

Σακχαρώδης διαβήτης και νευροπαθητικός πόνος: Αιτιολογία – Κλινικές εκδηλώσεις – Διαφορική διάγνωση – Θεραπευτική αντιμετώπιση

Ι. Λεγάκης¹
Α. Μπαρμπούνη²
Γ.Π. Χρούσος³

Περίληψη

Ο νευροπαθητικός πόνος συνήθως προκαλείται από μια προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο των νευρικών ινών που χαρακτηρίζεται από χρονιότητα. Στην περίπτωση αυτή η αίσθηση του πόνου δεν προκύπτει από κάποιο γεγονός ή κάκωση αλλά το σώμα μας στέλνει σήματα πόνου στον εγκέφαλό μας χωρίς εμφανή αιτία. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, ο σακχαρώδης διαβήτης ευθύνεται για το 30% των περιπτώσεων εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου, στο πλαίσιο της νοσολογικής οντότητας που ονομάζεται διαβητική νευροπάθεια.

Η διαβητική νευροπάθεια είναι η πιο συχνή και προβληματική επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Ο όρος περιλαμβάνει πολλές διακριτές κλινικές οντότητες που έχουν ταξινομηθεί κάτω από τους ορισμούς της διάχυτης πολλαπλής νευροπάθειας, των μονο-νευροπάθειων, στις νευροπάθειες από πίεση και στα ειδικά σύνδρομα των νευροπαθειών. Η κλινική εκτίμηση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας και της επακόλουθης θεραπείας απαιτεί πολυπαραγοντική ανάλυση εργαστηριακών και κλινικών παραμέτρων. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να εξετάζονται και για νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος, καθώς υπάρχει υψηλός βαθμός συνύπαρξης των δύο επιπλοκών.

Νέες πληροφορίες σχετικά με την παθογένεια της διαβητικής πολυνευροπάθειας εμφανίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία, γεγονός που θα οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων που θα στοχεύουν σε νέα παθογενετικά μονοπάτια.

Παρ' όλο που, επί του παρόντος, δεν υπάρχει θεραπευτική αγωγή που δυνητικά να αντιστρέφει την κλινική πορεία της νόσου, η βαρύτητα της διαβητικής νευροπάθειας μπορεί να μειωθεί. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εντοπίζουμε ασθενείς με πρώιμα συμπτώματα διαβήτη και νευροπάθειας, επειδή οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να είναι πιο αποτελεσματικές σε αυτόν τον πληθυσμό. Η αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας πρέπει πάντα να λαμβάνει υπόψη τους παράγοντες κινδύνου καθώς και τη δημιουργία εξατομικευμένου θεραπευτικού σχεδίου με γνώμονα την ανακούφιση των ασθενών και τη βελτίωση του βιοτικού επιπέδου.

¹ Ενδοκρινολογικό Τμήμα
Όμιλος ΙΑΣΩ

² Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

³ Τμήμας Παιδιατρικής,
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών

1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος, η οποία απαιτεί συνεχή ιατρική φροντίδα και εκπαίδευση του ασθενούς για την αποτροπή του κινδύνου οξείων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Στις μέρες μας, υπάρχουν αποτελεσματικές παρεμβάσεις για την αποτροπή της εξέλιξης του προ-διαβήτη σε διαβήτη καθώς και τη μείωση του κινδύνου των επιπλοκών. Σημαντικός στόχος που επιτυγχάνεται με την καλή γλυκαιμική ρύθμιση, δηλαδή με την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, είναι η μείωση της νοσηρότητας, που σχετίζεται με μακροπρόθεσμες μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές¹. Η πιο συχνή επιπλοκή στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, ανεξαρτήτως ηλικίας, είναι η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ), η βλάβη δηλαδή των νευρών εξαιτίας του διαβήτη². Η επίπτωση της ΔΝ, και μάλιστα της περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας, αγγίζει το 90% στους διαβητικούς ασθενείς, ενώ είναι υπεύθυνη για το 50% των βλαβών των κάτω άκρων³. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η ένταση του νευροπαθητικού πόνου δεν σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νευροπάθειας, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου χωρίς την ύπαρξη βλάβης των νευρών⁴.

