπάθειας (Estacio RO και συν, 2000).

Αυξητικοί παράγοντες

Οι νευροτροφίνες αυξάνουν την επιβίωση συγκεκριμένων νευρωνικών πληθυσμών με την επαγωγή της διαφοροποίησης, την ενίσχυση της νευρικής αναγέννησης, την υποκίνηση της έκφρασης νευροδιαβιβαστών και την αλλαγή των φυσιολογικών χαρακτηριστικών των νευρώνων. Αρχικά, το δέρμα των διαβητικών

ασθενών με την αισθητήρια δυσλειτουργία ινών έδειξε μια μείωση του παράγοντα αύξησης νευρών (NGF) Εντούτοις, άλλες μελέτες έχουν παρουσιάσει σημαντική αύξηση στο δέρμα NGF (Kennedy AJ και συν ,1998).

Ινσουλίνη

Στις in vitro καλλιέργειες κυττάρων Schwann σε διαβητικά ποντίκια υπό χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης (STZ) από διαβητικό αρουραίο, ο IGF -1 (insulin like growth factor) δείχνει μια προστατευτική επίδραση στην παρεμπόδιση της γλυκόζης (Delaney CL και συν,2001).

Πεπτίδιο- C

Η εξασθετισμένη δράση του C- πεπτιδίου της ινσουλίνης έχει προκύψει ως προεξέχων παθογενετικός παράγοντας. Οι προκλινικές μελέτες έχουν δείξει μια σειρά διάφορων ενεργειών που περιλαμβάνουν την έκφραση των νευροτροφικών παραγόντων και τη σύνθεση DNA των παραγόντων μεταγραφής (Cotter MA και συν, 2003).

VEGF

Το VEGF ανακαλύφθηκε αρχικά ως συγκεκριμένος ενδοθηλιακός παράγοντας αύξησης με έναν κυρίαρχο ρόλο στην αγγειογένεση. Εντούτοις, οι πρόσφατες παρατηρήσεις δείχνουν ότι το VEGF έχει επίσης άμεσα αποτελέσματα στους νευρώνες και στα νευρογλοιακά κύτταρα (Carmeliet P και συν, 2002).

Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Οι μελέτες δείχνουν ότι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 με νευροπάθεια έχουν μια αυτοάνοση σφαιρίνη που προκαλεί απόπτωση στα νευρογλοιακά κύτταρα (Srinivasan S και συν, 1998).

Οι πρόσφατες μελέτες προτείνουν μια πολλών συντελεστών παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας. Τα περισσότερα στοιχεία έχουν παραχθεί από μελέτες σε πειραματόζωα κυρίως αρουραίων. Δύο προσεγγίσεις διευκρινίζουν καλύτερα την παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας. Η πρώτη είναι ένας καλύτερος χαρακτηρισμός των παθοφυσιολογικών, παθοβιοχημικών και δομικών ανωμαλιών που οδηγούν στην πειραματική διαβητική νευροπάθεια. Η δεύτερη προσέγγιση είναι η απόδοση των συγκεκριμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων που στοχεύουν να

αποτρέψουν την ανάπτυξη αυτών των αλλαγών, να σταματήσουν την πρόοδό τους ή να προκαλέσουν την υποχώρησή τους παρά τη συνακόλουθη υπεργλυκαιμία.

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα έτη επτά μηχανισμοί θεωρούνται ότι συμβάλουν πλέον στην παθογένεση και έχουν πολλαπλές αλληλεπιδράσεις, π.χ. μεταξύ των μεταβολικών και αγγειακών παραγόντων (Cameron NE και συν, 2001): 1) η ενεργοποίηση πολλαπλών μεταβολικών οδών που οδηγεί στη συσσώρευση της σορβιτόλης και της φρουκτόζης και στη μείωση της μυοϊνσιτόλης, 2) διαταραχές στο μεταβολισμό των προσταγλαδινών που οδηγούν σε αλλαγές της δομής των νευρικών μεμβρανών και σε μικροαγγειακές και αιμορραγικές επιπλοκές, 3) επινεύρια μικροαγγειακά ελλείμματα με επακόλουθη ισχαιμία και υποξεία, 4) αυξανόμενη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), 5) ελλείμματα στη θρέψη των νευρών που οδηγεί στη μειωμένη έκφραση νευροτροφικών παραγόντων όπως ο παράγοντας αύξησης νευρών (NGF), καθώς επίσης και οι αλλαγές στις αξονικές μεταφορές, 6) συσσώρευση των μη ενζυμικών τελικών προϊόντων της γλυκόζης στο αίμα (AGEs) και 7) ανοσολογικές διαδικασίες με αυτοαντισώματα και φλεγμονώδεις αλλαγές.

Αιτιολογία περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας

Η γλυκόζη αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας για τα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού. Η ενέργεια λαμβάνεται με την οξειδωτική διάσπαση της γλυκόζης (γλυκόλυση) αρχικά προς πυροσταφυλικό οξύ (αναερόβια φάση) και στη συνέχεια παρουσία οξυγόνου προς διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Για να εισέλθει η γλυκόζη στα κύτταρα είναι απαραίτητη η μεσολάβηση της ινσουλίνης, μιας ορμόνης που παράγεται από το ενδοκρινές τμήμα του παγκρέατος. Αν για κάποιο λόγο ο οργανισμός δεν διαθέτει αρκετή ινσουλίνη, ή αυτή δεν ασκεί κανονικά τη δράση της, η γλυκόζη δεν μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα, τα οποία έτσι στερούνται την κύρια ενεργειακή τους πηγή και αθροίζεται αχρησιμοποίητη στα αίμα. Τα κύτταρα αναγκάζονται να πάρουν την ενέργειά τους από την καύση των λιπαρών οξέων που προέρχονται από τη διάσπαση των λιπών. Υπέρμετρη κινητοποίηση αυτής της διαδικασίας οδηγεί στη συσσώρευση τριών ουσιών (ακετοξικό οξύ, ακετόνη, β-υδροξυβουτυρικό οξύ), που στην πράξη συνήθως αναφέρονται με το γενικό όνομα «κετονικά σώματα». Η άθροιση των κετονικών σωμάτων συνεπάγεται εκτροπή του pH του αίματος προς όξινο. Η παρατεταμένη για αρκετά έτη υπεργλυκαιμία οδηγεί

σε σοβαρή βλάβη των αγγείων και των νεύρων, με μηχανισμούς που δεν είναι απολύτως γνωστοί.

Οι νευροπάθειες είναι μεταξύ των πιο συνηθισμένων μακροπρόθεσμων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, που προσβάλλουν πάνω από το 50% των ασθενών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά ποικίλουν πάρα πολύ, και οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών γνωρισμάτων. Χαρακτηρίζονται από μια προοδευτική απώλεια νευρικών ινών, η οποία μπορεί να έχει επιπτώσεις και στο ζωϊκό και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (Boulton AJM. και συν 2004).

Τα ζωϊκά και *in vitro* πειράματα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 25 ετών έχει δείξει τέσσερις σημαντικές διαβάσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης στην ανάπτυξη των μικροαγγειακών επιπλοκών (Stevens M.J. και συν, 2002). Αυτές περιλαμβάνουν: 1) την αυξανόμενη δραστηριότητα πολλαπλών μεταβολικών οδών που οδηγεί στη συσσώρευση σορβιτόλης και φρουκτόζης 2) συσσώρευση των μη ενζυμικών τελικών προϊόντων της γλυκόζης στο αίμα (AGEs) 3) ενεργοποίηση PKC με αυτόν τον τρόπο αρχίζει ένας καταρράκτης απαντήσεων στρες, και 4) αυξανόμενη ροή διαβάσεων εξοζαμίνης (Cameron N.E. και συν 2002, Brownlee M., 2001). Ενώ συγκεκριμένοι ανασταλτικοί παράγοντες κάθε οδού εμποδίζουν μια ή περισσότερες διαβητικές μικροαγγειακές επιπλοκές, πρόσφατα έχει καθιερωθεί μια σύνδεση που παρέχει έναν ενοποιημένο μηχανισμό ιστικής βλάβης. Κάθε μεταβολική οδός διαταράσσεται κατά μια άμεση ή έμμεση συνέπεια της υπεργλυκαιμίας, με την υπερπαραγωγή υπεροξειδίων μέσω της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων. Είτε η παρεμπόδιση της συσσώρευσης υπεροξειδίων είτε της συσσώρευσης γλυκόζης αποκαθιστά τη μεταβολική και αγγειακή δυσαναλογία και εμποδίζει και την έναρξη και την πρόοδο των επιπλοκών.

Στη διαβητική κατάσταση, η ανεξέλεγκτη συσσώρευση υπεροξειδίων και οι επακόλουθες αυξήσεις στη δραστηριότητα λόγω πολλαπλών οδών, η συσσώρευση AGE, η δραστηριότητα PKC και η εξοζαμίνη προκαλούν ένα επανατροφοδοτικό σύστημα της προοδευτικής κυτταρικής δυσλειτουργίας. Στο νεύρο, αυτή η συμβολή των μεταβολικών και αγγειακών διαταραχών οδηγεί σε εξασθενημένη νευρική λειτουργία και απώλεια νευροτροφικής υποστήριξης, και μακροπρόθεσμα, μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση των νευρώνων και των κυττάρων Schwann του περιφερικού νευρικού συστήματος (Schmeichel A.M. και συν, 2003).

Όταν το οξειδωτικό stress εντοπίζεται στα νεύρα μη διαβητικών ζώων, μειώνονται οι παράγοντες NGF και NT-3 παρόμοια όπως αναφέρεται στα ζώα με

σακχαρώδη διαβήτη. Η αντιοξειδωτική θεραπεία σε πειραματικό επίπεδο στη διαβητική νευροπάθεια εμποδίζει τις μειώσεις στο νεύρο σε NGF και αποκαθιστά τη νευρική λειτουργία. Η αντιοξειδωτική θεραπεία αποκαθιστά επίσης τις φυσιολογικές ταχύτητες αιματικής ροής και αγωγής νευρικών ερεθισμάτων (Obrosova I.G. και συν, 2001). Το ενδιαφέρον έγκειται στο ότι νευροτροφικοί παράγοντες μπορούν επίσης να χρησιμεύσουν και ως αντιοξειδωτικοί και αυτή η λειτουργία μπορεί να συμβάλει σε πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για τη διαβητική νευροπάθεια.

Η κατανόηση της παθογένεσης της διαβητικής νευροπάθειας βοηθά στην ανάπτυξη νέων θεραπειών (Feldman E.L. και συν, 2002). Η βλάβη στο νευρικό ιστό από το σακχαρώδη διαβήτη είναι χρόνια και εκτενής. Διάφορες κλινικές δοκιμές έχουν αποτύχει ήδη να παρουσιάσουν βελτίωση της διαβητικής νευροπάθειας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2. Αυτό που απαιτείται είναι η συνδυαστική θεραπεία. Παρόμοια με το πώς οι ογκολόγοι, οι ενδοκρινολόγοι ή και οι νευρολόγοι προσεγγίζουν τον καρκίνο, θα μπορούσαν, στο μέλλον, να πλησιάσουν ανάλογες ειδικότητες τη διαβητική νευροπάθεια. ο τύπος «complication cocktail» «κοκτέιλ περιπλοκής» θα μπορούσε να παρέχει την πρώτη αποτελεσματική θεραπεία για τη διαβητική νευροπάθεια. Αν και η παθοφυσιολογία της διαβητικής περιφερικής αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας (DSP) είναι σύνθετη και αμφισβητούμενη, είναι γνωστό ότι οι πολλαπλές ενζυματικές διεργασίες είναι ένα εγγενές στοιχείο στην εξέλιξη αυτής της διαταραχής. Ως απάντηση στην αυξημένη γλυκόζη αίματος, η ενζυμική δραστηριότητα της αναγωγής της αλδόζης αυξάνεται, με συνέπεια μια αυξανόμενη μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη, ένα από τα σάκχαρα του οινοπνεύματος. Αυτό οδηγεί στη συνέχεια σε μια συσσώρευση της σορβιτόλης στα ερυθροκύτταρα και μέσα στα νεύρα. Οι εργαστηριακές μελέτες με διαβητικά πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η αυξανόμενη σορβιτόλη των νεύρων συνδέεται με τη ζημία τους. Η δραστηριότητα πολλαπλών οδών συνδέεται με τις πολλαπλάσιες παθοφυσιολογικές αλλαγές στο απομακρυσμένο νεύρο (Oates PJ, 2002).

Εάν το ένζυμο της αναγωγής της αλδόζης μπορεί να εμποδιστεί, κατόπιν η συσσώρευση σορβιτόλης νεύρων πρέπει να αποφευχθεί, αποτρέποντας ενδεχομένως ή ακόμα και αντιστρέφοντας τη ζημία νεύρων στους ασθενείς με DSP. Διάφοροι ανασταλτικοί παράγοντες αναγωγής της αλδόζης έχουν μελετηθεί στους ανθρώπινους ασθενείς με DSP, αλλά δεν έχουν οδηγήσει σε πλήρη αποτελέσματα (Pfeifer MA & Schumer MP, 1997). Η εμπειρία έχει δείξει ότι τα επίπεδα σορβιτόλης στο ανθρώπινο νεύρο πρέπει να καθοριστούν με την βιοψία των ισχιακών νεύρων. Η

μελέτη των Vinik και συνεργατών του οδηγήθηκε σε αντίθετο αποτέλεσμα και υποστήριξε ότι δεν υπάρχει κανένα θεραπευτικό όφελος των παραγόντων αλδόζης αναγωγάσης ή της NGF στην ανθρώπινη διαβητική νευροπάθεια (Vinik A.I. και συν, 2002).

Συμπτώματα περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας

Σε μια μεγάλη έρευνα πληθυσμών, ο Harris A1 και οι συνεργάτες του (1993) αναφέρουν ότι το 30% του τύπου 1 διαβητικών και το 36% των ανδρών και το 40% των γυναικών τύπου 2 διαβητικών είχαν νευροπαθητικά συμπτώματα. Εντούτοις, 10% των ανδρών και 12% των γυναικών στο μη διαβητικό πληθυσμό εξέθεσαν παρόμοια συμπτώματα. Όπως στην οξεία αισθητική νευροπάθεια, τα επώδυνα συμπτώματα τείνουν να είναι εντονότερα τη νύχτα, αλλά επιπλέον, οι ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια μπορούν να αναφέρουν συμπτώματα όπως το μούδιασμα ή "να αισθάνονται νεκρά τα πόδια." Οι ασθενείς το βρίσκουν συχνά δύσκολο να περιγράψουν τα συμπτώματα. Στην κλινική εξέταση, υπάρχει συνήθως μια συμμετρική αισθητική απώλεια. Τα τενόντια αντανακλαστικά (DTRs) μειώνονται συχνά ή απουσιάζουν στη δυσλειτουργία PNS. Η κατάσταση αυτή των μειωμένων αντανακλαστικών είναι γνωστή με τον όρο hyporeflexia. Εάν η παθολογική διαδικασία περιορίζεται αυστηρά στις μικρές αισθητικές ίνες, δεν επηρεάζονται τα αντανακλαστικά. Τα αχίλλεια αντανακλαστικά μειώνονται ή συνήθως απουσιάζουν και σε μερικές περιπτώσεις και τα επιγονατιδικά αντανακλαστικά. Η μυϊκή αδυναμία είναι ασυνήθιστη.

Σε πιο βαριές περιπτώσεις, με την απώλεια της ιδιοδεκτικότητας, οι ασθενείς μπορούν να εμφανίσουν θετικό σημείο Romberg. Δεδομένου ότι η διαβητική νευροπάθεια συνοδεύεται συχνά από την ακραία (συμπαθητική) αυτόνομη νευροπάθεια, τα σημεία της δυσλειτουργίας του αυτόνομου είναι συχνά προφανή στις εξετάσεις: αυτά περιλαμβάνουν το θερμό ξηρό δέρμα (ελλείπει της απομακρυσμένης αγγειακής ασθένειας) και την παρουσία πελματικού κάλου κάτω από τις περιοχές πίεσης-φόρτισης. Το πόδι κινδυνεύει για νευροπαθητικό έλκος (pes cavus) και τραυματισμούς των δακτύλων (Jude EB & Boulton AJM, 1999). Εν τούτοις, η αστάθεια αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως εκδήλωση της νόσου, λόγω διαταραγμένης ιδιοδεκτικότητας και της ενδεχόμενη διαταραγμένη κιναισθησία που

μπορεί να οδηγήσει σε επαναλαμβανόμενα δευτερεύοντα τραύματα ή πτώσεις και επιπλοκές όπως το Charcot neuroarthropathy (Katoulis EC και συν, 1997).

Τα έλκη και οι ακρωτηριασμοί των ποδιών είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας για τους διαβητικούς. Οι παράγοντες κινδύνου για αυτές τις επιπλοκές είναι η παρουσία περιφερικής νευροπάθειας, βιομηχανικές αλλαγές στο πόδι και η περιφερική αγγειακή ασθένεια. Περίπου οι μισοί από όλους τους ακρωτηριασμούς κάτω άκρων στους διαβητικούς είναι προβλέψιμοι.

Η περιφερική αγγειοπάθεια έχει επιπτώσεις σε 12 εκατομμύρια ανθρώπους στις Η.Π.Α. είναι αβέβαιο πόσοι από αυτούς έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Υπολογίζεται ότι το 20% των ασθενών με αγγειοπάθεια είχαν σακχαρώδη διαβήτη, αλλά πιθανώς το ποσοστό υποτιμά πολύ την επίπτωση, δεδομένου ότι οι πολλοί περισσότεροι άνθρωποι με περιφερική αγγειοπάθεια είναι ασυμπτωματικοί. Το πιο κοινό σύμπτωμα της αγγειοπάθειας είναι η διαλείπουσα χωλότητα, που ορίζεται ως ο πόνος, που εντοπίζεται στις κνήμες, στους μηρούς ή στους γλουτούς και εμφανίζεται με τη βάρδια, ενώ ανακουφίζεται με την ανάπαυση. Αξιολογώντας τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα της περιφερικής αγγειοπάθειας, συμπεριλαμβάνεται και η εξέταση του σφύρο-βραχιόνιο δείκτη.

Οι πολυνευροπάθειες συνήθως είναι παρούσες με ένα συμμετρικό πρότυπο « δίκην κάλτσας-γαντιού» συμπτωμάτων σε κάποια δερματομική περιοχή. Αυτή η ανατομική ταξινόμηση της νευροπάθειας περιγράφει την ταυτόχρονη δυσλειτουργική συμμετοχή πολλαπλών περιφερικών νεύρων. Οι πολυνευροπάθειες είναι συνήθως διμερείς και συμμετρικές, δείχνοντας το κλασικό περιφερικά προς κεντρικά πρότυπο αισθητικής απώλειας ή και κινητικής (μυϊκής) αδυναμίας. Είναι σχεδόν πάντα εξαρτώμενες κατά μήκος και περιλαμβάνουν συνήθως πρώτα τα περιφερικά τμήματα των κάτω άκρων και τα αντανακλαστικά. Μια ειδική μορφή πολυνευροπάθειας είναι γνωστή ως αισθητική νευροπάθεια μικρών ινών (SFSN) και είναι ο πιο κοινός τύπος επώδυνης νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς άνω των 50 ετών, οι οποίοι να παραπονιούνται για επώδυνο «καυστικό» πόνο (Lacomis D, 2002). Η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας και της υπέρτασης και ο προσδιορισμός των ασθενών με την περιφερική νευροπάθεια ή και την αγγειοπάθεια είναι τα στηρίγματα της παρεμπόδισης των επιπλοκών στα κάτω άκρα. Ασθενείς με μειωμένη αισθητικότητα ή μειωμένες σφίξεις στα κάτω άκρα πρέπει να εξετάζονται τουλάχιστον σε ετήσια βάση και να εκπαιδευτούν για την καθημερινή φροντίδα των ποδιών.

Μέθοδοι αξιολόγησης διαβητικής νευροπάθειας

Όπως σημειώνεται ανωτέρω, πολλοί ασθενείς έχουν δυσκολία στην περιγραφή των συμπτωμάτων της νευροπάθειας. Ο πόνος και οι παραισθησίες είναι προσωπική εμπειρία, και υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην περιγραφή των συμπτωμάτων μεταξύ των ατόμων με παρόμοιες παθολογικές καταστάσεις. Αυτό έχει σημαντικές επιπτώσεις στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων. Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να είναι αμφίπλευρη ή μονόπλευρη. Η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει και τα τεστ monofilament, δόνησης και τσιμπήματος. Τα αντανακλαστικά, η δύναμη και η ευελιξία των δακτύλων του ποδιού και του αστραγάλου πρέπει επίσης να αξιολογηθούν. Τα πόδια πρέπει να παρατηρηθούν και να ψηλαφηθούν για οποιαδήποτε σημεία ελκών. Στους ασθενείς με τη νόσο, η μειωμένη αισθητικότητα είναι σχεδόν πάντα παρούσα αν και λιγότερο εμφανής σε ασθενείς με νευροπάθεια μικρών ινών.

Θετικά αισθητικά συμπτώματα και επώδυνη νευροπάθεια:

Η σημασία των θετικών αισθητικών συμπτωμάτων από τα αρνητικά έχει υπογραμμιστεί (Arfel SC και συν, 2001). Τα θετικά αισθητικά συμπτώματα προκύπτουν αυθόρμητα ή ως απάντηση στα ερεθίσματα. Αντίθετα, τα αρνητικά αισθητήρια συμπτώματα αντιπροσωπεύουν τη μειωμένη ανταπόκριση στα ερεθίσματα. Υπάρχει μια αφθονία τύπων θετικών αισθητικών συμπτωμάτων, και έχει προταθεί ότι πρέπει να διαιρεθούν σε επώδυνες και μη επώδυνες κατηγορίες. Αυτή η ταξινόμηση είναι κάπως αυθαίρετη, δεδομένου ότι υπάρχουν λίγα στοιχεία σε ότι αφορά τη νευροπαθολογία εντούτοις, για ορισμένους λόγους, η παραπάνω ταξινόμηση μπορεί να είναι χρήσιμη (**Πίνακας 6**).