2. Νευροπαθητικός πόνος

Ο πόνος είναι μια υποκειμενική δυσάρεστη εμπειρία, αισθητική και συναισθηματική που συνδέεται είτε με πραγματική ιστική βλάβη ή που περιγράφεται ως τέτοια και είναι συνήθως αποτέλεσμα διεργασιών που ξεκινούν από ένα βλαπτικό ερέθισμα ή μια νόσο. Ο πόνος αποτελείται από δύο συνιστώσες: Την αισθητική (φυσική) και τη συναισθηματική (ψυχολογική-υποκειμενική). Οι δύο αυτές συνιστώσες βρίσκονται μεταξύ τους σε μια δυναμική σχέση που διαμορφώνεται και εκφράζεται ανάλογα με το άτομο, το περιβάλλον, τον χώρο και τον χρόνο^{5,6}.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι πόνου, συμπεριλαμβανομένου του αλγαισθητικού πόνου (ο οποίος εμφανίζεται ως αποτέλεσμα σωματικών ή σπλαχνικών τραυματισμών, μέσω της διέγερσης αλγοϋποδοχέων και είναι συνήθως πόνος οξύς, συνεχής, σταθερός, διαξιφιστικός, εντοπισμένος) καθώς και του νευροπαθητικού πόνου^{7,8}.

Έτσι ενώ ο αλγαισθητικός πόνος προέρχεται

από μια γνωστή ή εμφανή πηγή ερεθίσματος (π.χ., τραυματισμός, μετάσταση, ισχαιμία, αρθρίτιδα), ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να συμβεί και εν απουσία μιας ανιχνεύσιμης αιτίας που τον προκαλεί⁹. Γενικά, ο οξύς πόνος προκαλεί έναν «συναγεγρημό» που οδηγεί σε επακόλουθες προστατευτικές και αμυντικές αντιδράσεις.

Ο νευροπαθητικός πόνος, ωστόσο, δεν σημαίνει άμεσο κίνδυνο και χαρακτηρίζεται από χρονιότητα. Αντιπροσωπεύει μια καθυστερημένη, επαναλαμβανόμενη αντίδραση σε μία βλάβη που δεν είναι πλέον οξεία αλλά συνεχίζει να εκφράζεται ως παρατεινόμενο επώδυνο ερέθισμα, χωρίς καμιά βιολογική σκοπιμότητα ή χρησιμότητα. Αυτή η νευρική δυσλειτουργία μπορεί να οφείλεται σε συμπίεση, διατομή, διήθηση, φλεγμονή, ισχαιμία ή μεταβολική βλάβη των κυττάρων ή των νευρώνων ή συνδυασμό αυτών.

Ο Διεθνής Οργανισμός Μελέτης του Πόνου (International Association for the Study of Pain – IASP) ορίζει τον νευροπαθητικό πόνο ως πόνο που προκαλείται από βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος είτε περιφερικά (περιφερικός νευροπαθητικός πόνος) είτε κεντρικά (κεντρικός νευροπαθητικός πόνος).

Παραδείγματα περιφερικού νευροπαθητικού πόνου αποτελούν η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, η μεθερπητική νευραλγία, η νευροπάθεια προκαλούμενη από αντινεοπλασματική θεραπεία, η αισθητική νευροπάθεια από HIV λοίμωξη, η νευροπάθεια από νεοπλασματική διήθηση, ο πόνος στο «μέλος-φάντασμα», ο πόνος έπειτα από μαστεκτομή, τα σύνδρομα σύνθετου περιοχικού πόνου (αλγοδυστροφία, αντιδραστική συμπαθητική δυστροφία), η νευραλγία τριδύμου κ.ά. Τα σύνδρομα που προκαλούν κεντρικό νευροπαθητικό άλγος είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο τραυματισμός ή συμπίεση του νωτιαίου μυελού, το κεντρικό άλγος μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, η νόσος του Parkinson κ.ά.¹⁰

Ο νευροπαθητικός πόνος είναι πολύ συχνός, συμπέρασμα που προκύπτει από τα αποτελέσματα της πρώτης ευρωπαϊκής έρευνας για την ανίχνευση και την καταγραφή των επώδυνων νευροπαθητικών διαταραχών που πραγματοποιήθηκε το 2006 σε μεγάλες ευρωπαϊκές χώρες. Σύμφωνα λοιπόν με τα στοιχεία που κατέδειξε η έρευνα, ο επιπολασμός

του νευροπαθητικού πόνου στο Ηνωμένο Βασίλειο, Γαλλία, Γερμανία και Ισπανία κυμαίνεται μεταξύ 6,0%-8,2%^{11,12}.

Η επώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια (επώδυνη ΔΠΝ) και η μεθερπητική νευραλγία (MEN) είναι δύο από τις πλέον κοινές μορφές νευροπαθητικού πόνου. Υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό 11%-26% των ασθενών με διαβήτη αναπτύσσουν επώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια^{13,14}. Επίσης, μεταξύ των ασθενών με χρόνια οσφυαλγία, το 37% υπολογίζεται ότι εμφανίζει νευροπαθητικό πόνο¹⁵. Ο νευροπαθητικός πόνος εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών με καρκίνο¹⁶. Ο νευροπαθητικός πόνος επηρεάζει το 8% των ασθενών μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹⁷ και το 75% των ασθενών με βλάβη του νωτιαίου μυελού¹⁸.

Οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο συχνά εμφανίζουν συννοσηρές καταστάσεις¹⁹ όπως διαταραχές του ύπνου που οφείλονται σε πόνο, άγχος και καταθλιπτικές διαταραχές. Τα άτομα με σοβαρό ή χρόνιο πόνο συχνά βιώνουν διαταραχές και στη διάθεση²⁰⁻²². Σε αυτή τη σύνθετη αλληλοσυσχέτιση μεταξύ πόνου, ύπνου και διάθεσης, οι συννοσηρές καταστάσεις ενδέχεται να επιδεινώνουν η μία την άλλη.

Ο νευροπαθητικός πόνος έχει σπάνια μελετηθεί σε βρέφη, παιδιά και εφήβους. Στις αιτίες του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου σε παιδιά περιλαμβάνονται η κάκωση νεύρου, η παγίδευση νεύρου ή η εξωτερική του πίεση από οποιαδήποτε χωροκατακτητική βλάβη, όπως από όγκο ή απόστημα, η βλάβη νεύρου από HIV λοίμωξη ή από τις τοξικές επιδράσεις της αντιρετροϊκής αγωγής, οι καλοήθεις όγκοι νεύρων όπως νευρίνωμα ή νευρώμα ουλής («ψευδονεύρωμα») μετά από τραύμα ή επέμβαση, ο πόνος «μέλους-φάντασμα», η επινέμηση νεύρου από καρκινικούς όγκους, καθώς και η βλάβη νεύρου λόγω αντικαρκινικής αγωγής (π.χ., χημειοθεραπεία, ακτινοβολία)²³. Στις αιτίες κεντρικού νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνεται ο πόνος λόγω τραυματισμού του νωτιαίου μυελού. Ακόμη, τα παιδιά μπορεί να προσβληθούν και από άλλα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου, όπως οι συγγενείς εκφυλιστικές περιφερικές νευροπάθειες και οι φλεγμονώδεις νευροπάθειες (π.χ., σύνδρομο Guillain-Barré)²⁴. Σημειώνεται ότι πολλές καταστάσεις με νευροπαθητικό πόνο που απαντούν συ-

χνά σε ενήλικες, όπως η διαβητική νευροπάθεια, η μεθερπητική νευραλγία και η νευραλγία του τριδύμου, είναι σπάνιες σε παιδιά.

2.1 Αιτιολογία

Στην αιτιολογία του νευροπαθητικού πόνου (ΝΠ) περιλαμβάνεται ένα ευρύ φάσμα ετερογενών νοσημάτων όπως:

2.1.1. Ρευματολογικά – Μυοσκελετικά Νοσήματα

Τα ρευματικά νοσήματα υπολογίζεται ότι στο 60% των περιπτώσεων προκαλούν νευροπαθητικό πόνο. Μπορεί να διαχωριστούν σε νευροπαθητικό πόνο που προέρχεται από αυτοάνοσα ή φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα όπως είναι: οι βλάβες του ΚΝΣ και των περιφερικών νεύρων, πολ/πλές μονονευρίτιδες, πολυνευρίτιδες, αγγειίτιδες νεύρων και ΚΝΣ από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), συστηματικές αγγειίτιδες, ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.ά.²⁵

Συχνότερος είναι ο νευροπαθητικός πόνος που παρουσιάζεται σε ρευματικά μυοσκελετικά σύνδρομα μηχανικής-εκφυλιστικής αιτιολογίας. Αυτά είναι τα σπονδυλογενή (δισκογενή) σύνδρομα όπως:

- α) Η δισκοκήλη που μπορεί να πιέξει τον νωτιαίο μυελό (NM) ή τις νωτιαίες ρίζες.
- β) Η κεντρική στένωση του νωτιαίου σωλήνα όπου πιέζεται ο νωτιαίος μυελός και οι ρίζες στον αυχένα, τη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης.
- γ) Η πλάγια (τροματική) στένωση όπου παγιδεύονται οι εξερχόμενες ρίζες και
- δ) Τα σύνδρομα «παγίδευσης» περιφερικών νεύρων όπως είναι το σύνδρομο θωρακικής εξόδου, του απιοειδούς μυός, του καρπιαίου και του ταρσιαίου σωλήνα, του ωλενίου νεύρου στον αγκώνα και στην άκρη χείρα, και η παραιοθητική μηραλγία. Τα σύνδρομα αυτά θεραπεύονται εύκολα και με τοπική έγχυση στεροειδών.