Αν και οι περισσότεροι μηχανοϋποδοχείς και οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις μπορούν να ερεθιστούν από τη θερμική ενέργεια, οι δερματικοί θερμοϋποδοχείς είναι πιο ευαίσθητοι στις μετατοπίσεις θερμοκρασίας. Διακρίνονται σε ψυχρούς και θερμούς υποδοχείς. Η αίσθηση της θερμότητας άγεται με ίνες τύπου A δ ή ίνες C και διέρχεται από τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Όπως συμβαίνει με τη δόνηση, υπάρχουν διαφορετικά θερμικά κατώτατα όρια στους ασθενείς με τη διαβητική νευροπάθεια από τα φυσιολογικά, τα οποία έχουν καθοριστεί (Dyck PJ και συν, 2000). Γενικά, υπάρχει μεγάλη συσχέτιση μεταξύ των υψηλών θερμικών και μηχανικών κατώτατων ορίων δόνησης και των συμπτωμάτων του νευροπαθητικού

πόνου (Valk GD και συν, 2000). Χαμηλά κατώτατα όρια θερμότητας-πόνου έχουν αναφερθεί στους ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια και με υπερευαισθησία που συνδέεται με τις πρόωρες αλλαγές στα περιφερικά τμήματα νεύρων.

Κατώτατα όρια δόνησης.

Η σχέση μεταξύ ανυψωμένων VPT και DN έχει τεκμηριωθεί για σχεδόν 100 έτη. Όταν εξετάζεται στα 50 μέχρι 300 Hz, η VPT απεικονίζει την ενεργοποίηση των μηχανοϋποδοχών (δηλ., σωματία Pacini και Meissner), την αγωγή σε μεγάλης διαμέτρου εμμύελων νευρικών ινών, και τη διάβαση μέσω των ραχιαίων νωτιαίων ριζών. Πολλαπλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη σχέση μεταξύ της απώλειας αίσθησης δόνησης και της προόδου της DPN (Bril V & Perkins BA , 2002).

QST (Quantitative Sensory Test)

Στο διαβητικό πληθυσμό, η δόνηση, τα θερμικά και τα όρια πόνου έχουν αποδειχθεί πολύτιμα στην ανίχνευση και στη θεραπεία της νευροπάθειας (Abad F και συν, 2002, Wellmer A και συν, 2001). Το QST είναι μόνο ένα ημι- αντικειμενικό (semiojective) εργαλείο, που επηρεάζεται από την προσοχή, το κίνητρο, και τη συνεργασία του ασθενή, και από τις ανθρωπομετρικές μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, το body mass index και τη διάρκεια καπνίσματος και κατανάλωσης οινοπνεύματος (Gelber DA και συν, 1995). Η προκατάληψη των ασθενών είναι πρόσθετος παράγοντας που μπορεί να ασκήσει μια ισχυρή επιρροή στα συμπεράσματα QST. Επιπλέον, το QST είναι ευαίσθητο στις αλλαγές της δομής ή της λειτουργίας κατά μήκος ολόκληρου του νευράξονα από το σώμα του νευρώνα και δεν είναι ειδικό για τη μέτρηση της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων (Arezzo JC , 2003).

Απλές συσκευές για την κλινική διαλογή.

Η διαχωριστική γραμμή μεταξύ των απλών συσκευών που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική και QST είναι δύσκολο να καθοριστεί. Αν και οι απλές φορητές συσκευές διαλογής είναι λιγότερο ευαίσθητες από τις περιπλοκότερες συσκευές QST, έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι σχετικά ανέξοδες, εύκολες στη λειτουργία και τη μεταφορά και επομένως η χρήση τους αυξάνεται. Η ευρύτετα χρησιμοποιημένη συσκευή στην κλινική πρακτική είναι Semmes-Weinstein monofilament (Mayfield JA και συν, 2000). Το κλιμακωτό tuning fork Rydel-Seiffer

χρησιμοποιείται σε μερικά κέντρα για να αξιολογήσει τη νευροπάθεια (Shin JB και συν, 2000). Χρησιμοποιεί μια κλίμακα 0– 8 για να επιτρέψει στον αξιολογητή να καθορίσει την ένταση της δόνησης στο σημείο του κατώτατου ορίου (εξαφάνιση της αίσθησης). Οι Vileikyte L και συν (2003) αναφέρουν μια ευαισθησία 100% στον προσδιορισμό των ασθενών για κίνδυνο έλκους ποδιών. Τέλος, το πρόσφατα αναφερόμενο Neuropen είναι μια κλινική συσκευή που αξιολογεί τον πόνο χρησιμοποιώντας ένα Neurotip. Αυτό αποδείχθηκε να είναι μια ευαίσθητη συσκευή για τη λειτουργία των νεύρων (Paisley AN και συν,2002).

Η χρησιμότητα των γρήγορων και αξιόπιστων αισθητήριων δοκιμών κατάλληλων για τη διάγνωση της νευροπάθειας στο σακχαρώδη διαβήτη είναι ασαφής. Αν και οι κλινικές οδηγίες συστήνουν τον ετήσιο έλεγχο για τη νευροπάθεια, είναι ελλιπείς λόγω μιας έλλειψης στοιχείων για την ισχύ των διαγνωστικών εξετάσεων στην ιατρική βιβλιογραφία. Η χρόνια περιφερική νευροπάθεια που συνδέεται με τον σακχαρώδη διαβήτη αντιπροσωπεύει μια διαδικασία, η παθολογική δριμύτητα της οποίας συνδέεται ελλιπώς με την ανάπτυξη των συμπτωμάτων. Άλλα απλά αισθητήρια τεστ είναι: το τεστ της επιφανειακής αίσθησης του πόνου και το τεστ δόνησης.

Σε μια άλλη μελέτη, 50 ασθενείς βαθμολογήθηκαν σύμφωνα με τη δριμύτητα της νευροπάθειας χρησιμοποιώντας 19 πιθανά σημεία: 6 συμπτώματα (την παρουσία ή η απουσία πόνου ποδιών, το μούδιασμα, το τσούξιμο, την αδυναμία, την αστάθεια, και τα συμπτώματα άνω άκρων), 8 ανακλαστικά σημεία (αμφίπλευρα αντανακλαστικά γονάτων και αστραγάλων, κάθε μια που βαθμολογείται όπως απύσα, μειωμένη, ή κανονική), και 5 φυσικά σημεία (η παρουσία ή η απουσία τσιμπήματος, θερμοκρασίας, ελαφριάς αφής, δόνησης και αίσθησης θέσης).

Διαφορική διάγνωση διαβητικής νευροπάθειας

Βιοψία νεύρων: Η βιοψία νεύρων, χαρακτηριστικά του ισχιακού, έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά έτη στη μελέτη της περιφερικής νευροπάθειας. Εντούτοις, αυτό είναι μια επεμβατική διαδικασία με δευτερογενή συμπτώματα όπως είναι ο επίμονος πόνος επί του τόπου βιοψιών και κάποια αισθητικά ελλείμματα στο νεύρο (Sima AAF ,2003). Τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται συχνότερα στο διαβητικό πληθυσμό από ότι σε υγιή άτομα.

Έκθεση νεύρων: Διάφορες δημοσιευμένες μελέτες που ερευνούν την παθογένεση της νευροπάθειας έχουν μελετήσει το ισχιακό νεύρο *in vivo* χωρίς πραγματικά να το αναλύσουν.

Δερματική Βιοψία: Αυτή η τεχνική απαιτεί μια βιοψία δερμάτων 3mm και επιτρέπει μια άμεση μελέτη των μικρών νευρικών ινών, οι οποίες είναι δύσκολο να αξιολογηθούν ηλεκτροφυσιολογικά (Polydefkis M και συν, 2001).

Μη επεμβατική αξιολόγηση.

Η MRI έχει χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσει τη συμμετοχή του νωτιαίου μυελού στη νευροπάθεια. Μια μελέτη (Eaton SE και συν, 2001) έδειξε ότι οι ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια είχαν μικρότερη επιφάνεια εγκάρσιας διατομής του νωτιαίου μυελού από την υγιή ομάδα ελέγχου σε περιοχές της Α.Μ.Σ.Σ. και Θ.Μ.Σ.Σ. και πρότεινε ότι η διαβητική νευροπάθεια δεν είναι απλά μια ασθένεια των απομακρυσμένων νεύρων.

Ο Dyck και οι συνάδελφοί του (1997), πρώτοι περιέγραψαν τη χρήση των σύνθετων αποτελεσμάτων για να αξιολογηθούν τα κλινικά σημεία της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας με τη χρήση της NDS ή όπως αργότερα μετονομάστηκε NIS (Neuropathy Impairment Score). Ένα τροποποιημένο NDS έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μεγάλες μελέτες (**Πίνακας 7**). Το μέγιστο NDS είναι 10, με ένα αποτέλεσμα 6 ή περισσότερο είναι προγνωστικό για έλκη ποδιών. Ομοίως, η ομάδα του Τορόντου (Perkins BA και συν, 2001) έχει περιγράψει διάφορες απλές διαγνωστικές εξετάσεις για τη διαβητική νευροπάθεια. Οποιαδήποτε μεθοδολογία και αν χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση και στην τεκμηρίωση των νευροπαθητικών σημείων, πρέπει η νευρολογική εξέταση των κάτω άκρων να μην παραμελείται στην κλινική διάγνωση της νευροπάθειας.

Δύο συνήθως χρησιμοποιούμενες δοκιμές για τη διάγνωση είναι η απουσία περιφερικών σφυγμών και η παρουσία διαλείπουσας χωλότητας. Μια ακριβέστερη εκτίμηση της επικράτησης της αγγειοπάθειας στο σακχαρώδη διαβήτη είναι ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI). Το ABI μπορεί επίσης να είναι ψευδώς αρνητικό στους συμπτωματικούς ασθενείς με τις μέτριες αρτηριακές στενώσεις.

Ηλεκτροφυσιολογία.

Όλες οι ηλεκτροφυσιολογικές διαδικασίες νεύρων (π.χ., NCV, F-κύματα, αισθητήρια, ή και κινητικά νεύρα) έχουν προκύψει να είναι σημαντική μέθοδος

προσδιορισμού αρχής και προόδου της διαβητικής νευροπάθειας (Bril V, 2003). Μια κατάλληλη σειρά εξετάσεων υποστηρίζει τη μέτρηση της ταχύτητας αγωγής (αισθητικών και κινητικών ερεθισμάτων), το εύρος διάδοσης του νευρικού σήματος, την πυκνότητα, τον συγχρονισμό των μυϊκών ινών που ενεργοποιούνται από τη μέγιστη νευρική διέγερση και την ακεραιότητα της νευρομυϊκής μετάδοσης (Arezzo JC & Zotova E, 2002) (Hohman TC και συν,2000). Η συμμετρία των ηλεκτροφυσιολογικών μέτρων, η φύση και το μέγεθος των ελλειμμάτων, μπορούν να βοηθήσουν στην προσδιορισμό επιπρόσθετων αιτιών για τα νευρολογικά ελλείμματα. Το αρχικό δομικό έλλειμμα αρμόδιο για την επιβράδυνση NCV σε DPN είναι πιθανώς ένα μειωμένο "μήκος" των μεγάλης διαμέτρου νευραξόνων (δηλ., αρχικά στάδια περιφερικής αξονοπάθειας). Το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα των αλλαγών στις αξονικές διαμέτρους συνεχίζει να είναι παρόν στη χρόνια διαβητική νευροπάθεια (DPN), αλλά επιπλέον, υπάρχει ο εκφυλισμός του Wallerian. Στα προηγούμενα 5 έτη, έχουν υπάρξει περισσότερα από 100 δημοσιευμένα άρθρα συζητώντας τη σύνδεση μεταξύ NCV και DPN, και αυτό στηρίζεται στις δεκαετίες προηγούμενης έρευνας.

- NCV παρέχει έναν ευαίσθητο αλλά μη συγκεκριμένο δείκτη στην αρχή της DPN και μπορεί να είναι χρήσιμο στην ανίχνευση των κλινικών ελλειμμάτων.
- NCV μπορεί να επισημάνει την πρόοδο της DPN και μπορεί να παρέχει ένα πολύτιμο μέτρο της δριμύτητας DPN και "της ποιότητας της ζωής σχετικής με τη συμμετοχή των περιφερικών νεύρων" (Padua L και συν,2002).
- Οι αλλαγές σε NCV συσχετίζονται με τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα (Tkac I & Bril V , 1998)

Πρόληψη περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι σημαντική πάθηση για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης λόγω της υψηλής επικράτησης, της νοσηρότητάς του, της πολυπλοκότητας και του κόστους του. Οι επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να μειωθούν με αποτελεσματικές θεραπείες που στοχεύουν στη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα και της αρτηριακής πίεσης, στην προληπτική διάγνωση διαταραχών των λιπιδίων, και στην έγκαιρη θεραπεία εντούτοις, αυτές οι θεραπείες δεν εφαρμόζονται επαρκώς. Κατά συνέπεια, υπάρχει ανάγκη να γίνουν κατανοητοί καλύτερα οι παράγοντες που έχουν επιπτώσεις στην ποιότητα και στις εκβάσεις της φροντίδας στα διαφορετικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Η βέλτιστη

διατροφή μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παραδοσιακά, μια χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφή έχει συστηθεί, αλλά αυτό που αποκαλύπτεται από τις μελέτες ότι μια διατροφή "μεσογειακός τύπου", με λαχανικά, σιτηρά μπορεί να αποτρέψει τα καρδιαγγειακά γεγονότα (Trichoroulou A και συν, 2001). Η πρόσφατη έμφαση στους υδατάνθρακες με έναν χαμηλό δείκτη γλυκόζης αίματος δεν έχει εξεταστεί σε προοπτικές μελέτες, αλλά η μείωση των επιπέδων (γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης) (HbA_{1c}) έχει επιτευχθεί. Στην πράξη, οι αλλαγές του τρόπου ζωής είναι δύσκολο να επιτευχθούν. Μια μελέτη (Gaede P και συν, 2003) δεν βρήκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ καπνίσματος, άσκησης ή δείκτη μάζας σώματος (BMI) μεταξύ μιας ομάδας που έλαβε την εντατική ενημέρωση για τα οφέλη της άσκησης και διακοπής καπνίσματος και μιας ομάδας ελέγχου.

Ο έλεγχος (screening) πρέπει να προσφερθεί στους ανθρώπους με οποιοδήποτε παράγοντα από (Australian Government Department of Health and Ageing, 2002)

- ηλικία > 55 ετών
- γνωστή IGT ή IFG
- ισχαιμική καρδιαγγειακή πάθηση
- διαβήτη κύησης
- πολυκυστικό σύνδρομο ωοθηκών που συνδυάζεται με την παχυσαρκία.

Ο έλεγχος πρέπει επίσης να προσφερθεί στους ανθρώπους ηλικίας 45-54 έτη με ένα ή περισσότερα από τα εξής:

- παχυσαρκία (body mass index; 30 kg/m²)
- τουλάχιστον ένας συγγενής πρώτου-βαθμού με διαβήτη τύπου 2 ή υπέρταση.

Εκτός από τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}), απαιτείται συχνά αυτοέλεγχος για προσδιορισμό στις διακυμάνσεις της γλυκόζης στο αίμα (Oyibo SO και συν, 2002). Η καλή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα βελτιώνει συχνά τα συμπτώματα και μπορεί να αποτρέψει την περαιτέρω νευρική βλάβη. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι απότομες μεταβολές των επιπέδων σε γλυκόζη μπορούν να προκαλέσουν οξεία διαβητική νευροπάθεια. Παρά αυτό το φαινόμενο, η ρύθμιση της γλυκόζης είναι κυρίαρχο σημείο στην πρόληψη της νευροπάθειας και τη θεραπεία. Εάν η ρύθμισή της δεν είναι βέλτιστη, απαιτείται μια συνεργασία μεταξύ ασθενή, συμβούλου υγείας και ενδοκρινολόγου για να επιτύχουν τη βελτίωση. Η καλή

ρύθμισή της είναι η αποτελεσματικότερη διαθέσιμη τροποποιημένη θεραπεία για την ασθένεια. Ο τρόπος ζωής (lifestyle) μπορεί επίσης να μειώσει άλλους παράγοντες κινδύνου για το καρδιαγγειακό. Η τροποποίηση της διατροφής και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν εντυπωσιακά την επίπτωση του τύπου 2 σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η μείωση πρόσληψης άλατος, η απώλεια βάρους και η τακτική άσκηση μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Η κανονική άσκηση ελαττώνει επίσης τα επίπεδα χοληστερόλης, και μπορεί να είναι αποτελεσματικότερη από μια διατροφή χαμηλής-χοληστερόλης.

Η σωστή ενημέρωση του ασθενή και κατά επέκταση η πρόληψη είναι πρωτίστης σημασίας. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τη διαβητική νευροπάθεια, συμπεριλαμβανομένου 1) του κινδύνου για την ανάπτυξη των νευροπαθειών, 2) των σημείων και συμπτωμάτων της, 3) της πιθανής σχέσης μεταξύ της ελλιπούς ρύθμισης γλυκόζης και της διαβητικής νευροπάθειας, 4) την έλλειψη θεραπείας για το νευροπαθητικό πόνο, και 5) της διαθεσιμότητας για θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου.

Η υγεία των ποδιών είναι ένα σημαντικό ζήτημα στους ηλικιωμένους. Τα ακατάλληλα υποδήματα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης τυλών και σχηματισμού ελκών, καθώς επίσης και τον κίνδυνο πτώσεων. Κύριος στόχος είναι να προστατευθεί το νευροισχαιμικό πόδι από την πίεση και τα τραύματα. Τα έλκη μπορούν να αποτραπούν εάν ο ασθενής φορά κατάλληλα υποδήματα, ώστε να εφαρμόζουν καλά στο πόδι του, δηλαδή ένα παπούτσι που είναι αρκετά μακρύ, ευρύ και βαθύ και στερεώνεται με ένα κορδόνι ή ένα λουρί ψηλά στο πόδι, δίνει με αυτό τον τρόπο περιθώρια να θεραπευτούν υπάρχοντα έλκη του ποδιού και παράλληλα το προστατεύει. Επίσης, μπορεί να είναι απαραίτητο να παρασχεθούν ειδικά υποδήματα, όπως σανδάλια ή κάποια στηρίγματα. Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι η ιατρική περίθαλψη της λοίμωξης με τα αντιβιοτικά ανεπαρκή να επιλύσει την πλειονότητα των διαβητικών επιμολύνσεων. Η διάνοιξη και η παροχέτευση είναι οι βασικές αρχές θεραπείας για σχεδόν όλες τις επιμολύνσεις του διαβητικού ποδιού. Μετεγχειρητικά μπορεί να υπάρξει ιδιαίτερο έλλειμμα ιστού ή έκθεση οστού ή τένοντα. Η ξηρή γάγγραινα είναι δευτεροπαθής σε μια αυστηρή μείωση της αρτηριακής ροής και εμφανίζεται στη χρόνια ισχαιμία. Σε μια μελέτη ερευνήθηκε το ποσοστό των ηλικιωμένων ανθρώπων που φορά τα μη ακριβούς μεγέθους παπούτσια και η παρουσία επιπλοκών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που παρευρίσκονταν σε διαβητική κλινική φορούσαν ακατάλληλα υποδήματα, παρά το γεγονός ότι τους ήταν

γνωστό ότι είναι ο πιο κοινός παράγοντας (μέχρι και 20%) για το έλκος των ποδιών στους διαβητικούς ασθενείς (MacFarlane RM & Jeffcoate WJ, 1997).

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών ανακουφίζει τον πόνο που συνδέεται με τις διαβητικές νευροπάθειες ακόμα και αν δεν υπάρχει κατάθλιψη. Το φάρμακο που λαμβάνεται μόνο όταν ο πόνος γίνεται δριμύς δεν είναι τόσο αποτελεσματικό όσο η τακτική λήψη του φαρμάκου. Η ενθάρρυνση των ασθενών για να κρατήσουν ημερολόγια που χρησιμοποιούν μια οπτική αναλογική κλίμακα πόνου βοηθά τις κλινικές αποφάσεις. Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς δεν θα επιτύχουν την πλήρη ανακούφιση με έναν ενιαίο τύπο θεραπείας, οι επιλογές θεραπευτικής προσέγγισης πρέπει να συζητηθούν, βάσει των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων για την καθεμία. Επίσης, οι ασθενείς για κάθε τύπο θεραπείας, πρέπει να γνωρίζουν τις πιθανές παρενέργειές της.

Φροντίδα διαβητικού ποδιού

Η διαβητική νευροπάθεια των κάτω άκρων αποτελεί την κυριότερη αιτία (άλλη αιτία είναι η περιφερική αγγειοπάθεια) στο έδαφος των οποίων αναπτύσσονται διάφορες παθολογικές καταστάσεις: υπερκερατώσεις (κάλτοι), εξελκώσεις (πληγές), λοιμώξεις (μαλακών μορίων και οστών), νεκρώσεις και γάγγραινα (των δακτύλων). Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ύστερα από 10-15 έτη αναπτύσσουν συχνά περιφερική νευροπάθεια στα κάτω άκρα. Λόγω της περιφερικής νευροπάθειας περιορίζεται σημαντικά η αίσθηση του πόνου και συνεπώς μικροί επαναλαμβανόμενοι μικροτραυματισμοί (συχνά από παπούτσια) δεν γίνονται αντιληπτοί από τον ασθενή, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη εξελκώσεων, οι οποίες αποτελούν πύλη εισόδου μικροβίων και προκαλούν λοιμώξεις, οι οποίες εάν δεν αντιμετωπισθούν εγκαίρως, μπορεί να επεκταθούν στα οστά (οστεομυελίτιδα) ή να εξελιχθούν σε γάγγραινα.

Βασικό ρόλο παίζουν η άμεση αντιμετώπιση με τακτικό καθαρισμό της εξέλκωσης και η χορήγηση ενδεχομένως αντιβιοτικών καθώς και η ιατρική παρακολούθηση. Ο διαβητικός πρέπει να φροντίζει τα πόδια του καθημερινά, με ολιγόλεπτη πλύση με χλιαρό νερό και σαπούνι και προσεκτικό σκούπισμά τους, να εξετάζεται για την περιποίηση της ονυχογρύπωσης και των τυλών (κάλων), να φορά ειδικά υποδήματα και ένθετα πέλματα, να αποφεύγει να περπατά χωρίς υποδήματα

και να προστατεύει τη ξηρή επιδερμίδα με κρέμα με ουδέτερο pH, με μόνη εξαίρεση τα μεσοδακτύλια διαστήματα.

Η σημασία της διαβητικής νευροπάθειας στην αιτιοπαθογένεια έλκους των ποδιών έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες μελέτες. Σε μια μελέτη, ο Valk GD και συν, 2002 αναφέρει ότι η πιο κοινή αιτία στο διαβητικό έλκος ποδιών περιλάμβανε το συνδυασμό νευροπάθειας, τραύματος και παραμόρφωσης ποδιών. Αν και γενικά παρόλο που θεωρείται ότι η εκπαίδευση και η προληπτική φροντίδα των ποδιών μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο έλκους στα υψηλού κινδύνου άτομα, δεν είναι αποδεδειγμένο. Ένα δευτερογενές σύμπτωμα της διαβητικής νευροπάθειας αναγνωρίζεται η Charcot's disease, που είναι μια σπάνια και βλαβερή κατάσταση που έχει επιπτώσεις στα οστά και στις αρθρώσεις του ποδιού. Αν και η γενική επίπτωση στο διαβητικό πληθυσμό είναι χαμηλή, μια μελέτη ενός τυχαία επιλεγμένου νευροπαθητικού πληθυσμού έδειξε Charcot neuroarthropathy σε ποσοστό 16% των ασθενών, προτείνοντας έναν βασικό ρόλο της νευροπάθειας στην παθογένεια αυτού του συνδρόμου (Sanders LJ & Frykberg RG, 2001).

Η περιορισμένη τήρηση των βασικών κανόνων υγείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, έχει συνδεθεί με τις χειρότερες εκβάσεις της νόσου. Επειδή ο σακχαρώδης διαβήτης απαιτεί εκτενή φροντίδα από τον ίδιο τον ασθενή, η συμπεριφορά του μπορεί να είναι σημαντική στην έκβαση της νόσου. Επιπλέον, οι μελέτες δεν έχουν αξιολογήσει εάν η εκπαίδευση του διαβητικού, που συστήνεται ευρέως, είναι αποτελεσματική στη βελτίωση του τρόπου ζωής στους ασθενείς αυτούς (Schillinger D και συν, 2002). Η χαμηλότερη ανταπόκριση συνδέθηκε με την ύπαρξη χαμηλότερου ετήσιου εισοδήματος, κατώτερης εκπαίδευσης και μεγαλύτερης ηλικίας. Δεν υπήρξε καμία διαφορά στη χρονική διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη ή στο επίπεδο κοινωνικής υποστήριξης από την οικογένεια ή τους φίλους. Τα συμπεράσματα είναι ενθαρρυντικά για μια επέκταση των εκπαιδευτικών προγραμμάτων για τους ασθενείς με χαμηλή βασική εκπαίδευση.

Νευροπαθητικός πόνος και διαβητική νευροπάθεια

Το ανθρώπινο νευρικό σύστημα είναι ένα απίστευτα σύνθετο δίκτυο συνάψεων που μας επιτρέπει να αλληλεπιδρούμε επιτυχώς με το περιβάλλον μας. Ο πόνος είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης της αίσθησης, του συναισθήματος και της συμπεριφοράς που ξεκινά από το νευρικό σύστημα και περιλαμβάνει περίπλοκα

χημικά και ηλεκτρικά «σήματα». Γενικά, οι ασθενείς παραπονιούνται για αισθητική διαταραχή, κινητική αδυναμία, ή και τα δύο. Ο περιφερικός νευρικός πόνος είναι συχνά πιο αντιληπτός τη νύχτα, χαρακτηριστικά συμπτώματα της αισθητικής διαταραχής είναι μια αλλαγή από τα "αρνητικά" αισθητικά συμπτώματα (π.χ., αιμοδίες, υπαισθησία) στα "θετικά" (π.χ., τσούξιμο, καυστικό, διαξιφιστικό ή και διαπεραστικό άλγος). Τα αισθητικά συμπτώματα μπορούν να είναι ήπια και είναι όχι πάντα παρόντα κατά τη διάρκεια των φυσικών εξετάσεων. Η δυσαισθησία αναφέρεται στις δυσάρεστες αισθήσεις που γίνονται αντιληπτές ως απάντηση σε κανονικά μη βλαπτικά ερεθίσματα. Εναλλακτικά, η παραισθησία είναι μια δυσάρεστη αίσθηση που γίνεται αντιληπτή παρά την απουσία εξωτερικών ερεθισμάτων. Τέλος, όταν γίνονται αντιληπτά τα κανονικά ερεθίσματα ως επίπονα, η αλλοδυνία είναι ο χρησιμοποιούμενος όρος (Mendell JR και συν, 2003). Περιστασιακά, τα αισθητικά συμπτώματα μπορούν να αρχίσουν στα περιφερικά τμήματα των άνω άκρων (δάχτυλα). Αυτή η κοινή ανατομική κατανομή των συμπτωμάτων αναφέρεται ως «δίκην κάλτσας –γαντιού» και είναι ουσιαστικά παθογνωμικό σημείο για μια περιφερική νευροπάθεια. Οι ασθενείς μπορούν επίσης να παρουσιάσουν και δυσκολίες με την ισορροπία και το συντονισμό που μπορούν να είναι δευτεροπαθείς στην απώλεια μιας περιφερικής αίσθησης.

Ο χρόνιος πόνος αναγνωρίστηκε διεθνώς ως σύνδρομο ή ασθένεια το 1973 από την Παγκόσμια Εταιρεία Μελέτης του Πόνου. Στην συστηματική αξιολόγηση των ασθενών με χρόνια σύνδρομο πόνου, αναδείχθηκε μια συσχέτιση του πόνου με την κατάθλιψη, την αγωνία, το θυμό, τα μη φυσιολογικά προσωπικά χαρακτηριστικά και μια σειρά από ψυχοκοινωνικές και κοινωνικοοικονομικές επιρροές. Η κατάθλιψη χειροτερεύει την επίδραση του πόνου στην κοινωνική και επαγγελματική δραστηριότητα του ασθενή. Οι ασθενείς με κατάθλιψη είναι πιο ανενεργοί από ότι οι υγιείς. Το ποσοστό της κατάθλιψης σε συνδυασμό με τον πόνο επηρεάζουν την φυσική εξέλιξη της νόσου και είναι υπεύθυνα για την φυσική αδράνεια και την μειωμένη απάντηση του ασθενή στη θεραπεία κατά του πόνου από τη μια πλευρά και από την άλλη αυξάνουν τη χρήση παροχών υγείας από τον ασθενή. Μια εξήγηση για την αύξηση της κατάθλιψης σε ασθενείς με χρόνια πόνο μπορεί να έγκειται στις βιοχημικές αλλαγές που προκαλούνται και από τις δύο διαταραχές. Τα παραπάνω εσωκλείουν την ανάμειξη των συστημάτων της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, της υπερκορτιζολαιμίας και μιας μη φυσιολογικής καταστολής της παραγωγής κορτιζόλης σε απάντηση χορήγησης δεξαμεθαζόνης.

Η νευροπάθεια είναι η μέγιστη πηγή νοσηρότητας που συνδέεται με το σακχαρώδη διαβήτη και έχει επιπτώσεις σε ασθενείς πάνω από 50%, παρόλο που ο πόνος ως σύμπτωμα της νευροπάθειας μπορεί να υπάρχει μόλις στο ένα τρίτον όλων διαβητικών ασθενών. Ο νευροπαθητικός πόνος είναι δύσκολο να διαχειριστεί, και οι διαθέσιμες επιλογές θεραπείας παρέχουν σπάνια συνολική ανακούφιση. Η έλλειψη οριστικής επιτυχίας στη θεραπεία συσχετίζεται με την πολυεστιακή και ανεπαρκώς κατανοητή παθογένεση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας (PDN). Η ζημία του περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος λόγω της υπεργλυκαιμίας είναι πιθανή. Η νόσος έχει επιπτώσεις στη ζωή όλων των ασθενών συμπεριλαμβανομένου του ύπνου, της διάθεσης, της κινητικότητας, της δυνατότητας να εργαστούν, των διαπροσωπικών σχέσεων, της αυτοεκτίμησης και της ανεξαρτησίας (Vileikyte L και συν, 2003). Οι πρόσφατες πρόοδοι στην αξιολόγηση του νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών που διακρίνουν μεταξύ του νευροπαθητικού και μη νευροπαθητικού πόνου. Ελλείψει θεραπείας, η έρευνα αποδεικνύει ότι η νευρική βλάβη μπορεί να επιδεινωθεί, ενώ ο πόνος ελαττώνεται. Ψυχολογικοί- γνωστικοί παράγοντες όπως η απόσπαση της προσοχής, η χαλάρωση, η μουσικοθεραπεία, η φαντασίωση, η προηγούμενη εμπειρία πόνου καθώς επίσης και η οικογένεια και οι πολιτισμικές επιρροές διαμορφώνουν τον τρόπο που ο πόνος βιώνεται (Frischenschlager O & Pucher I., 2002).

Οι κοινές περιγραφές πόνου και άλλα συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας παρατίθενται μέσα στον **πίνακα 8**. Ο Backonja και ο Krause (Backonja MM & Krause SJ, 2003) έχουν προσδιορίσει το μούδιασμα, το τσίμπημα και τον αυξανόμενο πόνο λόγω αφής ως σημαντικούς δείκτες νευροπαθητικού πόνου. Η ένταση, η ποιότητα, η διάρκεια του πόνου (π.χ., νυκτερινός), πόνος από ερέθισμα ή μη πρέπει να αξιολογηθούν (Dworkin RH, 2002). Η έρευνα έχει αποτύχει να δείξει μια οριστική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού και της χρονιότητας του πόνου και της απώλειας νευρικής αγωγής. Εντούτοις, γενικά θεωρείται ότι όταν υποχωρεί ο χρόνιος πόνος ή άρετε είναι αποτέλεσμα επιδείνωσης της παθολογίας. Η έρευνα δείχνει ότι η νευρική δυσλειτουργία συνεχίζει να επιδεινώνεται, ενώ ο πόνος της νευροπάθειας παραμένει ο ίδιος ή και μπορεί να βελτιωθεί κατά τη διάρκεια του χρόνου (Boulton AJM, 2003). Οι μηχανισμοί που κρύβονται κάτω από την αλλαγή στην ένταση του πόνου δεν είναι γνωστοί. Τα διαθέσιμα στοιχεία προτείνουν ότι δεν είναι ασυνήθιστο τα συμπτώματα που αναφέρονται από τους ασθενείς να μην συσχετίζονται με τα συμπεράσματα της αξιολόγησης. Κατά συνέπεια, η διαβητική νευροπάθεια συχνά

συγγέεται και από τους ασθενείς και από τους νοσοκομειακούς γιατρούς. Τα αναφερόμενα συμπτώματα και τα κλινικά συμπεράσματα της εξέτασης πρέπει να χρησιμοποιηθούν για παρακολούθηση της θεραπείας (Perkins BA & Bril V, 2002)

Θεραπεία περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας

Φαρμακευτική θεραπεία

Η βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης αξιολογείται με την HbA1c καθώς επίσης και με ρύθμιση της γλυκόζης αίματος. Γενικά γίνεται αποδεκτό ότι η εντατική θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη που στοχεύει στα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα πρέπει να είναι το πρώτο βήμα στη θεραπεία οποιασδήποτε μορφής DPN.

Τα αντιδιαβητικά δισκία δεν περιέχουν ινσουλίνη, η οποία ως πρωτεΐνη δεν μπορεί να χορηγηθεί θεραπευτικά από το στόμα, αφού διασπάται στο πεπτικό σύστημα, αλλά δρουν ευνοϊκά στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με άλλους τρόπους. Διακρίνονται τρεις κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων: 1) Οι σουλφονουλουρίες (γλυβενκλαμίδη, γλυκλαζίδη κ.ά.) διεγείρουν τα β κύτταρα του παγκρέατος, ώστε να παράγουν περισσότερη ινσουλίνη. Κύρια παρενέργειά τους είναι η πρόκληση υπογλυκαιμίας, αν η χορηγούμενη δόση είναι μεγαλύτερη από τις ανάγκες του ασθενή. 2) Τα διγουανίδια (φαινορμίνη, μετφορμίνη) δρουν κυρίως μειώνοντας την αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη και στη μείωση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, χρήσιμα ιδιαίτερα σε παχύσαρκους ασθενείς. 3) Οι αναστολείς της α- γλυκοσιδάσης (ακαρβόζη, γλιταμίνες) καθυστερούν τη διάσπαση και μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και επομένως την απορρόφηση των πολυσακχαριτών από το έντερο.

Η χορήγηση ινσουλίνης αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία σε όλες τις περιπτώσεις τύπου 1, καθώς και σε σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ στον τύπου 2 χρησιμοποιείται εφόσον υπάρχει αποτυχία της θεραπείας με δισκία ή υπάρχουν έκτακτες καταστάσεις (π.χ. εγχείρηση). Η ινσουλίνη ως θεραπευτικό μέσο χρησιμοποιείται από το 1921. Ανάλογα με το χρόνο έναρξης και διάρκειας της δράσης τους, οι ινσουλίνες διακρίνονται σε ινσουλίνες ταχείας δράσης, ενδιάμεσης και βραδείας δράσης. Στόχοι της ινσουλινοθεραπείας είναι η αποκατάσταση των φυσιολογικών αυξομειώσεων της γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια του 24ώρου, η ικανοποιητική ρύθμιση χωρίς υπογλυκαιμίες και βεβαίως

η καλή ποιότητα καθημερινής ζωής. Οι προσπάθειες των ερευνητών να παρασκευάσουν ινσουλίνες που να μην εμφανίζουν τα μειονεκτήματα των ανθρώπινων ινσουλινών ταχείας, ενδιάμεσης ή βραδείας δράσης οδήγησαν στην ανακάλυψη των λεγόμενων «αναλόγων» ινσουλίνης. Καλύτερη προσέγγιση της φυσιολογικής έκκρισης ινσουλίνης επιτυγχάνεται με τις αντλίες συνεχούς έγχυσης. Η αντλία προγραμματίζεται για να χορηγεί σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου συνεχώς ελάχιστες ποσότητες ινσουλίνης, εξασφαλίζοντας έτσι μια σταθερή και απολύτως προσαρμοσμένη στις ανάγκες του διαβητικού ινσουλινική δράση.

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες να βελτιωθούν οι τρόποι χορήγησης της ινσουλίνης. Οι αντλίες υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης συνδέονται σταθερά με το υποδόριο λίπος στην κοιλιά και παρέχουν ινσουλίνη όποτε το επιθυμεί ο ασθενής. Χορήγηση ινσουλίνης χωρίς ένεση (ρινική, πνευμονική) έχει επιχειρηθεί, αλλά ο βαθμός απορρόφησής της με αυτές τις μεθόδους δεν είναι σταθερός. Το τεχνητό πάγκρεας είναι ένα όργανο που μετρά συνεχώς τη γλυκόζη του αίματος και ανάλογα χορηγεί ινσουλίνη, αλλά δυστυχώς δεν έχει ακόμα σμικρυνθεί αρκετά, ώστε να μπορεί να το φέρει μαζί του ο ασθενής στις καθημερινές του δραστηριότητες. Η μεταμόσχευση παγκρέατος εφαρμόζεται εδώ και αρκετά χρόνια με πτωχά αποτελέσματα. Τέλος η εισαγωγή στο σώμα β-κυττάρων κατάλληλα εγκυστεμένων, ώστε να μην επηρεάζονται από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του δέκτη, αποτελεί μια υποσχόμενη υπό δοκιμή θεραπευτική μέθοδο.

Για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης υπάρχουν πολλά φάρμακα τα οποία, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό, οδηγούν σε καλά αποτελέσματα. Επιπλέον, πιθανή νέα θεραπεία αξιολογείται, όπως είναι οι ανασταλτικοί παράγοντες της αναγωγάσης της αλδόζης (Biril V, 2000). Η ρύθμιση της υπέρτασης μειώνει την ανάπτυξη και την πρόοδο των μικροαγγειακών επιπλοκών στο σακχαρώδη διαβήτη. Το μεγαλύτερο μέρος των αποδεικτικών στοιχείων προέρχεται από τις μελέτες των ανασταλτικών παραγόντων του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτενσίνης στη διαβητική νεφροπάθεια. Τα φάρμακα που εμποδίζουν αυτό το σύστημα, όπως οι ανασταλτικοί παράγοντες του ACE και οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II, έχουν γενικά ένα μεγαλύτερο όφελος από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Aldose reductase inhibitors (ARIs): Τα ARIs αναστέλλουν την αυξανόμενη δραστηριότητα αναγωγάσης της αλδόζης, που μετατρέπει τη γλυκόζη σε σορβιτόλη. Οι πρώτες δοκιμές ARIs στη διαβητική νεφροπάθεια δημοσιεύθηκαν πριν 20 έτη. Μελέτες με το αντιοξειδωτικό α-LA δείχνουν πιθανή αποτελεσματικότητα η οποία

μπορεί να είναι ευεργετική και για τα νευροπαθητικά συμπτώματα και για την τροποποίηση της φυσικής ιστορίας DPN (Ameton AS και συν, 2003).

Το α -LA (GLA) είναι ένα έλαιο πριμούλης και μπορεί να αποτρέψει τις παρούσες διαταραχές στο σακχαρώδη διαβήτη και στον ουσιαστικό μεταβολισμό των λιπαρών οξέων (Horrobin DF, 1997). Είναι πλούσιο σε γ - λινολενικό οξύ (GLA), το οποίο είναι ουσιαστικό για υγιή νευρικό ιστό και μυελίνη. Υπάρχουν στοιχεία που προτείνουν ότι το οξειδωτικό stress, λόγω ελεύθερων ριζών οξυγόνου εμπλέκεται στην παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας με την πρόκληση των νευροαγγειακών ατελειών που οδηγούν σε ενδονευρική υποξία και σε νευρική δυσλειτουργία (Cameron NE και συν, 2001), (Du X και συν, 2003), (Obrosova IG και συν, 2004). Το α - λιποϊδικό οξύ είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αποτρέψει ή να βελτιώσει την πειραματική διαβητική νευροπάθεια (Ziegler D και συν, 2002), παρέχοντας κατά συνέπεια πιθανή χρήση στους διαβητικούς ασθενείς, και εγκρίνεται για τη θεραπεία της PDN στη Γερμανία για πάνω από 20 έτη. Μια μεγάλη μελέτη πολλαπλών κέντρων πραγματοποιείται στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη για να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της μακροπρόθεσμης θεραπείας με α - λιποϊδικό οξύ πάνω από 4 έτη στην πρόοδο της διαβητικής πολυνευροπάθειας (μελέτη NATHAN 1). Διάφορες διπλά τυφλές μελέτες έχουν δείξει τη βελτιωμένη νευρική λειτουργία μετά χρήση τουλάχιστον 600 mg ανά ημέρα α -λιποϊδικό οξύ. Οι βελτιώσεις στα συμπτώματα της PDN αναφέρθηκαν επίσης στη μελέτη του Σύνδευ (Ameton AS και συν, 2003).

Αντιαιμοπεταλική θεραπεία

Σε μια μετανάλυση 145 τυχαιοποιημένων μελετών ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης θεραπείας με τους αντιαιμοπεταλικούς παράγοντες (στις περισσότερες περιπτώσεις, ασπιρίνη) τα αποτελέσματά τους δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Κατά συνέπεια, η χρήση της ασπιρίνης για να αποτρέψει τα καρδιαγγειακά συμπτώματα και το θάνατο σε ασθενείς με αγγειοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη δε θεωρείται σημαντική, εντούτοις συστήνεται η θεραπεία ασπιρινών για τους διαβητικούς (American Diabetes Association, 2003). Επίσης, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι 75mg της κλοπιδογρέλης ανά ημέρα συνδέθηκαν με μια σχετική μείωση κινδύνου 8,7% έναντι των οφελών 325mg της ασπιρίνης την ημέρα (MI, ισχαιμικό επεισόδιο, και αγγειακός θάνατος). Σε μια

ανάλυση περισσότερων από 6.000 ασθενών με αγγειοπάθεια, η κλοπιδογρέλη συνδέθηκε με μια μείωση του κινδύνου 24% έναντι της ασπιρίνης.

Αγγειοδιαστολείς (Vasodilators)

Οι μικροαγγειακές αλλαγές των αγγείων και η μειωμένη επινεύρια ροή αίματος με συνέπεια την υποξεία είναι πιθανά σημαντικοί παράγοντες στην παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας. Κατά συνέπεια, υπάρχουν σταθερές θεωρητικές βάσεις για να υποστηρίξουν τη θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα. Σε μια μελέτη 41 ασθενείς με ήπια νευροπάθεια, με διάφορους δείκτες NCV, αλλά με μη νευροπαθητικά συμπτώματα και ελλείμματα, σημείωσαν βελτίωση μετά από ένα έτος θεραπείας με τον αναστολέα του ACE, trandolapril. Η χορήγηση με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα ηλεκτροφυσιολογικά μέτρα της λειτουργίας νεύρων στην ήπια νευροπάθεια (Brownlee M, 2001) .

Αυξητικός Παράγοντας Νεύρων (Neutrophins).