2.1.2 Μεθερπητική Νευραλγία

Η μεθερπητική νευραλγία (MEN) ανήκει στα σύνδρομα χρόνιου περιφερικού νευροπαθητικού πόνου. Ορίζεται ως «πόνος ή ανώμαλες αισθήσεις»

με δερματομιακή κατανομή που εμφανίζεται ή επιμένει 120 ημέρες μετά την έναρξη της ερπητικής λοίμωξης ενώ μπορεί να διαρκέσει και πέραν του έτους στο 9% των ασθενών. Η τοποανατομική εντόπιση της MEN κατά συχνότητα εμφάνισης είναι θωρακική, οσφυϊερά, αυχενική, στο τριδύμο και στα κρανιακά νεύρα. MEN εμφανίζει το 15% του πληθυσμού με ερπητική λοίμωξη. Επιβαρυντικούς παράγοντες αποτελούν η ηλικία (>70 ετών 35%-47,5%), η ανοσοκαταστολή, ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η βαρύτητα της βλάβης και η έκταση της δερματομιακής κατανομής²⁶.

2.1.3. Επώδυνη Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια.

Η περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔΝ) εμφανίζεται στο 50% του πληθυσμού με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Οφείλεται σε καταστροφική νεύρων λόγω της μικροαγγειοπάθειας των αγγείων που τα τροφοδοτούν (vasa nervorum). Η κλινική συμπτωματολογία της ποικίλλει. Ένα ποσοστό 10%-26% του πληθυσμού με ΠΔΝ εμφανίζει πόνο (επώδυνη-ΠΔΝ) που εντοπίζεται κυρίως στα άκρα. Είναι μέτριος έως σοβαρός (80%) και είναι δυνατόν να συνυπάρχει με υπαισθησία τύπου γάντι-κάλτσα, κινητικές διαταραχές και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ). Ο νευροπαθητικός πόνος εκδηλώνεται με πολλαπλές μορφές στα περιφερικά τμήματα των κάτω άκρων (δάκτυλα των ποδιών, κνήμες, πέλματα) όπως κάψιμο, μούδιασμα, μυρμηγκιασμα, κνησμό, αίσθημα κρύου ή ζεστού, αίσθημα σφιξίματος κ.λπ. Τα συμπτώματα αυτά επιδεινώνονται στην κατάκλιση, κυρίως το βράδυ. Επίσης, αφορούν και τα δύο πόδια, ενώ οι πάσχοντες ανακουφίζονται με τη βόδιση. Τα συμπτώματα εξελίσσονται και επηρεάζουν την υγεία και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Ως γενικές οδηγίες συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος και διατήρηση επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (70-130 mg/dl ή 3,9-7,2 mmol/l πριν το γεύμα), η διατήρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης Hb_{1A_C} < 7%, η υγιεινή των άκρων και η τήρηση συγκεκριμένου τρόπου ζωής (διακοπή λήψης αλκοόλ, χρήσης καπνού, άσκηση, διατροφή). Ωστόσο, από τη στιγμή που αρχίσουν τα συμπτώματα, σπανίως υποχωρούν από μόνα τους και χρειάζεται να γίνει έναρξη ειδικής φαρμακευτικής αγωγής. Παρά τις υπάρχουσες θεραπείες, πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να

μην υποβάλλονται σε αυτές, με συνέπεια να παρουσιάζουν πολλά προβλήματα στην καθημερινότητά τους από δυσκολίες στον ύπνο έως κατάθλιψη, άγχος και διαταραχές στην κοινωνική και συναισθηματική τους συμπεριφορά²⁷.