Ως αποτέλεσμα των αντιφατικών αποτελεσμάτων από τις κλινικές δοκιμές, η κλινική χρήση NGF σταμάτησε (Apfel SC, 2002). Το NGF μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση, τη διαφοροποίηση και τη συντήρηση μικρών αισθητικών και συμπαθητικών νευρώνων στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Μια μελέτη με ανασυνδυασμένο ανθρώπινο NGF (rhNGF) σε 250 ασθενείς με συμπτωματική διαβητική νευροπάθεια παρουσίασε μια βελτίωση των αισθητικών συμπτωμάτων της νευρολογικής εξέτασης (ανίχνευση ψύξης και θερμότητα ως κατώτατο όριο πόνου), αλλά καμία επίδραση στα νευροπαθητικά συμπτώματα. Αντίθετα, μια επόμενη μελέτη διάρκειας 12 μηνών απέτυχε να δείξει μια ευνοϊκή επίδραση rhNGF στις υποκειμενικές ή αντικειμενικές μεταβλητές της διαβητικής νευροπάθειας (Apfel SC και συν, 2000).

Ανασταλτικός παράγοντας SS PKC (ruboxistaurin)

Η αυξημένη δραστηριότητα PKC, δηλ. η δραστηριότητα μιας οικογένειας κινασών, σερίνης-θρεονίνης, που ρυθμίζουν τις διάφορες αγγειακές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της συσταλτικότητας, έχει θεωρηθεί συνυπεύθυνη στην παθογένεση των διαβητικών επιπλοκών συμπεριλαμβανομένης της νευροπάθειας. Σε μια μελέτη, δόσεις του ruboxistaurin 32 ή 64 mg ανά ημέρα βελτίωσε τα

νευροπαθητικά συμπτώματα και τα ελλείμματα (Bastyr EJ και συν, 2003). Οι μελέτες της αμινογουανιδίνης που εμποδίζει το σχηματισμό AGEs, έχουν εστιαστεί κυρίως στη νεφροπάθεια (Hotta N και συν, 2001). Η υπεργλυκαιμία αυξάνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα DAG, το οποίο ενεργοποιεί το σχηματισμό PKC, που οδηγεί στις πολλαπλές παθογενετικές συνέπειες συμπεριλαμβανομένης της μεταβολής έκφρασης ενδοθηλιακής σύνθεσης νιτρικών οξειδίων και VEGF. Τα προκαταρκτικά στοιχεία προτείνουν ότι η χορήγηση ενός αναστολέα της PKC-β μπορεί να βελτιώσει τα μέτρα της λειτουργίας νεύρων στη διαβητική νευροπάθεια (Vinik A και συν, 2002).

Πεπτίδιο- C

Οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το πεπτίδιο-c δεσμεύεται συγκεκριμένα σε περιοχές στη μεμβράνη των κυττάρων και αυξάνει τη μικροκυκλοφορία στον τύπο 1 διαβήτη ενδεχομένως μέσω μιας αύξησης και στην παραγωγή οξειδίων του αζώτου. Σε μια μελέτη οι δοκιμαστικές, ισχιακές αισθητικές NCV και η αντίληψη δόνησης βελτιώθηκαν από την υποδόρια χορήγηση πεπτιδίων- c , ενώ καμία σημαντική επίδραση δεν ήταν ανιχνεύσιμη για την αντίληψη κρύου ή θερμότητας (Ekberg K και συν, 2003).

Αντικαταθλιπτικά

Τα αντικαταθλιπτικά έχουν γρήγορη δράση στην ανακούφιση του πόνου και μαζί με το γεγονός ότι φαίνονται να είναι εξίσου αποτελεσματικά στη μείωση του πόνου και στους ασθενείς με καταθλιπτικές διαθέσεις, έχουν καλύτερα αποτελέσματα. Αν και αυτά τα φάρμακα παραμένουν ως τη θεραπεία πρώτης-γραμμής για τη συμπτωματική νευροπάθεια στα περισσότερα κέντρα, η χρήση τους είναι περιορισμένη λόγω της συχνότητας και της δριμύτητας των παρενεργειών. Περισσότερη εμπειρία έχει επιτευχθεί με την αμιτριπυλίνη και την ημιπραμίνη. Η desipramine είναι επίσης ένα χρήσιμο τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό φάρμακο που είναι καλύτερα ανεκτό από την αμιτριπυλίνη σε πολλούς ασθενείς, χρειάζεται όμως προσοχή στους διαβητικούς. Η χρησιμότητα αυτών των φαρμάκων επιβεβαιώθηκε σε μια συστηματική αναθεώρηση που εκτελέστηκε από τους McQuay H και συν (1996). Για πάνω από 30 χρόνια τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν αξιολογηθεί εκτενώς στην θεραπεία χρόνιων συνδρόμων πόνου. Διάφοροι συντάκτες θεωρούν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) φάρμακα εκλογής για το νευροπαθητικό πόνο. Εντούτοις, η χρήση τους περιορίζεται από τα σχετικά υψηλά ποσοστά δυσμενών

ενεργειών και διάφορων αντενδείξεων. Αν και η υπνηλία και ο λήθαργος είναι κοινές, οι αντιχολινεργικές παρενέργειες είναι οι πιο ενοχλητικές, ιδιαίτερα η ξηροστομία. Σε περιπτώσεις οξείας επώδυνης νευροπάθειας τα τρικυκλικά, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, όπως ηρεμιστικά, μπορεί να είναι χρήσιμα.

Πριν μερικά χρόνια, ο συνδυασμός αμιτριπυλίνης και διαδερμικής ηλεκτροθεραπείας είχε περιγραφεί σε ασθενείς στους οποίους τα τρικυκλικά ως μονοθεραπεία απέτυχε (Kumar D και συν, 1998). Μια μετανάλυση 8 τυχαιοποιημένων διπλά τυφλών κλινικών δοκιμών ($n=283$) που χρησιμοποίησαν TCAs διαπίστωσε ότι το 69% των ασθενών που έλαβαν TCAs ανέφεραν μείωση του πόνου τουλάχιστον στο 50% έναντι 39% των χρηστών του εικονικού φαρμάκου (Collins SL και συν, 2000). Επειδή οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) έχουν βρεθεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί από τα TCAs, το ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στα αντικαταθλιπτικά με τη διπλή εκλεκτική παρεμπόδιση της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης, όπως το αντικαταθλιπτικό duloxetine. Το duloxetine ήταν αποτελεσματικό στη μείωση του νευροπαθητικού πόνου στους διαβητικούς ασθενείς στις δόσεις 60 και 120mg/ανά ημέρα σε μια μελέτη 12 εβδομάδων (Detke M και συν, 2003). Οι συχνότερες παρενέργειες περιέλαβαν τη ναυτία, την υπνηλία, τον ίλιγγο και τη δυσκοιλιότητα σε ποσοστό από 10 έως 28%. Οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) έχουν λιγότερες παρενέργειες από TCAs αλλά μπορούν να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στη θεραπεία (Mendall JR & Sahenk I, 2003). Τα SSRIs εμποδίζουν την προσυναπτική επανασύνδεση της σεροτονίνης αλλά όχι της νορεπινεφρίνης. Αυτά τα φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιηθούν με προσοχή στους διαβητικούς ασθενείς, γιατί αυξάνουν τον κίνδυνο ανώτερης γαστρεντερικής αιμορραγίας και νεφροπάθειας (Rodriguez LA και συν, 1999).

Το 2004, το duloxetine έγινε το πρώτο φάρμακο που αναγνωρίστηκε από το (FDA) για τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας, το οποίο εμποδίζει και τους μεταφορείς σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Οι κοινές παρενέργειες για 60mg ή 120mg χορήγησης της δόσης ήταν η ναυτία, η κούραση, ο ίλιγος, η δυσκοιλιότητα, η ξηροστομία, η αυξημένη εφίδρωση και η μυασθένεια. Το duloxetine εμφανίζεται να είναι μια ελπιδοφόρος θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας και μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμο για ασθενείς που πάσχουν και από κατάθλιψη. Το venlafaxine (effexor) αξιολογήθηκε επίσης σε μια μικρή ανοικτή μελέτη ($n=11$) (Detke MJ και συν, 2002). Οι συμμετέχοντες έδειξαν μείωση πόνου μεταξύ 75%

100% εντός 14 ημερών της έναρξής του (37,5-75mg/d). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών πρέπει να ερμηνευθούν προσεκτικά λόγω των μικρών μεγεθών δειγμάτων και της έλλειψης τυχαίων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών.

Αντιεπιληπτικά

Σε μια ποσοτική συστηματική αναθεώρηση, οι Collins SL και οι συνεργάτες του το 2000 αναφέρουν ευνοϊκά αποτελέσματα θεραπείας της διαβητικής νευροπάθειας με αντιεπιληπτικά. Τα αντιεπιληπτικά έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου για πολλά έτη (Jensen TS, 2002). Περιορισμένα στοιχεία υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα της φαινυτοΐνης και της καρβαμαζεπίνης για τη νόσο. Η γκαμπαπεντίνη χρησιμοποιείται τώρα ευρέως για τα νευροπαθητικά συμπτώματα και σχετίζεται με το γ-αμινοβουτυρικό οξύ [GABA], ένα νευροδιαβιβαστή που διαδραματίζει ρόλο στη μετάδοση και στη διαμόρφωση του πόνου. Οι ακριβείς μηχανισμοί της δράσης αυτού του φαρμάκου στο νευροπαθητικό πόνο δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Ο ίλιγγος και η υπνηλία ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κάθε ένα σε ποσοστό 23% των ασθενών.

Σε μια μεγάλη ελεγχόμενη δοκιμή της γκαμπαπεντίνης είχε σημαντική ανακούφιση πόνου και μειωμένες διαταραχές ύπνου στη συμπτωματική νευροπάθεια, όπως αναφέρθηκε χρησιμοποιώντας δόσεις 900–3.600mg καθημερινά (Backonja M & Glanzman RL, 2003). Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση όλων των δοκιμών του φαρμάκου για το νευροπαθητικό πόνο, οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι οι δόσεις 1.800–3.600mg ανά ημέρα ήταν αποτελεσματικές. Η θεραπεία με γκαμπαπεντίνη αρχίζει από 100mg μέχρι 300mg δύο φορές καθημερινά και ιδιαίτερα στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια (Backonja MM, 2002) οι καθημερινές δόσεις πάνω από 1600mg είναι συνήθως απαραίτητες. Η γκαμπαπεντίνη συνδέθηκε με βελτιώσεις της διάθεσης σχεδόν σε όλες τις περιοχές του ερωτηματολογίου SF-36 Health Survey (Gilro I και συν, 2005).

Πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται αυτήν την περίοδο σε συνδυασμό με TCAs για την αντιμετώπιση του πόνου. Η καρβαμαζεπίνη έχει μελετηθεί αρκετά, εντούτοις, το όφελός της έχει περιοριστεί πρώτιστα στην τρίδυμη νευραλγία (Ross EL, 2000). Τα συμπεράσματα από διάφορες μελέτες που χρησιμοποιούν δόσεις γκαμπαπεντίνης που κυμαίνονται από 900 έως 3600mg/d προτείνουν ότι είναι καλύτερη από το εικονικό φάρμακο και αντίτιμη με την αμιτριπτυλίνη στη μείωση της διαβητικής νευροπάθειας και στη βελτίωση της

ποιότητας ζωής για πολλούς ασθενείς (Dallocchio C και συν, 2000) Οι παρενέργειες που αναφέρονται για τη γκαμπαπεντίνη περιλαμβάνουν την υπνηλία, τον ίλιγγο, τη σύγχυση, τον πονοκέφαλο και τις γαστρεντερικές διαταραχές. Η λαμοτριγίνη (αντιεπιληπτικό) έχει ερευνηθεί πρόσφατα για τη θεραπεία της νόσου σε μικρό όμως πληθυσμό ασθενών (n=13) που άρχισε με 25mg/d και τελείωσε με 400mg/d. Μια άλλη τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη οκτώ εβδομάδων, που πραγματοποιήθηκε σε 59 ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια (Eisenberg E και συν, 2001) κατέγραψε τη ένταση του πόνου δύο φορές καθημερινά σε μια κλίμακα 0 έως 10 με σημαντικές μειώσεις των αποτελεσμάτων έντασής του. Το pregabalin είναι το πιο πρόσφατο αντιεπιληπτικό- σπασμολυτικό φάρμακο που εγκρίνεται από το FDA για τη θεραπεία της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας. Σε μια τυχαία, ελεγχόμενη δοκιμή, 337 ασθενών με διαβητική νευροπάθεια σύγκριναν 3 διαφορετικές δόσεις του pregabalin (75 ..300 ..600mg/d) με το εικονικό φάρμακο. Για τους συμμετέχοντες που λαμβάνουν 300 και 600 mg ανά ημέρα, οι σημαντικές βελτιώσεις στον πόνο και τον ύπνο πραγματοποιήθηκαν. Ο ίλιγγος, η υπνηλία και το περιφερικό οίδημα ήταν οι κύριες παρενέργειες (Tremont-Lukats IW και συν, 2000).

Αντιαρρυθμικά.

Το mexilitine είναι κατηγορίας 1B αντιαρρυθμικό. Η αποτελεσματικότητά του στο νευροπαθητικό πόνο έχει επιβεβαιωθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και έχει αναθεωρηθεί από τους Jarvis B και Coukell AJ (1998). Η δόση που χρησιμοποιείται είναι μέχρι 450mg καθημερινά και είναι χαμηλότερη από αυτή που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών, εντούτοις, ο τακτικός έλεγχος ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ECG) είναι απαραίτητος και η μακροχρόνια χρήση του mexilitine δεν μπορεί να συστηθεί. Σε 3 τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες έναντι placebo, το mexiletine βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας. Η ανακούφιση του πόνου βελτιώνεται με αυξανόμενες δόσεις (μέχρι 675mg/d), όμως με παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (**Πίνακας 9**).

Αναλγητικά

Πολύ λίγη έρευνα υπάρχει για την αποτελεσματικότητα των αναλγητικών για τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας. Ασθενείς και επαγγελματίες υγείας αναφέρουν γενικά φτωχή αποτελεσματικότητα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs) όταν χρησιμοποιούνται για να ανακουφίσουν τη διαβητική

νευροπάθεια. Η πιθανότητα για γαστρορραγία που συνδέεται με NSAIDs πρέπει να εξεταστεί, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αν και μερικοί έχουν υποστηρίξει τη χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στη συμπτωματική νευροπάθεια, υπάρχουν λίγα στοιχεία για να υποστηριχθεί η χρήση τους. Επιπλέον, αυτά πρέπει να χρησιμοποιηθούν με προσοχή στους νευροπαθείς διαβητικούς ασθενείς, πολλοί από τους οποίους μπορούν να έχουν νεφρική εξασθένιση.

Οπιοειδή και μη οπιοειδή φάρμακα

Τα οπιοειδή φάρμακα, όπως η οξυκωδώνη μπορούν να θεωρηθούν ως πρόσθετη θεραπεία για τους ασθενείς που αποτυγχάνουν να αποκριθούν στα μη οπιοειδή φάρμακα. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της οξυκωδώνης για το νευροπαθητικό πόνο στο σακχαρώδη διαβήτη (Gimbel JS, 2003). Επίσης, άλλες δύο πρόσφατες μελέτες διάρκειας πάνω από 4 και 6 εβδομάδες έχουν δείξει σημαντική ανακούφιση του πόνου και βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά από τη θεραπεία με ελεγχόμενη απελευθέρωση οξυκωδώνης, έναν καθαρό μ-αγωνιστή, σε μια σειρά δόσεων 10–100mg (μέσος όρος 40mg)/ ανά ημέρα στους ασθενείς με την επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, της οποίας ο πόνος δεν ελέγχθηκε επαρκώς με αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά (Watson CP και συν, 2003). Δύο πρόσφατες διπλά τυφλές μελέτες ανέφεραν ότι η ελεγχόμενη απελευθέρωση οξυκωδώνης (CR) μείωσε τον πόνο και βελτίωσε τον ύπνο και την ποιότητα ζωής συγκριτικά με το placebo στους ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια. Γενικά, τα ναρκωτικά δεν είναι συχνά φάρμακα πρώτης γραμμής για το νευροπαθητικό πόνο.

Τα ναρκωτικά αναλγητικά έχουν πολλές παρενέργειες, όπως η εξάρτηση, η εμφάνιση αντοχής, η δυσκοιλιότητα, η καταστολή και η σύγχυση. Μια εξαίρεση είναι η υδροχλωρική oxycodone, η οποία έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά στην μεθερπυτική νευραλγία (Myoshi HR και συν, 2001). Ο Gimbel JS και οι συνεργάτες του (2003) διαπίστωσαν ότι η οξυκωδώνη παρείχε σημαντικά περισσότερη αναλγησία από το placebo, αλλά τα δυσμενή φαινόμενα ήταν σημαντικά συχνότερα (96%) απ' ό,τι με το placebo (68%). Οι πιο κοινές παρενέργειες ήταν η δυσκοιλιότητα, η υπνηλία, η ναυτία και ο ίλιγγος. Σε μια άλλη μελέτη ο Watson CP και οι συνάδελφοί του (2003) σύγκριναν την οξυκωδώνη (μέγιστη δόση 40mg κάθε 12 ώρες) με τη benzotropine (μέγιστο 1mg κάθε 12 ώρες). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών προτείνουν ότι τα οπιοειδή πρέπει να περιληφθούν μεταξύ των θεραπευτικών

επιλογών για την επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, αλλά να εξασφαλίζεται προσεκτική επιλογή των ασθενών, έλεγχος, κατάλληλη τιτλοδότηση δόσεων και διαχείριση των παρενεργειών.

Πρόσθετα, ένα οπιοειδές φάρμακο, η υδροχλωρική τραμαδόλη έχει παρουσιάσει αποτελεσματικότητα παρόμοια με αυτήν των TCAs. Η τραμαδόλη (tramadol) θεωρείται ότι είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει εξάρτηση. Η μελέτη του Harati (2000) και του Sindrup αξιολόγησαν το tramadol για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της διαβητικής νευροπάθειας. Το tramadol έχει χαμηλή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς οπιοειδών και μικρή αναστολή της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης. Έτσι, ο μηχανισμός δράσης του είναι παρόμοιος με εκείνων των ναρκωτικών αναλγητικών και των αντικαταθλιπτικών, τα οποία είναι αποτελεσματικά στη διαχείριση των συμπτωμάτων της διαβητικής νευροπάθειας. Οι Harati Y και συνεργάτες του (2000) αξιολόγησαν την πιο μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της τραμαδόλης σε μια μελέτη με 117 συμμετέχοντες. Στους 85 συμμετέχοντες (73%) που ολοκληρώνουν τη μελέτη, η τραμαδόλη μείωσε σημαντικά τον πόνο και διατήρησε την ανακούφιση του. Περαιτέρω δοκιμές απαιτούνται για να διακρίνουν το μακροπρόθεσμο όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο των ναρκωτικών αναλγητικών για τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας. Τα αρχικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η τραμαδόλη είναι αποτελεσματική για πολλούς ασθενείς χωρίς μεγάλες παρενέργειες.

Λόγω της ελλιπούς αποτελεσματικότητας και του περιορισμού των δόσεων, λόγω των παρενεργειών των διαθέσιμων φαρμάκων για να μειώσουν το νευροπαθητικό πόνο, έχει προταθεί εδώ και μερικά χρόνια η συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή. Σε μια μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού συνδυασμού γκαμπαπεντίνης και μορφίνης στους ασθενείς με επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. Οι μέγιστες δόσεις των φαρμάκων, όταν χρησιμοποιούνται χωριστά μειώνουν τον πόνο κατά μόνο 26 έως 38%, εξ αιτίας της ελλιπούς αποτελεσματικότητας, των περιορισμών στις δόσεις ή και των δύο (Raja SN, και συν, 2002), (Watson CP και συν, 2003). Ο συνδυασμός τους μπορεί να οδηγήσει στη συνέργεια των δύο φαρμάκων που μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητά τους με χαμηλότερες δόσεις και με λιγότερες παρενέργειες (Dworkin RH και συν, 2002). Η γκαμπαπεντίνη και η μορφίνη σε συνδυασμό επέτυχαν καλύτερη αναλγησία με χαμηλότερες δόσεις από κάθε φάρμακο.

Μη φαρμακευτική θεραπεία

Τοπικό νιτρικό άλας

Μια πρόσφατη ελεγχόμενη μελέτη πρότεινε ότι η τοπική εφαρμογή στα πόδια νιτρικού άλατος με ψεκασμό ήταν αποτελεσματική στην ανακούφιση του γενικού πόνου και της δυσφορίας του καυστικού άλγους στη διαβητική νευροπάθεια (Yuen KC και συν, 2002). Η επιβεβαίωσή της και από τις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, θα προσφέρει μια πολύ χρήσιμη εναλλακτική και τοπική φαρμακολογική θεραπεία για την ανακούφιση των νευροπαθητικών συμπτωμάτων.

Capsaicin Topical Cream

Αυτό το αλακαλοειδές βρίσκεται στο κόκκινο πιπέρι (πιπέρια τσίλι). Ο τρόπος δράσης του στην ανακούφιση του πόνου συσχετίζεται πιθανά με τη δυνατότητά του να μειώσει την ουσία P, ενός νευροδιαβιβαστή πόνου. Μια μετανάλυση 4 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών έδειξε ότι είναι 2,75 φορές αποτελεσματικότερη από το placebo για την ανακούφιση της διαβητικής νευροπάθειας. Η κύρια αναφερόμενη παρενέργεια είναι η αίσθηση του καύσους και ο ερεθισμός του δέρματος.

Βελονισμός

Σε μια πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη, τα οφέλη του βελονισμού διάρκεσαν μέχρι και 6 μήνες, και αναφέρθηκε μειωμένη χρήση άλλων αναλγητικών. Σε μια μελέτη δέκα εβδομάδων, 46 συμμετέχοντες με διαβητική νευροπάθεια έλαβαν μέχρι 6 συνεδρίες βελονισμού. Η βελτίωση στον πόνο αναφέρθηκε κατά 77% των συμμετεχόντων (Abuaisha BB και συν, 1998). Ο Walker S με τους συνεργάτες του (2001) αναφέρει παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ 40 ασθενών με διαβητική περιφερική νευροπάθεια που αντιμετωπίζονται με βελονισμό. Η αναδρομική αξιολόγηση ιατρικών αρχείων έδειξε ότι σχεδόν το 90% εκείνων που κάνουν χρήση βελονισμού για 20 λεπτά μία φορά την εβδομάδα για διάρκεια 2 έως 3 μήνες βελτίωσαν τον πόνο, τον ύπνο, την κινητικότητα και τη διάθεση. Η διεξαγωγή τυφλών μελετών βελονισμού είναι προβληματική.

Θεραπεία MIRE

Η θεραπεία MIRE που γίνεται στις επώδυνες περιοχές των κάτω άκρων μέσω διόδων, θεωρείται ότι βελτιώνει τα νευροπαθητικά συμπτώματα από την αυξανόμενη τοπική απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide) και από την επακόλουθη τοπική αύξηση της κυκλοφορίας (Leonard DR και συν, 2004).

Η χρήση ψεκασμού Isosorbide Dinitrate Spray (ISDN)

Η αποτελεσματικότητα του ψεκασμού (ISDN) για τη διαβητική περιφερική νευροπάθεια αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη 12 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 22 άτομα για να λάβουν τον ψεκασμό ISDN ή το placebo, κάθε ένας για 4 εβδομάδες. Οι σημαντικές μειώσεις στα αποτελέσματα του πόνου και της αίσθησης του καύσους πραγματοποιήθηκαν με το ISDN, ενώ καμία αλλαγή δεν αναφέρθηκε με το placebo (Yuen KCJ και συν, 2002). Ο μηχανισμός της δράσης του ISDN μπορεί να συνδεθεί με την αυξανόμενη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου.

Ηλεκτρικός ερεθισμός

Οι διάφορες μορφές ηλεκτρικού ερεθισμού έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη διαβητική περιφερική νευροπάθεια. Ο υποτιθέμενος μηχανισμός της δράσης είναι η αλλαγή στις οδούς του πόνου. Ο διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (TENS) που χρησιμοποιεί μια φορητή συσκευή μείωσε σημαντικά τον πόνο σε ασθενείς με νευροπάθεια (Kumar D και συν, 1998). Τα αποτελέσματα έδειξαν και μια επίδραση του placebo, αλλά η επίδραση των TENS ήταν σημαντικά μεγαλύτερη. Τα TENS χρησιμοποιήθηκαν για 30 λεπτά καθημερινά με 4 αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια που τοποθετήθηκαν στις διευκρινισμένες περιοχές των κάτω άκρων. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά τους στη διαβητική νευροπάθεια αξιολογήθηκε σε μια άλλη μελέτη με 54 ασθενείς με χρήση των TENS δύο φορές την ημέρα για έναν μέσο όρο συνεδρίας 35 λεπτών για μέσο όρο διάρκειας 1,7 έτη. Άνω το 75% των συμμετεχόντων ανέφερε σημαντικά μειωμένο πόνο. Ο πόνος προ της θεραπείας επανεμφανίστηκε περίπου 1 μήνα αφότου διακόπηκε η θεραπεία. Μηνιαίες θεραπείες έχουν προταθεί για συντήρηση, αλλά περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να αξιολογήσει αυτήν την υπόθεση.

Ο διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (PENS) χρησιμοποιεί μίας χρήσης βελόνες, οι οποίες συνδέονται με τα ηλεκτρόδια για να διεγείρουν τα

περιφερικά νεύρα που επηρεάζονται από τη διαβητική νευροπάθεια. Σε μια τυχαία μελέτη (n=50), οι Hamza MA και οι συνάδελφοι (2000) ανέφεραν ότι η τεχνική, που γίνεται 3 φορές εβδομαδιαίως για 30 λεπτά σε κάθε συνεδρία, μείωσε σημαντικά τον πόνο και τη χρήση μη οπιοειδών αναλγητικών και βελτίωσε την ποιότητα ζωής και τη διάθεση για ύπνο. Τα PENS είχαν αποτελεσματικότητα για περίπου μόνο 1 εβδομάδα.

Μάλαξη

Διάφορες μελέτες έχουν τεκμηριώσει τα χαλαρωτικά αποτελέσματα της μάλαξης, η οποία μειώνει την μυϊκή ένταση, τον καρδιακό ρυθμό και την πίεση του αίματος (Field T και συν, 1995). Πρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το συναίσθημα της ανησυχίας σε ποικίλους πληθυσμούς ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των διαβητικών (Vest G, 2000). Αυτά τα πλεονεκτήματα από τη μείωση της έντασης δίνουν τη δυνατότητα στους διαβητικούς μέσω της χαλάρωσης, ένα τρόπο να ελέγχουν τις στρεσογόνες ορμόνες και τη δυνατότητα στο σώμα να χρησιμοποιεί την ινσουλίνη αποτελεσματικότερα. Στη μελέτη της μάλαξης για τη διαβητική νευροπάθεια, (Kurashova J και συν, 2000) ο Kurashova συγκεκριμένα αναφέρει τις αντενδείξεις και τις προφυλάξεις για τους ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη. Στην αρχή, συστήνεται μόνο να χρησιμοποιηθεί το συνεχές effleurage. Η μάλαξη πρέπει να αρχίσει με 5 –7 λεπτά στους γλουτούς, κατόπιν στο μηρό και έπειτα στο πίσω μέρος της κνήμης. Περίπου 20–30 λεπτά μπορούν να ξοδευτούν με effleurage στην πίσω επιφάνεια του σώματος και άλλα 10–15 λεπτά στην εμπρός επιφάνεια των κάτω άκρων και ώμων.

Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα ότι η μάλαξη μπορεί να βελτιώσει την έγχυση ινσουλίνης όσο και να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος, περισσότερη έρευνα απαιτείται για τον κατάλληλο συγχρονισμό της έγχυσης ινσουλίνης προ της μάλαξης καθώς επίσης και για τις διαφορές στους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη για τους ανθρώπους με τον τύπο 1 και τύπου 2 διαβήτη. Αν και οι λόγοι δεν γίνονται κατανοητοί η μελέτη των Wu W και Li C έδειξε ότι η κατάθλιψη βελτιώθηκε με τη μάλαξη (Wu W & Li C, 1998). Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες απαιτούνται για να διευκρινίσουν περαιτέρω τα μακροπρόθεσμα οφέλη της μάλαξης ως συμπληρωματική θεραπεία για το σακχαρώδη διαβήτη.

Ηλεκτρικός ερεθισμός νωτιαίου μυελού

Ο ηλεκτρικός ερεθισμός νωτιαίου μυελού έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις ασθενών με οξεία επώδυνη νευροπάθεια. Εντούτοις, αυτό δεν μπορεί να συστηθεί γενικά εκτός από πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις, δεδομένου ότι είναι επεμβατική θεραπεία, ακριβή και μη αποδεδειγμένη στις ελεγχόμενες μελέτες. Ο Tesfaye S και οι συνάδελφοι (1996) σύγκριναν τον ηλεκτρικό ερεθισμό στη ραχιαία επιφάνεια του νωτιαίου μυελού με θετικά αποτελέσματα στη μείωση του πόνου. Λόγω της επεμβατικής φύσης αυτής της θεραπείας, θεωρείται μόνο ως θεραπεία τελευταίας επιλογής.

Μαγνητική Θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της μαγνητικής θεραπείας στη διαβητική νευροπάθεια εξετάστηκε σε μια πολυκεντρική, μεγάλη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, με διάρκεια τεσσάρων μηνών (Weintraub MI και συν, 2003). Στους 260 συμμετέχοντες (ποσοστό 69%) που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, παρουσίασαν βελτίωση του συμπτώματος του καυστικού άλγους, έπειτα των αιμωδιών, και τέλος του πόνου των ποδιών. Η χρήση υποδημάτων που παράγουν ένα στατικό μαγνητικό πεδίο, πιστεύεται ότι μπορεί να μειώσει τον νευροπαθητικό πόνο στους διαβητικούς ασθενείς. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα.

Polyurethane Film

Τα φιλμ πολυεθιόλης, υποθετικά βελτιώνουν τη διαβητική νευροπάθεια με την παροχή ενός προστατευτικού εμποδίου στα εξωτερικά ερεθίσματα που μπορούν να προκαλέσουν πόνο (Foster AV και συν, 1994). Οι στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις που αναφέρθηκαν ήταν στην όρεξη, στην κινητικότητα, στη διάθεση και στον ύπνο.

Χρήση βοτάνων και ανόργανων αλάτων

Μια συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της βοτανικής θεραπείας, των βιταμινών, των ανόργανων αλάτων και των συμπληρωμάτων για τη γλυκόζη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έγινε από τη Yeh GY και τους συνεργάτες της (Yeh GY και συν, 2003). Η μελέτη κατέληξε στο ότι υπάρχουν ακόμα ανεπαρκή στοιχεία για να συναχθούν τα οριστικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των

μεμονωμένων βοτάνων και συμπληρωμάτων για το σακχαρώδη διαβήτη εντούτοις, εμφανίζονται να είναι γενικά ασφαλείς (Jeanette Ezzo, 2001).

Ερωτηματολόγια

Ο Huskisson (Huskisson EC, 1976) σαφώς δήλωσε ότι "ο πόνος είναι μια προσωπική ψυχολογική εμπειρία και ένας εξωτερικός παρατηρητής δεν μπορεί να παίξει κανέναν ρόλο στην άμεση μέτρησή του". Στην καταγραφή των συμπτωμάτων στην κλινική πρακτική, το ιατρικό προσωπικό πρέπει να αποφύγει τον πειρασμό "να ερμηνεύσει" ή "να μεταφράσει" τις υπομονετικές εκθέσεις, αλλά να καταγράψει την περιγραφή του ασθενή κατά λέξη. Διάφορα απλά ερωτηματολόγια διαλογής συμπτώματος είναι διαθέσιμα στην ποιότητα και τη δριμύτητα συμπτώματος αρχείων. Το όργανο διαλογής νευροπάθειας του Μίσιγκαν (MNSI) είναι ένα συνοπτικό ερωτηματολόγιο 15 θεμάτων που μπορεί να χορηγηθεί στους ασθενείς (Meijer JW και συν, 2002). Οι απλές οπτικές αναλογικές ή λεκτικές περιγραφικές κλίμακες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συνοδεύουν τις απαντήσεις των ασθενών στη θεραπεία των νευροπαθητικών συμπτωμάτων τους (Ziegler D, 2003).

Εντούτοις, πρέπει πάντα να αναφερθεί ότι ο προσδιορισμός των νευροπαθητικών συμπτωμάτων δεν είναι χρήσιμος ως διαγνωστικό ή εργαλείο διαλογής στην αξιολόγηση της διαβητικής νευροπάθειας, όπως αναφέρεται από τον Franse και τους συνεργάτες του (Franse LV και συν, 2000). Επίσης, ολοένα αναγνωρίζεται ότι τα συμπτώματα και οι δυσκολίες μπορούν να έχουν δυσμενή συνέπεια στην ποιότητα της ζωής (QOL). Η κατάθλιψη και η αίσθηση της ευημερίας πρέπει επίσης να μετρηθούν. Οι άνθρωποι με το σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν τετραπλό σχετικά κίνδυνο κατάθλιψης από το γενικό πληθυσμό. Το NeuroQoI, ένα πρόσφατα αναπτυγμένο και επικυρωμένο όργανο QOL, περιλαμβάνει επίσης έναν πίνακα ελέγχου συμπτώματος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο έκβασης σε μελλοντικές κλινικές μελέτες (Vileikyte L και συν, 2003).

Έτσι, λοιπόν τυποποιημένες κλίμακες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του πόνου στη διαβητική περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνουν: το Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) (Melzack R, 1987) και η ελληνική έκδοσή του (Georgoudis και συν, 2000), την 100-mm Visual Analog Scale (VAS) (Brown JA & Pilitsis JG, 2005), Numeric Rating Scale (Hardy JD και συν, 1952) and Faces Scale (Wong DL και συν, 2001), the Pain Disability Index (Pollard CA, 1984),

the Pain Catastrophizing Scale (PCS) (Sullivan MJL και συν, 1995) και το Neuropathic Pain Scale (NPS) (Galer BS & Jensen MP, 1997). Αυτές οι κλίμακες υπογραμμίζουν το γεγονός ότι μπορεί να είναι δύσκολο για τους γιατρούς να αξιολογήσουν ή να εκτιμήσουν τον πόνο ενός ασθενή επειδή η αντίληψη του πόνου μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη από τι είναι αισθητός. Οι κλίμακες νευροπαθητικού πόνου αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για μεγάλο αριθμό ασθενών και είναι στατιστικά μετρήσιμες. Όμως, χρειάζονται στάθμιση για κάθε διαφορετικής εθνικότητας πληθυσμό και μπορεί να προβλέπουν μία μόνο μεταβλητή και όχι κάποια άλλη. Άλλα ερωτηματολόγια πόνου που χρησιμοποιούνται στη διαβητική νευροπάθεια λόγω του νευροπαθητικού πόνου είναι το Brief Pain Inventory (Cleeland CS & Ryan KM, 1994), το Beck Depression Inventory, για την κατάθλιψη (Beck AT & Steer RA, 1993), το ερωτηματολόγιο που αξιολογεί την κατάσταση της υγείας, το SF-36 (σε μια κλίμακα από 0 έως 100, με τους υψηλότερους αριθμούς που δείχνουν την καλύτερη σχετικά με την υγεία ποιότητα ζωής) (Ware JE και συν, 1997).

Πρόσφατα (2005) δημιουργήθηκε και αξιολογήθηκε το ερωτηματολόγιο DN (Douleur Neuropathique 4 questions) και στα ελληνικά. Αποτελείται από μια σειρά 4 ερωτήσεων που περιλαμβάνουν αισθητικούς όρους καθώς και σημεία που λαμβάνονται από την παρακλίνια αισθητική εξέταση του ασθενούς. Η συνολική βαθμολογία υπολογίζεται από το άθροισμα των 10 στοιχείων και η τιμή ορίου διάκρισης (cut off value) για την διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου είναι 4/10 (Douhassira D, 2005).

Άσκηση και περιφερική διαβητική νευροπάθεια

Τα επιδημιολογικά στοιχεία προτείνουν ότι αλλαγή του τρόπου ζωής με αυξημένη σωματική δραστηριότητα και μειωμένη λήψη ενέργειας τουλάχιστον μερικώς θα αποτρέψει τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει σαφώς την αποτελεσματικότητα τέτοιων μέτρων (Diabetes Prevention Program Study Group, 2002), (Tuomilehto J και συν, 2001) (**Πίνακας 10**). Αμερικάνικες και Φιλανδικές μελέτες πρόληψης εξηγούν τα οφέλη σε μια αναπτυσσόμενη χώρα. Οι συμμετέχοντες και στις δύο μελέτες ήταν άνθρωποι που είχαν ήδη IGT και ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (ομάδα υψηλού κινδύνου). Με μια μέση παρακολούθηση 3 ετών, οι δύο μελέτες είχαν εντυπωσιακά σύμφωνες εκβάσεις, με μια μείωση 58% της επίπτωσης του τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη, ως αποτέλεσμα

μιας μείωσης της λήψης ενέργειας για μείωση βάρους 7% και 5%, αντίστοιχα, και μιας θεραπευτικής άσκησης που στόχευσε να επιτύχει μέτρια επίπεδα φυσικής κατάστασης για 150 ως 210 λεπτά την εβδομάδα, αντίστοιχα. Στην Κίνα που θεωρείται μια αναπτυσσόμενη χώρα, η μελέτη DA Qing παρουσίασε επίσης ουσιαστικό προληπτικό όφελος της άσκησης, της διατροφής ή ενός συνδυασμού και των δύο. Ενώ τα προγράμματα υγιεινής κατανάλωσης και σωματικής δραστηριότητας υπάρχουν ήδη, δεν φαίνονται να επιτυγχάνουν ευρεία ανταπόκριση στην κοινότητα. Πρόσφατα, μια εθνική ομάδα εργασίας κατά της παχυσαρκίας καθιερώθηκε μεταξύ των Κοινοπολιτειών στις Η.Π.Α. (NDSS, 2003).

Έχει προταθεί πως η συστηματική φυσική δραστηριότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος πρόληψης, αλλά και θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μιας και βελτιώνει τη δράση της ινσουλίνης και ρυθμίζει καλύτερα τη γλυκόζη. Είναι γνωστό πως η μυϊκή συστολή κατά τη διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους μύες. Φυσική δραστηριότητα μέτριας έντασης, διάρκειας 4 ωρών την εβδομάδα, είναι αρκετή για να μειωθεί σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Παραδείγματα χαμηλής έως μέτριας έντασης καθημερινών λειτουργικών δραστηριοτήτων είναι: τα ψώνια, το καθάρισμα του σπιτιού, η κηπουρική, η ποδηλασία και η κολύμβηση (εφόσον δεν υπάρχουν ανοικτά έλκη). Το ιατρικό ιστορικό και η φυσική εξέταση πρέπει να εστιαστούν στα συμπτώματα και στα σημεία της ασθένειας που επηρεάζουν το κυκλοφορικό σύστημα και ιδιαίτερα για τη περιφερική διαβητική νευροπάθεια, απαιτείται εξέταση του νευρικού συστήματος και τακτική παρακολούθηση των κάτω άκρων. Η χρήση κατάλληλων υποδημάτων, που είναι μαλακά και αναπνευστικά, ιδιαίτερα στην πτέρνα και το μέσο του πέλματος, καθώς και η χρήση απορροφητικών καλτσών που εφαρμόζουν καλά, για αποφυγή φουσκάλων ή άλλων τραυμάτων, θεωρείται απαραίτητη στα άτομα με περιφερική νευροπάθεια.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία συμβουλεύει όλα τα άτομα με διαβητική νευροπάθεια να χρησιμοποιούν κατάλληλα υποδήματα και, εάν είναι απαραίτητο, επιπρόσθετο προστατευτικό εξοπλισμό, να αποφεύγουν την άσκηση σε ακραίες συνθήκες κρύου ή ζέστης, να εξετάζουν τα πόδια τους καθημερινά και να αποφεύγουν την άσκηση κατά τη διάρκεια περιόδων χαμηλού μεταβολικού ελέγχου (π.χ. τιμές σακχάρου που υπερβαίνουν κατά πολύ τις φυσιολογικές).

Από το 1966, πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει το όφελος της εποπτευμένης άσκησης σε άτομα με αγγειοπάθεια και νευροπάθεια με προγράμματα διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών σε διάδρομο βάδισης τρεις φορές την εβδομάδα (Leng GC και συν, 2000). Για αερόβιες ασκήσεις 3 με 5 λεπτά προθέρμανση, διάρκεια άσκησης 15 με 60 λεπτά και 3-5 λεπτά χαλάρωση. Για τις ασκήσεις με αντιστάσεις προτείνονται 10 με 15 επαναλήψεις για κάθε άσκηση. Η ένταση της άσκησης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 60 με 90% της καρδιακής ισχύος και το 50%-85% της αναπνευστικής δυνατότητας. Συνιστάται για τους τύπου 2 διαβητικούς η άσκηση να εκτελείται σε καθημερινή βάση, ενώ στους τύπου 1 συνιστάται για 4-7 φορές την εβδομάδα. Για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας συνιστάται η λήψη ενός ελαφρού γεύματος πριν από την άσκηση, ενώ πρέπει και να ρυθμίζεται και η χορηγούμενη δόση ινσουλίνης, γιατί παρατηρείται μείωση των ινσουλινικών αναγκών μέχρι 30% σε άτομα που ακολουθούν τακτικά προγράμματα άσκησης.

Η θεραπεία με την άσκηση έχει ελάχιστη σχετική νοσηρότητα και βελτιώνει το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι χωρίς εποπτεία θεραπευτικές ασκήσεις έχουν παρουσιάσει έλλειψη αποτελεσματικότητας στη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών. Ο προσδιορισμός του αντίκτυπου της νευροπάθειας των μεγάλων ιών σε μετρήσεις σταθερότητας, ισορροπίας και βηματισμού έχουν αναφερθεί από τον Resnick και τους συνεργάτες του (Resnick HE και συν, 2002). Τριάντα - τρεις ασθενείς πήραν μέρος σε μια σειρά εξετάσεων, με στόχο να καθοριστεί η ακεραιότητα των μεγάλων ιών. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 1 ως 3 ομάδες: υγιείς, άνθρωποι με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς νευροπάθεια και άνθρωποι με διαβητική νευροπάθεια. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν μερικές δοκιμασίες, όπως μια tandem- διαδοχική στάση, τη στάση σε μονοποδική στήριξη, τη βάδιση ισορροπίας, αναπήδηση ποδιών και μια 2 λεπτών χρονομετρημένη βάδιση (Vinik Aaron I).

Η διαδοχική στάση καθώς επίσης και η στάση στο ένα πόδι θα μπορούσαν σαφώς να διακρίνουν τα διαβητικούς με νευροπάθεια από τους υγιείς και τους διαβητικούς χωρίς νευροπάθεια. Εν τούτοις, αυτά τα συμπεράσματα προτείνουν ότι οι νευροπάθειες μεγάλων ιών συμβάλλουν σε μειωμένη ποιότητα ζωής (QOL). Οι διαβητικοί με νευροπάθεια έχουν 15 φορές περισσότερες πιθανότητες να πέσουν, ενώ οι πιο ηλικιωμένοι έχουν απώλεια αντίληψης της δόνησης και αδυναμία των ραχιαίων καμπτήρων στα κάτω άκρα (Resnick HE και συν, 2000). Εντούτοις, ο βηματισμός δεν στηρίζεται απλά στην ακεραιότητα των μεγάλων ιών, αλλά μάλλον είναι μια

σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των προθαλαμιαίων, οφθαλμικών, σωματοαισθητηριακών και κεντρικών νευρικών συστημάτων. Οι ανωμαλίες μπορούν να λάβουν τη μορφή αυξανόμενης ασταθούς πλευρικής μετακίνησης (side-to-side), μεγαλύτερη ταλάντευση προς τα εμπρός ή και προς τα πίσω, «διστακτικά» βήματα, και ελλιπής περιαγωγή του κάτω άκρου. Κατά τη διάρκεια των στροφών (διαγώνιες κινήσεις), όπου το κέντρο βάρους απομακρύνεται από το κέντρο της μάζας του σώματος, μπορεί να υπάρξει μεγαλύτερη απόκλιση στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και νευροπάθεια, που οδηγεί σε μια προδιάθεση στην πτώση. Οι ασθενείς με νευροπάθειες μεγάλων ινών είναι ασυντόνιστοι και ασταθείς. Κατά συνέπεια, είναι πιθανότερο να πέσουν από τους μη-νευροπαθείς διαβητικούς συνομηλίκους τους. Ένα πρόγραμμα ενδυνάμωσης υψηλής έντασης αυξάνει τη μυϊκή δύναμη στους διαβητικούς νευροπαθείς ασθενείς και βελτιώνει το συντονισμό και την ισορροπία στη βάδιση (Petrofsky J και συν, 2004).