2.1.4. Χρόνια Οσφυαλγία με νευροπαθητικό στοιχείο

Χρόνια οσφυαλγία ορίζεται ο πόνος που συνεχίζεται πέραν των 12 εβδομάδων, εντοπίζεται στην περιοχή μεταξύ 10^{ης} πλευράς και έσω μηρογλουτιαίας πτυχής με ή χωρίς αντανάκλαση στο κάτω άκρο. Η χρόνια οσφυαλγία ανήκει στα σύνδρομα μεικτού πόνου για τον οποίο ευθύνονται αλγαισθητικοί και νευροπαθητικοί μηχανισμοί πόνου. Το 20%-37% των ασθενών με χρόνια οσφυαλγία έχει νευροπαθητικό στοιχείο πόνου. Η παρουσία νευροπαθητικού στοιχείου συνδυάζεται με μεγαλύτερης έντασης πόνο και υψηλότερο κόστος υγείας. Μηχανισμοί που ευθύνονται για το νευροπαθητικό στοιχείο είναι: Η μηχανική συμπίεση νευρικής ρίζας από προβάλλουσα κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου (μηχανικός νευροπαθητικός πόνος νευρικής ρίζας), η βλάβη τοπικών νευρικών προσεκβολών στον εκφυλισμένο δίσκο (τοπικός νευροπαθητικός πόνος) και η επίδραση μεσολαβητών φλεγμονής που προέρχονται από τον εκφυλισμένο δίσκο ή τις νευρικές ίνες (φλεγμονώδης νευροπαθητικός πόνος νευρικής ρίζας)²⁸.

2.1.5. Χρόνιος Μετεγχειρητικός Νευροπαθητικός Πόνος

Ο χρόνιος μετεγχειρητικός πόνος είναι συνήθως ΝΠ πόνος. Ορίζεται (MTX) ως «ο πόνος που διαρκεί τουλάχιστον 2 μήνες μετά από χειρουργική επέμβαση ενώ έχει αποκλειστεί κάθε άλλη αιτία που να ευθύνεται για την ύπαρξή του (π.χ., χρόνια φλεγμονή, εξέλιξη κακοήθειας)». Συνήθη σύνδρομα MTX νευροπαθητικού πόνου είναι αυτά που παρατηρούνται μετά μαστεκτομή, θωρακοτομή, διόρθωση βουβωνοκήλης, καισαρική τομή, ακρωτηριασμός άκρου και ολική αρθροπλαστική. Προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση του ΝΠ αποτελούν η χειρουργική τεχνική, η έντασή του προ & μετεγχειρητικά, η γενετική υποδομή και η χαρακτηρισιολογική ψυχοσύνθεση του ασθενούς, οι συνοδές θεραπείες κ.ά.²⁹.

2.1.6. Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος καρκίνοπαθούς

Ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν χρόνο ΝΠ πόνο σε ποσοστό 19-39% πολλαπλής αιτιολογίας. Κύριες αιτίες είναι η ίδια η νόσος (επέκταση του όγκου & διήθηση νευρικών σχηματισμών, πίεση/διήθηση του νωτιαίου μυελού, παρανεοπλασματική νευροπάθεια), η θεραπεία (χειρουργική, χημειοθεραπεία) και τα σχετιζόμενα με τον καρκίνο αίτια³⁰.

2.1.7. Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος μετά χημειοθεραπεία (ΧΜΘ)

Οφείλεται σε βλάβη περιφερικών νευρών, αισθητικών, κινητικών και του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) από ορισμένα κυτταροστατικά φάρμακα. Είναι δόσοεξαρτώμενη & προσβάλλει μέχρι και το 90% των ασθενών που λαμβάνουν ΧΜΘ. Είναι μερικώς αναστρέψιμη ή παραμένει ως μόνιμη βλάβη στο 20% των ασθενών που θα την εμφανίσουν. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το είδος του ΧΜΘ φαρμάκου, ο τρόπος-χρόνος χορήγησης, η συνυπάρχουσα νευροπάθεια, οι συνήθειες του ασθενούς (κάπνισμα, αλκοόλ κ.ά.). Εκδηλώνεται με αισθητικού τύπου διαταραχές με κατανομή του τύπου γάντι-κάλτσα που συνήθως είναι αμφοτερόπλευρη και συμμετρική³¹.

2.2 Κλινικές εκδηλώσεις νευροπαθητικού πόνου

Η εκτίμηση του ασθενούς με υποψία νευροπαθητικού πόνου στοχεύει:

- Στην αναγνώριση του νευροπαθητικού πόνου
- Στην εντόπιση της βλάβης
- Στη διάγνωση της νόσου ή του συμβάντος
- Στην εκτίμηση των λειτουργικών περιορισμών που προκαλούνται από τον πόνο
- Στην εκτίμηση της ψυχολογίας
- Στην εκτίμηση συνυπαρχουσών διαταραχών (αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, χρόνια κόπωση, ανικανότητα, οικογενειακές και κοινωνικές επιδράσεις κ.ά.)

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου ανάλογα με τον τρόπο που παράγονται και εμφανίζονται διαχωρίζονται σε δύο σαφείς κατηγορίες:

A) Συμπτώματα ηρεμίας (αυτόματα) και
B) Προκλητά συμπτώματα

A) Συμπτώματα ηρεμίας ή Αυτόματη συμπτω-

ματολογία

- Παραισθησίες/Δυσαισθησίες
- Κανσαλγίες
- Παροξυσμικός – Διαξιφιστικός πόνος
- Πόνος τύπου ηλεκτρικού ρεύματος
- Υπαισθησία, μυϊκή ατροφία, δεσμιδώσεις
- Ειδικά νευρολογικά συμπτώματα (χοραιοαθροιστικές κινήσεις, μυοκλονίες κ.λπ.)
- B) Προκλητή συμπτωματολογία
- Αλλοδυνία: πόνος σε φυσιολογικά ανώδυνα ερεθίσματα, π.χ., η απλή επαφή στο πάσχον μέλος προκαλεί αβάσταχτο πόνο.
- Υπεραλγησία: ο πόνος σε φυσιολογικό ερέθισμα είναι υπερβολικός. Διακρίνεται σε υπεραλγησία αφής, στατική, κρύου, θερμού. Άλλα χαρακτηριστικά συμπτώματα ΝΠ
- Από το μυοσκελετικό: Αρθρική δυσκαμψία, υποκινητικότητα, μυϊκή αδυναμία και ατροφία.
- Συμπτωματολογία από το αυτόνομο νευρικό σύστημα: Στον ΝΠ εμπλέκεται το συμπαθητικό σύστημα. Μεταβολές στην εφίδρωση, τη θερμοκρασία και το χρώμα του δέρματος, απόπτωση τριχών όπως σε περιπτώσεις συνδρόμου αλγοδυστροφίας λόγω παθολογικής αγγειοκινητικής λειτουργίας. Στις δοκιμασίες ιδρώτα παρατηρείται συνήθως υπερέκκριση ιδρώτα με καθυστέρηση ή ελάττωση στην ποσότητα³².

2.2.1 Αξιολόγηση και εκτίμηση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας (ΕΔΝ)

Η διάγνωση της ΕΔΝ βασίζεται στην κλινική εκτίμηση καθώς και στο ιστορικό του ΝΠ, στις κλινικές δοκιμασίες με παθολογικά ευρήματα, καθώς και στους υπάρχοντες τυχόν λειτουργικούς περιορισμούς που σχετίζονται με τη νευροπάθεια. Αν και θα μπορούσε να διατυπωθεί η άποψη ότι η πιστοποίηση της νευροπάθειας γίνεται μέσω κλινικών δοκιμασιών που εκτιμούν τη λειτουργικότητα μεγάλων νευρικών ινών (βλάβη σε αυτές ευθύνεται για την απουσία της αίσθησης), των αντανάκλαστικών και όχι αυτού καθ'εαυτόν του πόνου όπου συμμετέχουν κυρίως μικρές νευρικές ίνες.

Οι κλίμακες εκτίμησης του ΝΠ είναι κατασκευασμένες με σκοπό να βοηθήσουν στη διάγνωση και στη μέτρηση της βαρύτητας της υποκειμένης νόσου^{33,34}. Η μέθοδος ανίχνευσης της νευροπάθειας από το Michigan [Michigan Neuropathy

Screening Instrument (MNSI)] καθώς και η μέθοδος εκτίμησης του βαθμού αναπηρίας [Neuropathy Disability Score (NDS)] σχεδιάστηκαν με σκοπό την αξιολόγηση των νευροπαθητικών αλλοιώσεων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία προσυμπτωματικής αξιολόγησης στην περίπτωση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας^{35,36}. Η βαρύτητα του πόνου μπορεί να ποσοτικοποιηθεί και να αξιολογηθεί μέσω βαθμολογικών κλιμάκων πόνου όπως της σύντομης απογραφής πόνου και του ερωτηματολογίου ΝΠ^{37,38}. Το ερωτηματολόγιο ΝΠ μπορεί να συνδυαστεί και με το ερωτηματολόγιο των συμπτωμάτων του ΝΠ με σκοπό την καταγραφή και αξιολόγηση των συμπτωμάτων για την παρούσα νόσο³⁹. Επιπλέον η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών μπορεί να περιγραφεί με τη χρήση ειδικού ερωτηματολογίου που προσδιορίζει συγκεκριμένη κλίμακα ποιότητας ποσοτικοποιώντας και αυτή την παράμετρο [neuropathy-specific quality of life scores (Neuro-QoL)]⁴⁰.