QOL και περιφερική διαβητική νευροπάθεια

Ότι ού το ζήν περί πλείστου ποιητέον, αλλά το εύ ζήν ...δεν πρέπει να αποδίδουμε μεγαλύτερη σημασία στο να ζούμε απλώς, αλλά στο να ζούμε καλά. Πλάτων Κρίτων, Σωκράτης (469-399 π.Χ.)

Η ευρύτερη έννοια της υγείας δηλώνει μία πλήρη φυσική, ψυχική και κοινωνική ευεξία και όχι μόνο την έλλειψη νόσου ή αναπηρίας (WHO, 1948). Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, εργασίας και κοινωνικής δράσης δημιουργεί νέα δεδομένα για τον σημερινό άνθρωπο. Έτσι, ποιότητα ζωής, ευ ζην, θετική στάση, είναι έννοιες που σήμερα αποκτούν νέες διαστάσεις. Η ποιότητα ζωής (QoL) είναι μια βασική άποψη της ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας που συχνά αγνοείται. Ποιότητα ζωής ορίζεται ως μια αίσθηση ευεξίας του ατόμου που προέρχεται από την ικανοποίηση ή την ανικανοποίηση, στις πτυχές της ζωής που είναι σπουδαίες για τον καθένα (Ferrans CE 1996). Η ποιότητα ζωής έχει δύο διαστάσεις: Την υποκειμενική διάσταση και την αντικειμενική διάσταση. Η υποκειμενική διάσταση είναι η προσωπική αντίληψη της ζωής στα πλαίσια του πολιτισμού και στο σύστημα αξιών του συστήματος που ανήκει ο κάθε ένας από εμάς σε σχέση με τους σκοπούς που έχει, τις επιθυμίες του και τα ενδιαφέροντά του. Η αντικειμενική διάσταση είναι οι εξωτερικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής.

Η ποιότητα ζωής ενός ατόμου εξαρτάται από δύο κατηγορίες παραγόντων: Παράγοντες που έχουν σχέση με την καλή φυσική κατάσταση, τη ψυχική υγεία και την κοινωνική κατάσταση. Οι παράγοντες που δεν έχουν σχέση με την υγεία είναι οι προσωπικοί-ατομικοί (επιθυμίες, αξίες, χαρακτηριστικά, πνευματική κατάσταση), οι προσωπικοί-κοινωνικοί (οικογένεια, φίλοι, κοινωνικές σχέσεις, οικονομική κατάσταση), το φυσικό περιβάλλον (μόλυνση περιβάλλοντος, κλιματικές συνθήκες, γεωγραφικά χαρακτηριστικά) και το κοινωνικό περιβάλλον (μορφωτικό περιβάλλον, σχολείο και μόρφωση, υπηρεσίες υγείας, μεταφορικά μέσα, πολιτική κατάσταση). Για να διαχωριστεί αυτή η γενική τοποθέτηση από τον καθορισμό του όρου σε σχέση με θέματα που αφορούν την υγεία, εισήχθη η έννοια της health-related quality of life (HRQL) δηλαδή, η με την υγεία συνυφασμένη ποιότητα ζωής.

Σαν HRQL ορίζεται η απάντηση του ατόμου στην επίδραση που έχει η νόσος πάνω στη σωματική, ψυχική και κοινωνική διάσταση της ζωής του, απάντηση η οποία επηρεάζει το βαθμό στον οποίο μπορεί το άτομο να νιώθει ικανοποίηση με τις συνθήκες της ζωής του. Αν επιδιώκουμε σωστή εκτίμηση στην έκβαση της υγείας του ασθενούς, θα πρέπει να επιδιώκουμε και τη γνώμη του ασθενούς και όχι μόνο τους κλασικούς δείκτες, θνησιμότητα και νοσηρότητα. Η ποιότητα ζωής είναι ένα σύμπλεγμα παραμέτρων με τρεις διαστάσεις: σωματική, ψυχική και κοινωνική ευεξία. Η σωματική ευεξία αναφέρεται στην εκτίμηση του ατόμου για την υγεία του και εξετάζονται σ' αυτή: η νοσηρότητα, ο πόνος και το επίπεδο σωματικής λειτουργίας. Στη ψυχική ευεξία μελετάται η ψυχοσυναισθηματική προσαρμοστικότητα του ατόμου με κλίμακες που αφορούν :την αυτοεκτίμηση, την ευεξία, τη συνολική ικανοποίηση, το άγχος, την κατάθλιψη και την ικανότητα προσαρμογής. Η κοινωνική ευεξία αντανακλά: το βαθμό γενικής ικανοποίησης του ατόμου από τη ζωή, τη συμμετοχή του σε κοινωνικές δραστηριότητες, την άσκηση κοινωνικών ρόλων, τις διαπροσωπικές σχέσεις και την κοινωνική στήριξη από το στενό του περιβάλλον (φίλους-οικογένεια).

Η επώδυνη περιφερική διαβητική νευροπάθεια (PDN) ασκεί σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών και έχει επιπτώσεις στον ύπνο, τη διάθεση, την κινητικότητα, τη δυνατότητα να εργαστεί, τις διαπροσωπικές σχέσεις, στο συναίσθημα της αυτοεκτίμησης και της ανεξαρτησίας. Ψυχολογικοί παράγοντες, όπως το στρες και ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής, παίζουν μεγάλο ρόλο στην ανάπτυξη χρόνιων παθήσεων και αποτελούν την σημαντική αιτία για τα συχνότερα προβλήματα υγείας. Οι χρόνιες ασθένειες, όπως είναι και ο σακχαρώδης διαβήτης, απειλούν τη

σωματική ακεραιότητα και την ευζωία, προκαλούν συναισθηματική καταπόνηση, αλλαγές στην κοινωνική ζωή, υψηλή εξάρτηση από φάρμακα, ενώ απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και μηχανήματα για να αντιμετωπισθούν. Γενικά, η αίσθηση της ψυχικής αδυναμίας, η μελαγχολία και η κατάθλιψη, η αντιμετώπιση δυσάρεστων καταστάσεων, η κοινωνική απομόνωση και οι ανεπαρκείς τρόποι αντιμετώπισης του στρες είναι οι ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την υγεία του ατόμου (Valensi P και συν,2005).

Τα παχύσαρκα άτομα συχνά παρουσιάζουν χαμηλό επίπεδο ποιότητας ζωής και αντιμετωπίζουν διάφορα ψυχολογικά προβλήματα λόγω της χαμηλής αυτοεκτίμησης, αλλά και του κοινωνικού στιγματισμού, τον οποίο υφίσταται. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας χαρακτηρίζει την παχυσαρκία ως μια «κατάσταση υπερβολικής συσσώρευσης λίπους στο σώμα, έτσι ώστε η σωματική υγεία και η ευεξία του ατόμου να επηρεάζονται αρνητικά». Η πολυδιάσταση αυτή αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας στο άτομο έχει σημαντικές συνέπειες για το κοινωνικό σύνολο. Τα παχύσαρκα άτομα στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι αποδοτικά και δραστήρια, αφενός, λόγω της μειωμένης αυτοεκτίμησής τους, και αφετέρου, λόγω των προβλημάτων υγείας που αντιμετωπίζουν. Επιπλέον στις αναπτυγμένες χώρες το 2-7% των συνολικών δαπανών για την υγεία αφορά έξοδα που προορίζονται για την περίθαλψη παχύσαρκων ατόμων.

Βέβαια σήμερα είναι γενικά παραδεκτό, ότι η πρόσληψη τροφής δεν υπαγορεύεται από τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού, όπως αυτές εκφράζονται από τα αισθήματα της πείνας και του κορεσμού, αλλά επηρεάζονται από πλήθος παραγόντων. Η επιλογή τροφής όσο και η λεπτή ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης και της κατανάλωσης ενέργειας επηρεάζεται από γενετικούς, κοινωνικούς, οικονομικούς, αισθητικούς, ψυχολογικούς, μεταβολικούς και ενδοκρινολογικούς παράγοντες, οι οποίοι, αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.

Οι ετήσιες άμεσες ιατρικές δαπάνες για τους λευκούς άνδρες και τις γυναίκες με τον διατροφικά ελεγχόμενο τύπο 2 διαβήτη και BMI 30kg/m² και καμία μικροαγγειοπάθεια είναι 1.700\$ και 2.100\$, αντίστοιχα (Nichols GA και συν, 2002). Ο Redekop με τους συνεργάτες του εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των δαπανών και των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών σε 1.371 Ολλανδούς διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 και έδειξαν ανεξάρτητες ενώσεις μεταξύ της ηλικίας, της χρήσης ινσουλίνης, τη παρουσία μακροαγγειακών ή και μικροαγγειακών επιπλοκών.

Το οικονομικό κόστος για τη ρύθμιση της γλυκόζης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής είναι 41.384\$ ανά άτομο και αυτή η αναλογία αυξάνεται με την ηλικία. Για τον έλεγχο της υπέρτασης η αναλογία είναι 1.959\$ ανά άτομο, ενώ για τη μείωση του επιπέδου χοληστερόλης είναι 51.889\$. Η ρύθμιση της γλυκόζης και ο έλεγχος για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης αυξάνουν τις δαπάνες για να βελτιώνουν τις εκβάσεις υγείας. Τα στοιχεία μας δείχνουν ότι μια συνεχής μείωση του επιπέδου HbA_{1c} μεταξύ των ενήλικων διαβητικών ασθενών συνδέεται με μια σημαντική μείωση κόστους μέσα σε 1 έως 2 έτη, με μείωση των ιατρικών επισκέψεων, μεγαλύτερη άνεση και ευημερία στη ζωή των ασθενών. Το γεγονός ότι τα δύο τρίτα της βελτιωμένης ομάδας μείωσαν τα επίπεδα HbA_{1c} χωρίς προσθήκη νέων φαρμάκων στη θεραπευτική αγωγή τους μπορεί επίσης να αποδεικνύει καλύτερη αυτό-διαχείριση και από τον ασθενή. Επειδή η αποτελεσματική διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη απαιτεί σύνθετη θεραπευτική προσέγγιση, παρουσιάζει και πολυάριθμες προκλήσεις στα διοικούμενα συστήματα περίθαλψης για παροχή υψηλής ποιότητας υπηρεσιών οικονομικά αποδεκτών (**Πίνακας 11**).

Τέλος, η μελέτη TRIAD (American Medical Association, 2001) εξετάζει το βαθμό στον οποίο η οικονομική δυνατότητα του ασθενή (π.χ., ασφαλιστικές δαπάνες, πρόσβαση και δαπάνες σχετικές με τα φάρμακα, τις προμήθειες, τις επισκέψεις εκπαίδευσης σε ειδικούς) και μη οικονομικά εμπόδια (π.χ., πολιτιστικά κατάλληλη προώθηση υγείας που συμβουλεύει) έχουν επιπτώσεις στην περίθαλψη και στις εκβάσεις της. Η μελέτη TRIAD είναι μια πολυκεντρική μελέτη με σκοπό να καθορίσει πώς η δομή και η οργάνωση των διοικούμενων συστημάτων περίθαλψης επηρεάζουν τους διαβητικούς ασθενείς. Εξετάζει οργανωτικούς –διοικητικούς παράγοντες καθώς επίσης την υποδομή και τις δραστηριότητες που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη.

Συμπεράσματα

Παρά την ετερογένεια των σημείων και συμπτωμάτων, τους πληθυσμούς μελέτης, και τις μεθοδολογίες που περιγράφονται, μερικά συμπεράσματα μπορούν να συναχθούν. Είναι σαφές ότι η διαβητική νευροπάθεια είναι ένας πολύ γενικός όρος. Αν και οι εκτιμήσεις επίπτωσης των διαφόρων συμπτωμάτων της είναι εξαρτώμενες από τις μελέτες, φαίνεται ότι τουλάχιστον ένα σύμπτωμα της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας (DPN) είναι παρόν πάνω από το 20% των ατόμων με σακχαρώδη

διαβήτη και μπορεί να είναι ασυμπτωματική μέχρι 50% των περιπτώσεων. Σχετικά με τη φυσική ιστορία της, οι μελέτες δείχνουν ότι κάποια στοιχεία της νευροπάθειας μπορούν να εμφανιστούν σχετικά νωρίς κατά τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, ενώ υπάρχει μια τάση προς ταχεία επιδείνωση.

Η περιφερική διαβητική νευροπάθεια συνδέεται σαφώς με ορισμένους παράγοντες κινδύνου. Ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας όπως και η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη έχουν προσδιοριστεί ως πρωταρχικοί παράγοντες κινδύνου και στις επιδημιολογικές μελέτες και στις κλινικές δοκιμές. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η αρτηριακή υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία, η κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα τσιγάρων και η παχυσαρκία. Μεγάλη σημασία έχει, επίσης, η συστηματική παρακολούθηση του ασθενή ο ανά εξαμήνο βιοχημικός έλεγχος για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και του μεταβολισμού των λιπιδίων και ο ανά έτος αγγειολογικός και νευρολογικός έλεγχος. Πολύ χρήσιμος είναι ο προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, δηλαδή του κλάσματος της αιμοσφαιρίνης που συνδέεται με γλυκόζη (Spruce MC και συν, 2003).

Θεωρείται ότι τα νεύρα ανάλογα με το μήκος τους είναι ευαίσθητα στις μεταβολικές αλλαγές που επέρχονται λόγω του σακχαρώδη διαβήτη και διάφορες μελέτες έχουν δείξει μια σχέση της αντίληψης δόνησης με μια αλληλεπίδραση του μήκους και του βαθμού υπεργλυκαιμίας. Διάφορες απλές μέθοδοι αξιολόγησης στην κλινική πρακτική, είναι το MNSI, το monofilament 10-γ και το τροποποιημένο NDS. Οι ασθενείς με $NDS \geq 6$ έχουν έναν εξαπλό σχετικά κίνδυνο για έλκος, το οποίο απαιτεί από τους ασθενείς συχνή παρακολούθηση, τακτική ιατρική φροντίδα και εκπαίδευση. Επίσης, αναμένεται ότι νεώτερες, μη επεμβατικές τεχνικές θα αναπτυχθούν για να αξιολογηθεί άμεσα η βλάβη των νευρικών ινών και ότι αυτές θα αντικαταστήσουν τις βιοψίες του νεύρου ή του δέρματος.

Η δημιουργία του διαβητικού έλκους συνηθίζεται, λοιπόν, σε ασθενείς που πάσχουν από νευροπάθεια, ενώ η έλλειψη της αισθητικότητας είναι ανάλογη της κινητικότητας, με αποτέλεσμα να υπάρχει μια διαταραχή της αρχιτεκτονικής των πελματιαίων πέσεων. Οι λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι προκύπτουν από την επιμόλυνση του υπάρχοντος έλκους από αερόβια και αναερόβια μικρόβια. Η παρουσία νευροπάθειας αμβλύνει την αντίληψη του πόνου, με αποτέλεσμα οι αλλοιώσεις να γίνονται αντιληπτές από τον ασθενή σε πιο βραδύ χρόνο. Η παρουσία αγγειοπάθειας αυξάνει την ισχαιμία των νεύρων, με συνέπεια την επιδείνωση της νευροπάθειας (American Diabetes Association, 2003).

Αν και η ιδιαίτερη βελτίωση στην ποιότητα των ελεγχόμενων μελετών έχει επιτευχθεί πρόσφατα, σημαντική ανακάλυψη στην επιβράδυνση της προόδου της διαβητικής νευροπάθειας μακροπρόθεσμα δεν έχει επιτευχθεί με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται βάσει των παθογενετικών εννοιών. Υπάρχει γενική συμφωνία ότι οι δοκιμές πρέπει να είναι ικανοποιητικής διάρκειας (1 –5 έτη) και επαρκούς μεγέθους ($n > 100$) και να περιλαμβάνουν ασθενείς με ήπια παρά με προχωρημένη νευροπάθεια. Είναι επίσης κατανοητό ότι τα φάρμακα που παρεμποδίζουν την παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας μπορούν να είναι τα αποτελεσματικότερα από την άποψη της πρόληψης, παρά της επέμβασης.

Βασισμένες σε αυτούς τους παθογενετικούς μηχανισμούς, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την παρεμπόδιση μεταβολικών οδών μέσω αναστολής της αναγωγής της αλδόζης (ARIs), τη διόρθωση των ελλειμμάτων των λιπαρών οξέων από την αντικατάσταση του γ-λινολενικού οξέος, αντιοξειδωτικά (όπως π.χ. το α-λιποϊδικό οξύ) για να μειώσουν το αυξημένο οξειδωτικό stress. Επίσης, τη βελτίωση της μειωμένης ενδονευρικής ροής αίματος και της υποξίας, την αγγειοδιαστολή και τη χρήση της αγγειοτενσίνης, της προσταγλαδίνης, της κινάσης PKC-β, του c- πεπτιδίου, τη νευραυξητική υποστήριξη (NGF) και του σχηματισμού AGEs από αμινογουανιδίνη.

Η καλή ρύθμιση των επιπέδων στο αίμα είναι η πρώτη προτεραιότητα και για την πρόληψη και για τη διαχείριση της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας (PDN). Συνδυασμοί φαρμάκων μπορούν επίσης να περιλάβουν εκείνα που στοχεύουν στη συμπτωματική ανακούφιση από τον πόνο και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής αφ' ενός, και την επιβράδυνση της προόδου της νευροπαθητικής διαδικασίας αφ' ετέρου. Επειδή οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν τον πόνο είναι αρκετοί, η χρήση περισσότερων από του ενός τύπου φαρμάκου μπορεί να είναι απαραίτητη. Η στρατηγική δύο ή περισσότερων φαρμάκων σε χαμηλότερες δόσεις έχουν καλύτερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του πόνου (Gilron I και συν, 2005).

Τα TCAs έχουν μελετηθεί ευρέως, αλλά παρέχουν πλήρη ανακούφιση του πόνου μόνο σε έναν μικρό αριθμό ασθενών. Τα αντιεπιληπτικά είναι μια εναλλακτική λύση στα αντικαταθλιπτικά, ενώ τα νεώτερα αντιεπιληπτικά (π.χ., pregabalin, lamotrigine) εμφανίζονται να είναι εξίσου καλές εναλλακτικές λύσεις με τα αντικαταθλιπτικά. Πρόσφατα το ποσοστό των δημοσιεύσεων των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, που δείχνουν μια σημαντική ανακούφιση πόνου με διάφορα φάρμακα, έχει αυξηθεί. Εντούτοις, η φαρμακολογική θεραπεία της χρόνιας επώδυνης

διαβητικής νευροπάθειας παραμένει μια πρόκληση. Μια έρευνα για τη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου έδειξε ότι μόνο μια μειονότητα θα εκτιμούσε τα αποτελέσματα της αναλγητικής θεραπείας ως άριστα χρησιμοποιώντας είτε τα αντικαταθλιπτικά χάπια (40%), είτε τα αντιεπιληπτικά (35%), είτε τα οπιοειδή (30%) ή τα απλά αναλγητικά (18%). Η χρησιμότητα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (NSAIDs) για το νευροπαθητικό πόνο είναι περιορισμένη, γιατί η χρήση τους πρέπει να αποθαρρύνεται λόγω των δυσμενών αποτελεσμάτων τους στη νεφρική λειτουργία (COX-2). Η συμπληρωματική χρήση της κεταμίνης μπορεί να μειώσει τις απαιτήσεις σε μορφίνη και να προκαλέσει βελτίωση στην αναλγησία. Η συνδυαστική χρήση φαρμάκων ή η προσθήκη ενός νέου φαρμάκου σε μια θεραπευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσει και σε αυξημένη τοξικότητα φαρμάκων ή σε μειωμένη αποτελεσματικότητα, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν το συνδυασμό τους. Επομένως, απαιτείται ένας συνδυασμός θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών μεθόδων (**Πίνακας 12**).

Τα διαφορετικά προγράμματα θεραπείας, οι φυσικές, ψυχολογικές, συμπεριφοριστικές, κοινωνικές και επαγγελματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί και έχουν χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσουν τους ασθενείς με διαβητική περιφερική νευροπάθεια. Η σύγχρονη Ιατρική λειτουργεί με βάση το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο εκτίμησης και θεραπευτικής προσπέλασης των ασθενειών, σύμφωνα με το οποίο δεν υπάρχει οργανική νόσος που να μην έχει και ψυχολογικές (αλλά και κοινωνικές) συνιστώσες και που να μην απαιτεί μια ολιστική ψυχοσωματικού τύπου προσέγγιση.

Τέλος, ο ακρωτηριασμός μπορεί να προσφέρει μια σχετικά καλή ποιότητα ζωής, ειδικά εάν μια παρατεταμένη θεραπευτική αγωγή έχει μικρές πιθανότητες βελτίωσης. Η ρύθμιση της γλυκόζης, η σωστή διαίτα, η κατάλληλη τακτική άσκηση, το ενεργό ενδιαφέρον και από τον ασθενή και από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες βελτίωσης (Chin MH και συν, 2001). Οι κλίμακες νευροπαθητικού πόνου αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για μεγάλο αριθμό ασθενών και είναι στατιστικά μετρήσιμες. Όμως, χρειάζονται στάθμιση για κάθε διαφορετικής εθνικότητας πληθυσμό και μπορεί να προβλέπουν μία μόνο μεταβλητή και όχι κάποια άλλη. Η κατάλληλη αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου είναι μια πολύπλευρη πρόκληση, η οποία απαιτεί συνεργασία διεπιστημονικής ομάδας σε οργανωμένα κέντρα, γιατί η διαχείριση του χρόνιου πόνου είναι και θέμα υποκειμενικής εμπειρίας αλλά και επικοινωνίας.

Πίνακες

Πίνακας 1: Διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη (WHO)

Τουλάχιστον ένα από	2	Συν δύο τουλάχιστον
• Τύπος σακχαρώδη διαβήτη		• Υπέρταση (140/90 mmHg)
• Εξασθετισμένη ανοχή γλυκόζης		• Παχυσαρκία (BMI; 30kg/m ² , ή αναλογία –ισχίων μέσης > 0,90 για άνδρες, > 0,85 για γυναίκες)
• Αντίσταση ινσουλίνης		• Υπερτριγλυκεραιμία (1,7mmol/L) ή χαμηλό επίπεδο (<0,9mmol/L ορών HDL για άνδρες, < 1,0mmol/L για γυναίκες)
		• Μικρολευκωματουρία (αναλογία κρεατινίνης λευκωματίνης > 2,5mg/mmol για άνδρες, > 3,5 mg/mmol για γυναίκες)

(Zimmet P και συν, 2001)

Πίνακας 2: Επίπτωση Νευροπαθητικού Πόνου στις Η.Π.Α.

Condition	No. per 100,000
Diabetic peripheral neuropathy	600
Postherpetic neuralgia	500
Cancer-associated	200
Multiple sclerosis	50
Phantom pain	50
Low-back pain-associated	2,100
Total (excluding back pain)	1,680 M
Total (including back pain)	3,780 M

(Galluzzi K.E., 2005)

Πίνακας 3: Ταξινόμηση της DN

A: (Boulton AJM, Ward JD, 1986)

B: (Boulton AJM, Malik RA, 1998)

A: Clinical Classification of DN	
<u>Polyneuropathy</u>	<u>Mononeuropathy</u>
Sensory	Isolated peripheral
• Acute sensory	
• Chronic sensorimotor	Mononeuritis multiplex
Autonomic	
• Cardiovascular	Isolated peripheral
• Gastrointestinal	
• Genitourinary	Truncal
• Other	
Proximal motor (amyotrophy)	
Truncal	
B: Patterns of Neuropathy in Diabetes	
Length-dependent diabetic polyneuropathy	
• Distal symmetrical sensory polyneuropathy	
• Large fiber neuropathy	
• Painful symmetrical polyneuropathy	
• Autonomic neuropathies	
Focal and multifocal neuropathies	
• Cranial neuropathies	
• Limb neuropathies	
• Proximal DN of the lower limbs	
• Truncal neuropathies	
Nondiabetic neuropathies more common in diabetes	
• Pressure palsies	
• Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathy	
Γ: Classification of DN (Said G ,2001)	

Rapidly reversible

- Hyperglycemic neuropathy

Generalized symmetrical polyneuropathies

- Sensorimotor (chronic)
- Acute sensory
- Autonomic

Focal and multifocal neuropathies

- Cranial
- Thoracolumbar radiculoneuropathy
- Focal limb
- Proximal motor (amyotrophy)

Superimposed chronic inflammatory demyelinating neuropathy

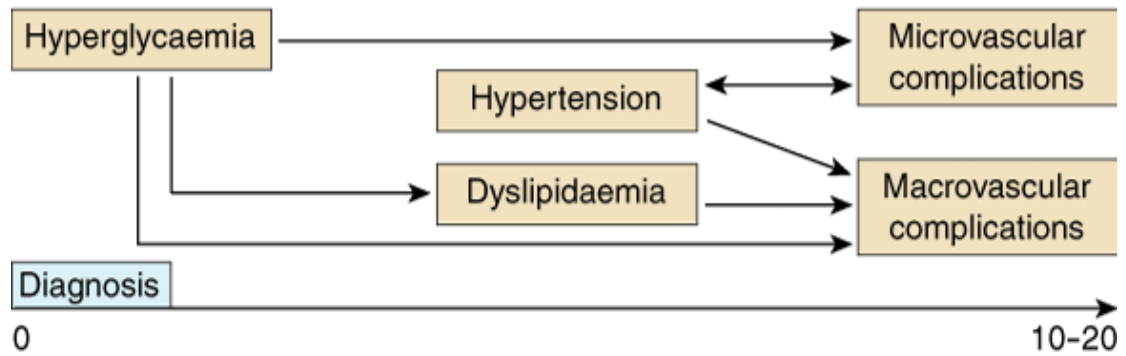
Πίνακας 4: Οξείες και χρόνιες αισθητικοκινητικές νευροπάθειες

	Acute sensory	Chronic sensorimotor
Mode of onset	Relatively rapid	Gradual, insidious
Symptoms	Severe burning pain Aching: weight loss usual	Burning pain, paresthesiae, numbness; weight loss unusual
Symptom severity	+++	0 to ++
Signs	Mild sensory in some: motor unusual	Stocking and glove sensory loss: absent ankle reflexes
Other diabetic complications	Unusual	Increased prevalence
Electrophysiological investigations	May be normal or minor abnormalities	Abnormalities unusual in motor and sensory nerves
Natural history	Complete recovery within 12 months	Symptoms may persist intermittently for years: at risk of foot ulceration

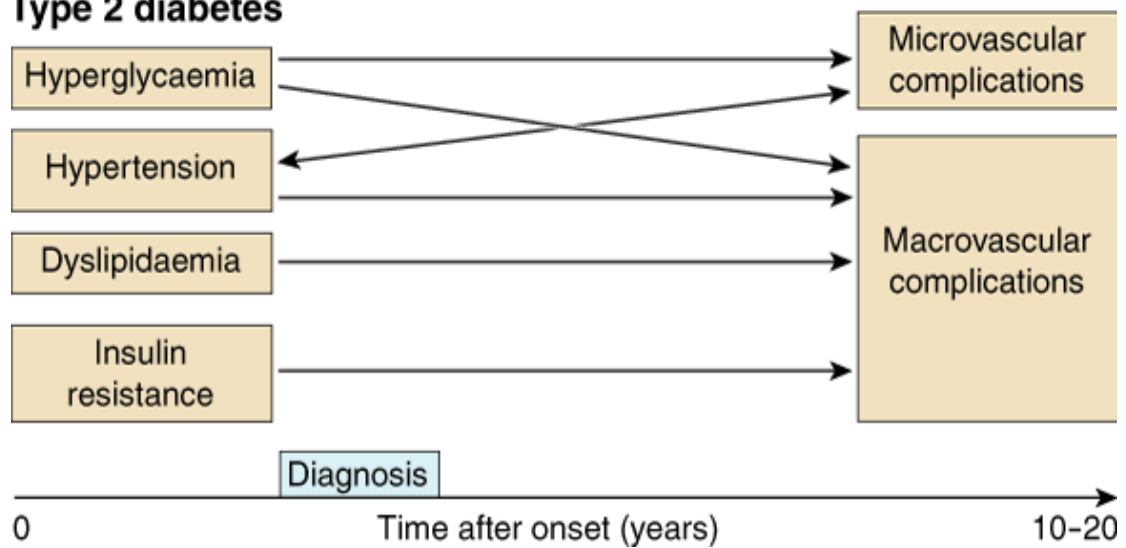
(Eaton S, Tesfaye S, 1999)

Πίνακας 5

Type 1 diabetes



Type 2 diabetes



(Bate K.L. & Jerums G, 2003)

Πίνακας 6: Περιγραφή «θετικών» νευροπαθητικών αισθητικών συμπτωμάτων

Nonpainful	Painful
Thick	Prickling
Stiff	Tingling
Asleep	Knife-like
Prickling	Electric shock-like
Tingling	Squeezing
	Constricting
	Hurting
	Burning

Freezing
Throbbing
Allodynia
Hyperalgesia

*Allodynia: the perception of pain from a nonnoxious stimulus. Adapted from ref. 32

(Apfel SC και συν 2001)

Πίνακας 7

NDS			
		Right	Left
VPT 128 Hz tuning fork; apex of big toe: normal = can distinguish vibrating/not vibrating	Normal = 0; abnormal = 1		
Temperature perception on dorsum of the foot Use tuning fork with beaker of ice/warm water			
Pin prick Apply pin proximal to big toenail just enough to deform the skin; trial pair = sharp, blunt; normal = can distinguish sharp/not sharp			
Achilles reflex	Present = 0 Present with reinforcement = 1 Absent = 2		
NDS total out of 10			

(Dyck PJ, 2003)

Πίνακας 8

Symptom or **Description**

Sign

Allodynia Pain due to nonnoxious stimuli (clothing, light touch) when applied to the affected area. May be mechanical (eg, caused by light pressure), dynamic (caused by nonpainful movement of a stimulus),

or thermal (caused by nonpainful warm, or cool stimulus)

- Anesthesia** Loss of normal sensation to the affected region
- Dysesthesia** Spontaneous or evoked unpleasant abnormal sensations
- Hyperalgesia** Exaggerated response to a mildly noxious stimulus applied to the affected region
- Hyperpathia** Delayed and explosive response to a noxious stimulus applied to the affected region
- Hypoesthesia** Reduction of normal sensation to the affected region
- Paresthesias** Nonpainful spontaneous abnormal sensations
- Phantom Pain** Pain from a specific site that no longer exists (eg, amputated limb) or where there is no current injury
- Referred Pain** Occurs in a region remote from the source

(Backonja MM 2002 & Krause SJ, 2003)

Πίνακας 9 Oral symptomatic therapy of painful neuropathy

Drug class	Drug	Daily dose (mg)	Side effects	Ref.
Tricyclics	Amitriptyline	25–150	++++	280,281
	Imipramine	25–150	++++	280,281
SSRIs	Paroxetine	40	+++	284
	Citalopram	40	+++	285
Anticonvulsants	Gabapentin	900–1,800	++	290,291
	Lamotrigine	200–400	++	292
	Carbamazepine	Up to 800	+++	289
Antiarrhythmics*	Mexilitene	Up to 450	+++	293,294
Opioids	Tramadol	50–400	+++	295,296
	Oxycodone CR [†]	10–60	++++	297,298

All medications in the table have demonstrated efficacy in randomized controlled studies.

* Mexilitene should be used with caution and with regular EKG monitoring;

† Oxycodone CR may be useful as an add-on therapy in severe symptomatic neuropathy.

(Boulton Andrew J.M., και συν, 2004)

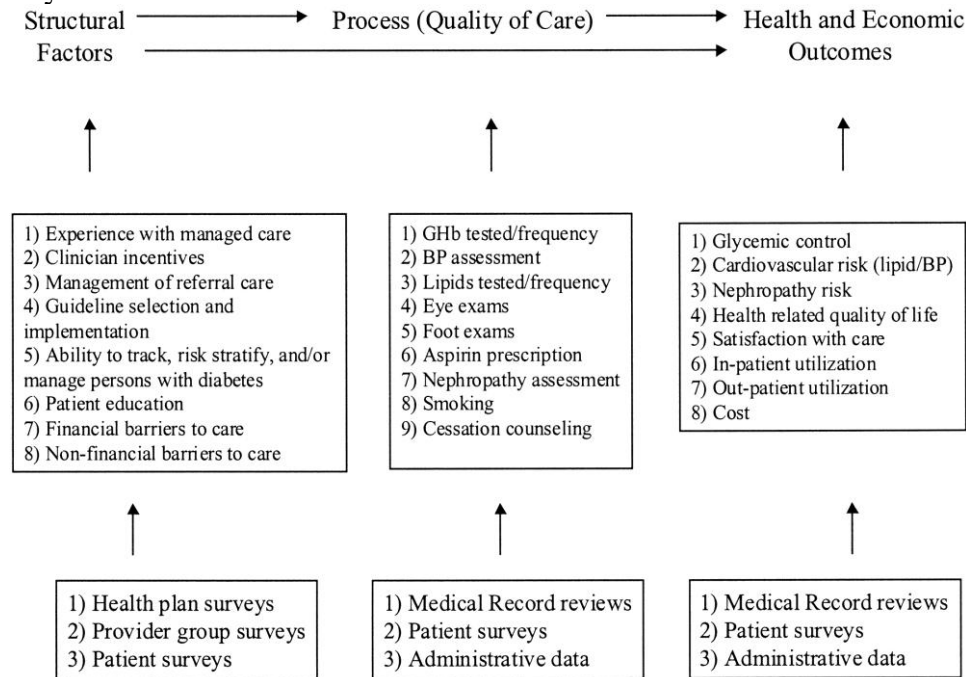
Πίνακας 10 Major intervention studies to reduce the incidence of type 2 diabetes

Study	Participants, mean duration	Participant characteristics	Incidence of diabetes
Diabetes Prevention Program (USA)	3234, 2.8 years	IGT Mean age, 50.6 years Mean BMI, 34 kg/m ²	<i>Control:</i> 11.0% pa <i>Lifestyle:</i> * 58% reduction <i>Metformin:</i> 31% reduction
Finnish study	522, 3.2 years	IGT Mean age, 55 years Mean BMI, 31 kg/m ²	<i>Control:</i> 9.8% pa <i>Lifestyle:</i> † 58% reduction
Da Qing IGT and Diabetes Study	577, 6 years	IGT Mean age, 45 years Mean BMI, 26 kg/m ²	<i>Control:</i> 13.3% pa <i>Diet:</i> ‡ 33% reduction <i>Exercise:</i> § 47% reduction <i>Diet plus exercise:</i> 38% reduction
STOP-NIDDM Acarbose Study	1429, 3.3 years	IGT Mean age, 54 years Mean BMI, 31 kg/m ²	<i>Placebo:</i> 12.7% pa <i>Acarbose:</i> 25% reduction

IGT = impaired glucose tolerance. BMI = body mass index. pa = per annum. * At least 7% weight loss and 150 min physical activity per week. † At least 5% weight loss and 210 min physical activity per week. ‡ Target BMI of 23 kg/m². § Increase exercise by at least 1 unit per day (eg, extra 30 min of slow walking or 5 min of swimming).

(Shaw J.E. & Chisholm D.J., 2003)

Πίνακας 11



(The TRIAD study. Diabetes Care 25:386-389, 2002)

Πίνακας 12 Summary of Treatments for PDN

Treatment	Putative MOA	Use/Effect	Dosage/Regimen	Comments
Disease-modifying treatments				
α -Lipoic acid	Antioxidant	Improved nerve function and symptomatic improvement	≥ 600 mg/d orally or parenterally	Promising; no data on long-term effectiveness or required maintenance
Evening primrose oil (GLA)	Increased PGE1 synthesis, feedback inhibition	Improved nerve function and symptomatic improvement	360-480 mg/d	Promising; larger studies, longer follow-up, more comprehensive assessment of symptomatic effect needed
MIRE	\uparrow Nitric oxide	\uparrow Sensation, \downarrow pain	30 min per treatment	Larger studies needed; long-term benefit,

ISDN spray	↑Nitric oxide	↓Pain, ↓ burning	1 actuation (30 mg of ISDN) to each foot at bedtime	need for maintenance unknown Further research with larger samples warranted
Pharmacologic symptomatic treatments				
Analgesics				
NSAIDs	Anti-inflammatory	↓Pain	Sulindac 200 mg twice daily or ibuprofen 600 mg 4 times a day	Larger studies over a longer duration of time are needed; potential for renal impairment and gastrointestinal hemorrhage may limit long-term use
CR oxycodone	Opioid	↓Pain, ↑QOL	Maximum 40-60 mg every 12 h	Side effects and potential for dependency may limit wide-spread and long-term use
Tramadol	Opioid (nonnarcotic); inhibits NE and 5-HT reuptake	↓Pain, ↑ functioning	200-400 mg/d in 4 divided doses	May be efficacious for patients who do not experience intolerable side effects and can adhere to 4-times-daily dosing
Antidepressants				
TCA	Inhibit 5-HT, NE reuptake	≥50% pain reduction in 69% of patients ³⁷	—	Side effects limit use for many, particularly

SSRIs	Inhibit 5-HT reuptake	↓Pain	—	older adults Fewer side effects than TCAs but may be less effective; no significant effect in pooled data from 3 trials in PDN ³⁷
Duloxetine	Inhibits 5-HT reuptake, NE reuptake	↓Pain	60 mg/d	Newly approved; effectiveness with large-scale use in general population not yet established
Trazodone	Inhibits 5-HT reuptake	↓Pain	50-100 mg/d	Only 1 small open study; 29% discontinued because of side effects
Venlafaxine	Inhibits 5-HT, NE reuptake	↓Pain	37.5-75 mg/d	Only 1 small open study
Anticonvulsants				
Gabapentin	↓Neurotransmitters	↓Pain, ↑QOL	1200-3600 mg/d	Side effects > placebo but < amitriptyline
Lamotrigine	↓Neurotransmitters	↓Pain	200-400 mg/d	Gradual titration (beginning at 25 mg/d) necessary
Pregabalin	↓Neurotransmitters	↓Pain, ↑sleep	300-600 mg/d	Recently FDA approved; initial trials demonstrate effectiveness—longterm efficacy unknown

Capsaicin topical cream	↓Substance P	↓Pain, ↑ functioning	0.075% capsaicin 4 times daily	May be beneficial for patients who do not have or can tolerate side effects (burning sensation, skin irritation)
Mexiletine	Anesthetic	↓Pain	450-675 mg/d	Presumed potential for cardiac side effects, but none seen on 24-h ECG ⁵⁶

Nonpharmacologic symptomatic treatments

Electrical stimulation (TENS, PENS(electrical spinal cord stimulation))	Pain pathway alteration	↓Pain	TENS: ~30 min 1-2 times daily; PENS: 30 min 3 times a week; electrical spinal cord stimulation: continuous	Long-term benefit, effective maintenance regimen undetermined; electrical spinal cord stimulation highly invasive, last resort treatment
Acupuncture	Unknown	↓Pain; improved sleep, mobility, mood		May be efficacious for many; further research needed; controlled, blinded studies difficult, none found
Magnet therapy	Pain pathway alteration in epidermis and dermis	↓Burning, numbness and tingling, and foot pain	Magnetic insoles worn 24 h/d	May provide some symptom reduction—further study warranted; need to wear insoles 24 h/d

Polyurethane film dressings	Protective barrier to external stimuli	↓Pain	may hamper adherence
			Further research warranted; only 1 study found

PDN = painful diabetic neuropathy; MOA = mechanism of action; GLA = γ -linolenic acid; PGE1 = prostaglandin E1; MIRE = monochromatic near-infrared photo energy; ISDN = isosorbide dinitrate; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; CR = controlled release; QOL = quality of life; NE = norepinephrine; 5-HT = serotonin; TCA = tricyclic antidepressant; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; FDA = Food and Drug Administration; ECG = electrocardiogram; TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation; PENS = percutaneous electrical nerve stimulation.