Λόγω της υποκειμενικότητας των συμπτωμάτων στην περίπτωση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας, πολλές φορές παρατηρείται μείωση της επαναληψιμότητας των αποτελεσμάτων και της ευαισθησίας στην εμφάνιση νέων ευρημάτων όσο και στην αντικειμενική παρακολούθηση των ασθενών αυτών⁴¹. Αν και παρεμβατικές μέθοδοι όπως η βιοψία δέρματος (για την εκτίμηση ενδοεπιδερμικών νευρικών ινών)⁴² καθώς και η «κερατοειδική» συνεστιακή μικροσκοπία (εκτίμηση νευρικών δομών του κερατοειδούς) έχουν χρησιμοποιηθεί για την πιστοποίηση της νευροπάθειας, δεν υπερτερούν από τις μη επεμβατικές μεθόδους κλινικής αξιολόγησης⁴³.

2.2.2 Νευροπαθητικό άλγος και δημόσια υγεία

Σύμφωνα με τα πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα, το χρόνιο νευροπαθητικό άλγος, που μαστιάζει συχνά τους πάσχοντες από διαβητική νευροπάθεια, τείνει πλέον να αναγνωριστεί ως σημαντική αιτία αναπηρίας και νοσηρότητας, οπότε η μελέτη του σταδιακά συστηματοποιείται και η θεραπεία του αποκτά όλο και μεγαλύτερη προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία. Έχει δειχθεί πως η διαβητική νευροπάθεια προσβάλλει έως και 50% των χρονίων διαβητικών ασθενών, αλλά ο ακριβής επιπολασμός κάθε υποτύπου δεν έχει καθοριστεί ακόμη⁴⁴. Ακόμη, υπάρχει περίπτωση ο επιπολα-

σμός να διαφέρει ανάλογα με τη φυλή, με τους λευκούς να προσβάλλονται συχνότερα σε σχέση με άλλες φυλετικές ομάδες⁴⁵. Επίσης, η επίπτωσή της και η συσχέτισή της με την αποτελεσματικότητα του γλυκαιμικού ελέγχου και των επιπέδων της H1b1c φαίνεται πως είναι πιο περίπλοκη σε σχέση με τη νεφροπάθεια και την αμφιβληστροειδοπάθεια⁴⁶. Στην περίπτωση της νευροπάθειας δεν υπάρχει προοδευτική εξέλιξη των συμπτωμάτων σε περίπτωση ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου ούτε ο επαρκής έλεγχος του διαβήτη είναι αρκετός για την πρόληψή της, όπως συμβαίνει στην αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια. Ενδέχεται μάλιστα ο γλυκαιμικός έλεγχος να προλαμβάνει αποτελεσματικότερα τη νευροπάθεια στο πλαίσιο του διαβήτη τύπου I παρά στον τύπου II⁴⁷. Κλινικές μελέτες αναφορικά με τον ελληνικό πληθυσμό πιστοποιούν ότι οι ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια είχαν μειωμένο βιοτικό επίπεδο που παρουσιάζει και περαιτέρω πτωτική τάση με την πάροδο του χρόνου⁴⁸. Είναι γεγονός ότι η διαβητική νευροπάθεια επιδρά δυσμενώς στην ποιότητα ζωής των ασθενών και σχετίζεται με σημαντικό βαθμό αναπηρία. Λόγω του άλγους οι ασθενείς συχνά δυσκολεύονται στη βάδιση ενώ αρκετοί δηλώνουν πως ο πόνος δεν τους επιτρέπει να κοιμηθούν καλά τη νύχτα. Παρατηρείται παράλληλα αυξημένη συχνότητα κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ συχνά χάνουν και την ικανότητα να εργάζονται λόγω των συμπτωμάτων τους⁴⁹.

Είναι γεγονός πως η μελέτη της επιδημιολογίας της διαβητικής νευροπάθειας παρουσιάζει δυσκολίες, καθώς δεν έχουν βρεθεί ακόμη αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες για την πορεία της νόσου, ενώ εκδηλώνεται και σε πληθυσμιακές ομάδες όπου είναι συνήθης και η συννοσηρότητα με άλλες αιτίες ανάλογης συμπτωματολογίας. Οι έρευνες που έχουν γίνει μέχρι στιγμής δεν επιτρέπουν να εξαχθεί κάποιο ασφαλές συμπέρασμα. Γενικά ο επιπολασμός του διαβήτη κυμαίνεται από 5% ως 10% στον γενικό πληθυσμό, με μεγαλύτερους επιπολασμούς στις χώρες με υψηλότερη μέση ηλικία πληθυσμού⁴⁷. Στις ΗΠΑ ο επιπολασμός είναι γύρω στο 7%⁵⁰ ενώ στην Ευρώπη, που ο πληθυσμός είναι γηραιότερος, είναι 8%-9%⁵¹. Από αυτούς τους ασθενείς ένα ποσοστό 23%-46% φαίνεται να