(Dworkin RH.,2002 & Boulton AJ.M. και συν, 2004)

Βιβλιογραφία

Αγγλική Βιβλιογραφία

1. Abad F, Diaz-Gomez NM, Rodriguez I, Perez R, Delgado JA: Subclinical pain and thermal sensory dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 19:827–831, 2002
2. Abraham-Inpijn L, Oosting J, Hart AA: Bell's palsy: Factors affecting prognosis in 200 patients with reference to hypertension and diabetes mellitus. *Clin Otolaryngol* 12:349–355, 1987
3. Abuaisha B, Schady W Boulton AJM: Observations on severe ulnar neuropathy in diabetes. *J Diabetes Compl* 12:128–132, 1998
4. Akbari CM, Gibbons GW, Habershaw GM, LoGerfo FW, Veves A: The effect of arterial reconstruction on the natural history of diabetic neuropathy. *Arch-Surg* 132:148–152, 1997
5. American Diabetes Association, American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes Care* 11:592–597, 1988
6. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S87–S88, 2003
7. American Diabetes Association: Patient information: a step-by-step approach to complementary therapies. *Diabetes Spectrum* 14:225, 2001
8. American Diabetes Association: Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 15:1079–1107, 1992
9. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D, SYDNEY Trial Study Group: The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 26:770–776, 2003
10. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, Freeman R, Biton V, Rendell M, Vinik A, Giuliani M, Stevens JC, Barbano R, Dyck PJ: Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 284:2215–2221, 2000

11. Apfel SC, Asbury AK, Bril V, Burns TM, Campbell JN, Chalk CH, Dyck PJ, Dyck JB, Feldman EL, Fields HL, Grant IA, Griffin JW, Klein CJ, Lindblom U, Litchy WJ, Low PA, Melanson M, Mendell JR, Merren MD, O'Brien PC, Rendel M, Rizza RA, Service FJ, Thomas PK, Walk D, Wang AK, Wessel K, Windebank AJ, Ziegler D, Zochodne DW: Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurolog Sci* 189:3–5, 2001
12. Arezzo JC, Zotova E: Electrophysiologic measures of diabetic neuropathy: mechanism and meaning. *International Rev Neurobiol* 50:229–255, 2002
13. Arezzo JC: Quantitative sensory testing. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gris FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, p. 184–189, 2003
14. Argoff MJ, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BF, Fishbais DA, Irving GA, McCarberg BH, McLean MJ, Diabetic peripheral neuropathic pain: Consensus guidelines for treatment, *J Fam Pract*:: 55 (6):1-20, 2006 Jun
15. Australian Government Department of Health and Ageing. National Integrated Diabetes Program guide for the diagnosis and detection of diabetes. Canberra: Commonwealth of Australia, 2002.
16. Azad N, Emanuele NV, Abraira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, Nuttall FQ, Comstock JP, Sawin CT, Silbert C, Rubino FA: The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA Cooperative Study on Type II Diabetes Mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Compl* 13:307–313, 1999
17. Backonja M, Glanzman RL: Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized placebo controlled clinical trials. *Clin Ther* 25:81–104, 2003
18. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain [review]. *Neurology*.; 59(5 Suppl 2):S14 –S17, 2002
19. Bastyr EJ III, Price KL, Skljarevski V, Lledo A, Vignati L. Ruboxistaurin (RBX) mesylate treatment in patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN) improves clinical global impression (CGI) and correlates with change in patient-positive sensory symptoms and neurological signs. *J Peripher Nerv Syst*; 8: 190, 2003
20. Baszanger I. *Inventing Pain Medicine: From the Laboratory to the Clinic*. Piscataway, NJ: Rutgers University Press, 1998
21. (Bate K.L. & Jerums G. Preventing complications of diabetes. *Practice Essentials-Endocrinology, MJA*, 197(4): 498-503, 2003)
22. Beck AT, Steer RA. *Beck Depression Inventory manual*. San Antonio, Tex.: Psychological Corporation, 1993

23. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 287:2570–2581, 2002
24. Boulton AJM, Ward JD: Diabetic neuropathies and pain. *Clin Endocrinol Metab* 15:917–932, 1986
25. Boulton AJM: Neuropathy and diabetes. *Diabet Rev* 7:235–410, 1999
26. Boulton AJM: The pathway to ulceration. In *The Foot in Diabetes*. Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR, Eds. Chichester, John Wiley, p. 19–31, 2000
27. Boulton AJM: Treatment of symptomatic diabetic neuropathy. *Diabete Metab Res Rev* 19:S16–S21, 2003
28. Boulton AJM, Malik RA: Diabetic neuropathy. *Med Clin N Am* 82:909–929, 1998
29. Boulton Andrew J.M., Malik Rayaz A., Arezzo Joseph, Sosenko Jay Diabetic Somatic Neuropathies, *Diabetes Care* 27:1458-1486, 2004
30. Bril V, Perkins BA: Comparison of vibration perception thresholds obtained with the Neurothesiometer and the CASE IV and relationship to nerve conduction studies. *Diabet Med* 19:661–666, 2002
31. Bril V, Perkins BA: Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 25:2048–2052, 2002
32. Bril V: Current treatment of diabetic neuropathy. *Can J Diabetes Care* 24 (Suppl. 2):67 -75, 2000
33. Bril V: Electrophysiologic testing. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, p. 177–184, 2003
34. Brown JA, Pilitsis JG. Motor cortex stimulation for central and neuropathic facial pain: a prospective study of 10 patients and observations of enhanced sensory Motor Function During Stimulation. *Neurosurgery.*; 56:290 -297, 2005
35. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813–820, 2001
36. Cameron NE, Cotter MA: Effects of protein kinase C beta inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism. *Diabete Metab Res Rev* 18:315–323, 2002
37. Cameron, N.E., Eaton, S.E., Cotter, M.A., and Tesfaye, S.. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 44:1973-1988, 2001

38. Carmeliet P, Storkebaum E: Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin Cell Dev Biol* 13:39–53, 2002
39. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA: Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 25:476–481, 2002
40. Carrington AL, Abbott CA, Shaw JE, Vileikyte L, Van Schie CHM, Boulton AJM: Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic neuropathy over a 6-year outcome period? *Diabetes Care* 25:2010–2015, 2002
41. Chin Marshall H., MD, MPH, Sandy Cook, PHD, Lei Jin, MA, Melinda L. Drum, PHD, James F. Harrison, MD, Julie Koppert, RNC, BSN, CDE, Fay Thiel, Anita G. Harrand, MS, RN, FNP, Cynthia T. Schaefer, RN, CS, Barriers to Providing Diabetes Care in Community Health Centers, *Diabetes Care* 24:268-274, 2001
42. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*;23:129-138, 1994
43. Collins S L, Moore R A, McQuay H J, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 20(6). 449-458, 2000.
44. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients—a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol*; 53: 519–523, 2000
45. Cotter MA, Ekberg K, Wahren J, Cameron NE: Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Diabetes* 52:1812–1817, 2003
46. Criqui MH: Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. *Vascular Medicine* 6 (Suppl. 1):3–7, 2001
47. Delaney CL, Russell JW, Cheng HL, Feldman EL: Insulin-like growth factor-I and over-expression of Bcl-xL prevent glucose-mediated apoptosis in Schwann cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:147–160, 2001
48. Detke M, Goldstein D, Lu Y, Iyengar S, Lee T. Efficacy of duloxetine in the treatment of the pain associated with diabetic neuropathy. *Diabetologia*; 46 [Suppl 2]: A315, 2003
49. *Diabetes Care* 26:3333-3341, 2003 © by the American Diabetes Association, Inc. 2003

50. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol.*;38:869-880, 1995
51. Douhassira D., Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4), *Pain*: 114:29-36. 2005
52. Du X, Matsumura T, Edelstein D et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest*; 112: 1049–1057, 2003
53. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain.*; 18:343 -349, 2002
54. Dyck PJ, Dyck PJB, Velosa JA, Larson TS, O'Brien PC, The Nerve Growth Factors Study Group: Patterns of quantitative sensation testing of hypoesthesia and hyperalgesia are predictive of diabetic polyneuropathy: a study of three cohorts. *Diabetes Care* 23:510–517, 2000
55. Dyck PJ, Katz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ, Service FJ: The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 43:817–824, 1993
56. Dyck PJ, Melton LJ, O'Brien PC, Service FJ: Approaches to improve epidemiological studies of diabetic neuropathy. *Diabetes* 46 (Suppl. 2):S5–S13, 1997
57. Dyck PJ, Windebank AJ: Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 25:477–491, 2002
58. Dyck PJ: Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, p. 170–175, 2003
59. Eaton S, Tesfaye S: Clinical manifestations and measurement of neuropathy. *Diabetes Rev* 7:312–325, 1999
60. Eaton SE, Harris ND, Rajbhandan SM, Greenwood P, Wilkinson ID, Ward JD, Griffiths PD, Tesfaye S: Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 358:35–36, 2001

61. Eisenberg E, Luri Y, Braker C, Daoud D, Ishay A: Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 57:505–509, 2001
62. Ekberg K, Brismar T, Johansson BL, Jonsson B, Lindstrom P, Wahren J: Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 52:536–541, 2003
63. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 2):B54–B64, 2000
64. Ezzo J, Donner T, Nickols D, Cox M: Is massage useful in the management of diabetes? A systematic review. *Diabetes Spectrum* 14:218–224, 2001
65. Feldman EL: Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem. *J Clin Invest* 111:431–433, 2003
66. Ferrans CE, Development of a conceptual model of quality of life. *Sch. Inq. Pract.*; 10 (3):293-304, 1996 Fall
67. Field T: Massage therapy for infants and children. *J Dev Behav Pediatr* 16:105–111, 1995
68. Foster AV, Eaton C, McConville DO, edmonds ME. Application of Opsite film: a new and effective treatment of painful diabetic neuropathy, *diabet. Med.*;11 (8):768-72, 1994 Oct
69. Franse LV, Valk GD, Dekker JH, Heine RJ, Van Eijk JTM: "Numbness of the feet" is a poor indicator for polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 17:105–110, 2000
70. Frischenschlager O, Pucher I, *Disabil Rehabil.* 20, 24(8):416-22, 2002.
71. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383–393, 2003
72. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain; The Neuropathic Pain Scale. *Neurology.*; 48:332 -338, 1997
73. Gelber DA, Pfeifer MA, Broadstone VL: Components of variance for vibratory and thermal thresholds testing in normal and diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 9:170–176, 1995
74. Georgoudis G., Watson P.J. & Oldham J.O., *European Journal of Pain* 4(3): 275-281, 2000

75. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, for the HOPE Study Investigators: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286:421–426, 2001
76. Gilron I, Bailey JM, Dongsheng Tu, Holden RR, Weaver DF, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.*;352:1324 - 1334, 2005
77. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK: Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 60:927–934, 2003
78. Gloria Y. Yeh, David M. Eisenberg, Ted J. Kaptchuk, Russell S. Phillips Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes *Diabetes Care* 26:1277-1294, 2003
79. Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ, Noe CE, Gajraj N: Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 23:365–370, 2000
80. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Olson WH, Kamin M: Maintenance of the long-term effectiveness of Tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Compl* 14:65–70, 2000
81. Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. *Pain Sensations and Reactions*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins;1952
82. Harris MI, Eastman R, Cowie C: Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 16:1446–1452, 1993
83. Hohman TC, Cotter, MA, Cameron NE: ATP-sensitive K(+) channel effects on nerve function, Na(+), K(+) ATPase, and glutathione in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 397:335–341, 2000
84. Horrobin DF: Essential fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. *Diabetes* 46 (Suppl. 2):S90–S93, 1997
85. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, Shigeta Y, Kikkawa R, Kaneko T, Takahashi A, Sugimura K, Koike Y, Ishii J, Sakamoto N, the SNK-860 Diabetic Neuropathy Study Group: Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care* 24:1776–1782, 2001
86. <http://www.gehon.ir.miami.edu:80/touch-research/massref.html>

87. Hughes RA. Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy [review]. *J Anat.*; 200:331–339, 2002
88. Huskisson EC: Measurement of pain. *Lancet* ii:1127–1131, 1976
89. Jarvis B, Coukell AJ: Mexilitene: a review of its therapeutic use in painful diabetic neuropathy. *Drugs* 56:691–707, 1998
90. Jensen TS: Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 6 (Suppl. A):61–68, 2002
91. Jude EB, Boulton AJM: End-stage complications of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 7:395–410, 1999
92. Karpitskaya Y, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 404:787–790, 2000
93. Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE: Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. *Am Plast Surg* 48:269–273, 2002
94. Kasajima H, Yamagishi S, Sugai S, Yagihashi N, Yagihashi S: Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patients. *Virchows Arch* 439:46–54, 2001
95. Katherine E. Galluzzi, Management of Neuropathic Pain, *JAOA • Vol 105 • No suppl_4 • 12-19• September 2005*
96. Katoulis EC, Ebdon-Parry M, Lanshammar H, Vileikyte L, Kulkani J, Boulton AJM: Gait abnormalities in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 20:1904–1907, 1997
97. Kennedy AJ, Wellmer A, Facer P, Saldanha G, Kopelman P, Lindsay RM, Anand P: Neurotrophin-3 is increased in skin in human diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:393–395, 1998
98. King RH: The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol* 54:400–408, 2001
99. Kumar D, Alvaro Ms, Julka IS: Diabetic peripheral neuropathy: effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 21:1322–1325, 1998
100. Lacomis D. Small-fiber neuropathy [review]. *Muscle Nerve.* 26:173–188, 2002
101. Leng GC, Price JF, Jepson RG: Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000123 , 2000

102. Leonard DR, Farooqi MH, Myers S. Restoration of sensation, reduced pain, and improved balance in subjects with diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with monochromatic near-infrared treatment. *Diabetes Care*; 27: 168–172, 2004
103. Llewelyn JG, Thomas PK, King RHM: Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol* 245:159–165, 1998
104. MacFarlane RM, Jeffcoate WJ. Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. *Diabet Med*;14:867–70, 1997
105. Mayfield JA, Sugarman JR: The use of Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in people with diabetes. *J Fam Pract* 49 (Suppl.):517–529, 2000
106. McQuay H, Tramer M, Nye BA: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68:217–227, 1996
107. Meijer JW, Smit AJ, Sondersen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP: Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom Score. *Diabet Med* 19:962–965, 2002
108. Melzack R. The Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987;30:191-197
109. Mendell JR, Sahenk Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy [review]. *N Engl J Med*.; 348:1243 –1255, 2003
110. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI: Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care* 13:434–437, 1990
111. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7–22, 2002
112. Mulder DW, Lambert EH, Bastron JA: The neuropathies associated with diabetes mellitus. *Neurology* 13:1021–1030, 1961
113. Myoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. In: Joeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, eds. *Bonica's management of pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
114. Nathan DM: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 328:1676–1685, 1993
115. National Institutes of Health. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension (accessed Oct 2003).

116. Nichols GA, Brown JB. The impact of cardiovascular disease on medical care costs in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*: (3) 482-6. 2002 Mar
117. Oates PJ: Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 50:325–392, 2002
118. Obrosova, I.G., Fathallah, L., and Stevens, M.J. Taurine counteracts oxidative stress and nerve growth factor deficit in early experimental diabetic neuropathy. *Exp. Neurol.* 172:211-219. 2001.
119. Oyibo S, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJM: The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 19:870–873, 2002
120. Padua L, Saponara C, Ghirlanda R, Padua R, Aprile I, Caliandro P, Tonali P: Lower limb nerve impairment in diabetic patients: multiperspective assessment. *Eur J Neurol* 9:69–73, 2002
121. Paisley AN, Abbott CA, van Schie CHM, Boulton AJM: A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med* 19:400–405, 2002
122. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes. *New Engl J Med* 333:39–84, 1995
123. Perkins BA, Greene DA, Bril V: Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 24:748–752, 2002
124. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V: Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 24:250–256, 2001
125. Petrofsky J, Bweir S, Kwan S, Sanchez M, Lee S. Improvement in dynamic stability during gait after administration of rosiglitazone in type 2 diabetes. Program and abstracts from the 64th Scientific Sessions of the American Diabetes Association;; Orlando, Florida. June 4-8, 2004
126. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes*. 1997
127. Pollard CA. Preliminary validity study of the pain disability index. *Percept Mot Skills.*; 59:974, 1984
128. Polydefkis M, Hauer P, Griffin JW, McArthur JC: Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy. *Diabet Technol Ther* 3:23–28, 2001

129. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.*; 59:1015 -1021, 2002
130. Ramsay RA, *Psychother Psychosom.*;42(1-4):69-79, 1984.
131. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383–1389, 1994
132. Redekop WK, Koopmanschap MA, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, Niessen LW: Resource consumption and costs in Dutch patients with type 2 diabetes mellitus: results from 29 general practices. *Diabet Med* 19:246–253, 2002
133. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy *Diabetes.*;37:1000-1004, 1988
134. Resnick H, Vinik A, Schwartz A, et al. Independent effects of peripheral nerve dysfunction on lower-extremity physical function in old age. *Diabetes Care.* 23:1642-1647, 2000
135. Resnick HE, Stansberry KB, Harris TB, et al. Diabetes, peripheral neuropathy, and old age disability. *Muscle Nerve.*;25:43-50, 2002
136. Rodriguez LA, Montero D: Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: a population based case-control study. *Br Med J* 319:1106–1109, 1999
137. Ross EL. The evolving role of antiepileptic drugs in treating neuropathic pain [review]. *Neurology.*; 55(5 Suppl 1):S41 –S46; discussion S54–S58, 2000
138. Sanders LJ, Frykberg RG: Charcot neuroarthropathy of the foot. In Levin and O’Neal’s *The Diabetic Foot*. 6th ed. Bowker JH, Pfeifer MA, Eds. St. Louis, CV Mosby, p. 439–466, 2001
139. Schillinger D, Grumbach K, Piette J, Wang F, Osmond D, Daher C, Palacios J, Sullivan GD, Bindman AB: Association of health literacy with diabetes outcomes. *JAMA* 288:475–482, 2002
140. Schmeichel, A.M., Schmelzer, J.D., and Low, P.A. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes.* 52:165-171, 2003.
141. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Thieme, Stuttgart;: 64–82, 2003

142. Shaw J.E. & Chisholm D.J. epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *MJA*:172(7):379-383, 2003
143. Shin JB, Seong YJ, Lee HJ, Kim SH, Park JR: Foot screening technique in diabetic populations. *J Korean Med Sci* 15:78-82, 2000
144. Sima AA: C-peptide and diabetic neuropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 12:1471-1488, 2003
145. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy [review]. *Curr Opin Neurol.* 15:595 -603, 2002
146. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gam LF: The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 53:547-552, 1992
147. Spruce MC, Potter J, Coppini DV: The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 20:88-98, 2003
148. Srinivasan S, Stevens MJ, Sheng H, Hall KE, Wiley JW: Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest* 102:1454-1462, 1998
149. Steel JM, Young RJ, Lloyd GG, Clarke BF: Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: associations with painful neuropathies and other complications. *Br Med J* 296:859-802, 1987
150. Stevens, M.J., Obrosova, I., Pop-Busui, R., Greene, D.A., and Feldman, E.L. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus. D. Porte, Jr., R.S. Sherwin, and A. Baron, editors. McGraw Hill. New York, New York, USA. 747-770, 2002
151. Stewart JD: Diabetic truncal neuropathy: topography of the sensory deficit. *Ann Neurol* 25:233-238, 1989
152. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale. Development and Validation. *Psychological Assessment.*; 7(4):524, 1995
153. Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, Eriksson KF, Lindgarde F, Rosen I, Lattimer SA, Sima AA, Sullivan K, Greene DA: Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med* 17:259-268, 2000

154. Tesfaye S, Malik RA, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, Ward JD: Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 39:329–335, 1996
155. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM and the Eurodiab IDDM study group: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the Eurodiab IDDM complication study. *Diabetologia* 39:1377–1386, 1996
156. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA: Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 348:1696–1701, 1996
157. The EURODIAB Prospective Complications Study (PCS) Group: Cardiovascular risk factors predict diabetic peripheral neuropathy in type 1 subjects in Europe. *Diabetologia* 42:A50–A181, 1999
158. The TRIAD Study Group: The Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study: a multicenter study of diabetes in managed care (Review Article). *Diabetes Care* 25:386–389, 2002
159. Thomas PK: Classification of the diabetic neuropathies. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, p. 175–177, 2003
160. Tkac I, Bril V: Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 21:1749–1752, 1998
161. Tremont- Lukats IW, Megelf C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy, *Drugs*, 60 (5):1029-52, 2000 Nov
162. Trichopoulou A, Costacou T, Trichopoulos D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*; 348: 2599-2608, 2003
163. Tuomilehto J, Lindstrom J, Uusitupa M, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*; 344: 1343-1350, 2001
164. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 317:703–713, 1998

165. UKPDS: Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:837–853, 1998
166. Valensi P, Girod I, Baron F, Moreau- Defarges T, Guillon P. Quality of life and clinical correlates in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab;* 31 (Pt 1): 263-71, 2005 June
167. Valk GD, Grootenhuis PA, van Eijk JT, Bouter LM, Bertelsmann FW: Methods for assessing diabetic polyneuropathy: validity and reproducibility of the measurement of sensory symptom severity and nerve function tests. *Diabetes Res Clin Pract* 47:87–95, 2000
168. Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ: Patient education for preventing diabetic foot ulceration: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin N Am* 31:633–658, 2002
169. Vest G: Acupressure, breath awareness help diabetes patients. *Massage Magazine* 86:64, 2000
170. Vileikyte L, Peyrot M, Bundy C, Rubin PR, Leventhal H, Mora P, Shaw JE, Baker P, Boulton AJM: The development and validation of a neuropathy and foot ulcer specific quality of life rate. *Diabetes Care* 26:2549–2555, 2003
171. Vinik A, Tesfaye S, Zhang D, Bastyr E: LY333531 treatment improves diabetic peripheral neuropathy with symptoms (Abstract). *Diabetes* 51 (Suppl. 2):A79, 2002
172. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy [review]. *Cleve Clin J Med;* 68:928 –930,932,934–944, 2001
173. Vinik AI, Maser RE, Mitchell B, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy: a technical review. *Diabetes Care* 26:1553–1579, 2003
174. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL: Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 43:957–973, 2000
175. Vinik AI. Diabetic neuropathy, mobility and balance. *Geriatric Times.*; 4:13-15, 2003.
176. Vinik, A.I., et al.. Diabetic autonomic neuropathy. In Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus. D. Porte, Jr., R.S. Sherwin, and A. Baron, editors. McGraw Hill. New York, New York, USA. 789–804, 2002
177. Vital A. Paraproteinemic neuropathies [review]. *Brain Pathol.*;11:399 –407, 2001

178. Wagner EH, Sandhu N, Newton KM, McCulloch DK, Ramsey SD, Grothaus LC: Effect of improved glyceemic control on health care costs and utilization. *JAMA* 285:182–189, 2001
179. Ware JE, Snow KK, Kosinski MA, Gandek MS. SF-36 Health Survey manual and interpretation guide. Boston: Nimrod Press, 1997.
180. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, Takasu T, Kajinuma H, Kuzuya N, Irie M: Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 10:19–27, 1990
181. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J: Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 105:71–78, 2003
182. Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, Cole SP, Parry GJ, Hayat G, Cohen JA, Page JC, Bromberg MB, Schwartz SL: Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 86:736–746, 2003
183. Wellmer A, Misra VP, Sharief MK, Kopelman PG, Anand P: A double-blind placebo-controlled clinical trial of recombinant human brain-derived neurotrophic factor (rhBDNF) in diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 6:204–210, 2001
184. Wilbourn AJ: Diabetic entrapment and compression neuropathies. In *Diabetic Neuropathy*. Dyck PJ, Thomas PK, Eds. Philadelphia, WB Saunders, p. 481–508, 1999
185. Wong DL, Hockenberry-Eaton M, Wilson D, Winkelstein M, Schwartz P. Whaley and Wong's *Essentials of Pediatric Nursing*. 5th ed. St Louis, Mo: Mosby;:1301, 2001
186. World Health Organisation , *Lancet*: 26;1 (8387):1172-3. 1984 May
187. Wu W, Li C: Diabetes mellitus treated by massage. *J Tradit Chin Med* 18:64–65, 1998
188. Young MJ, Veves A, Walker MG, Boulton AJM: Correlations between nerve function and tissue oxygenation in diabetic patients: further clues to the aetiology of diabetic neuropathy? *Diabetologia* 35:1146–1150, 1992
189. Yuen KC, Baker NR, Rayman G: Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Diabetes Care* 25:1699–1703, 2002

190. Ziegler D, Luft D: Clinical trials for drugs against diabetic neuropathy: can we combine scientific needs with clinical practicalities? *Int Rev Neurobiol* 50:431–463, 2002
191. Ziegler D: Treatment of neuropathic pain. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Gris FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, p. 211–226, 2003
192. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*; 414: 782-787, 2001
193. Zotova EV, Chistiakov DA, Savost'ianov KV, Bursa TR, Galeev IV, Stokov IA, Nosikov VV: Association of the SOD2 Ala(-9)Val and SOD3 Arg213Gly polymorphisms with diabetic polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type 1. *Mol Biol (Mosk)* 37:404–408, 2003