πάσχει από κάποια μορφή νευροπάθεια, αλλά οι τιμές κυμαίνονται ανάλογα με τη μεθοδολογία της έρευνας και τον τρόπο διάγνωσης της νευροπάθειας. Οι έρευνες που αξιοποιούν πιο ευαίσθητες διαγνωστικές τεχνικές (όπως οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες) βρίσκουν υψηλότερους επιπολασμούς σε σχέση με αυτές που βασίζαν τη διάγνωση σε κλινικά ευρήματα ή σε υποκειμενικά συμπτώματα⁵⁰. Αντίστοιχες επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη καταλήγουν σε πιο συντηρητικά συμπεράσματα (επιπολασμός διαβητικής νευροπάθειας που κυμαίνεται από 5%-30% των διαβητικών) αλλά δεν είναι βέβαιο αν αυτό οφείλεται σε μια ουσιαστική διαφορά στον επιπολασμό ή στη χρήση λιγότερο ευαίσθητων διαγνωστικών μεθόδων⁵¹.

Το οικονομικό κόστος της διαβητικής νευροπάθειας αποτέλεσε πρόσφατα μόνο αντικείμενο συστηματικής έρευνας κι ως εκ τούτου δεν έχει ακόμη εκτιμηθεί επαρκώς. Παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό είναι οι χαμένες εργατοώρες λόγω αναπηρίας, η χρήση υπηρεσιών υγείας από τους ασθενείς για την ανακούφιση των συμπτωμάτων τους και η συστηματική λήψη φαρμάκων για την αντιμετώπιση του άλγους. Το κόστος κυμαίνεται ανάλογα με την περίπτωση αλλά μία μέση εκτίμηση είναι €5.646 ανά ασθενή με ήπια διαβητική νευροπάθεια ανά έτος, ενώ για μέτριες και βαρύτερες περιπτώσεις είναι €10.552 και €16.557 αντίστοιχα⁵¹. Δυστυχώς ανάλογες εκτιμήσεις για τις ΗΠΑ δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμες, αλλά το οικονομικό όφελος της επιτυχημένης θεραπείας ανέρχεται σε \$2.754 τουλάχιστον⁵⁰. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, αυτές οι εκτιμήσεις μπορεί όμως να είναι υπερβολικά συντηρητικές και το πραγματικό κόστος να είναι πολύ μεγαλύτερο^{52,53}.

2.3 Θεραπευτική προσέγγιση

Με την πιστοποίηση της ύπαρξης περιφερικής νευροπάθειας θα πρέπει να αποκλειστούν νοσηρότητες που δυνητικά παρουσιάζουν την ίδια κλινική εικόνα. Όταν η διάγνωση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας τεθεί στον ασθενή υπάρχουν δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις: 1) θεραπεία που βασίζεται στην παθογένεια της νόσου και σκοπό έχει να αποτρέψει την απώλεια των νευρικών ινών και 2) τη συμπτωματική θεραπεία που σκοπό έχει την ανακούφιση των συμπτωμάτων της επώδυνης δια-

βητικής νευροπάθειας και την αποκατάσταση των φυσιολογικών λειτουργιών στα άτομα που πάσχουν.

Παθογενετική θεραπεία

Υπάρχει ένας εκτεταμένος κατάλογος θεραπειών που στηρίζεται στην παθογένεια της νόσου. Η σχέση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας και της διαβητικής νευροπάθειας έχει πιστοποιηθεί σε πολλές κλινικοεργαστηριακές μελέτες⁵⁴⁻⁵⁶. Ήταν αρχικά αποδεκτό ότι η πρόληψη της υπεργλυκαιμίας θα απέτρεπε την εμφάνιση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας, αν και υπάρχουν αντικρουόμενα κλινικά δεδομένα που συσχετίζουν την υπεργλυκαιμία με την επώδυνη νευροπάθεια^{57,58}.

Έλεγχος της γλυκόζης αίματος

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης του ελέγχου του διαβήτη και των επιπλοκών [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)] έμφαση δίνεται στην ακριβή ρύθμιση του διαβήτη μέσω της χρήσης ινσουλίνης για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας στην περίπτωση του διαβήτη τύπου 1. Η συχνότητα εμφάνισης της επώδυνης νευροπάθειας στα περιστατικά που εφαρμόστηκε εντατικό σχήμα χορήγησης ινσουλίνης και ο μεταβολικός έλεγχος ήταν άριστος παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα αρκετά χρόνια και μετά την αρχική θεραπευτική παρέμβαση, ένα φαινόμενο που χαρακτηρίζεται ως «επίδραση μνήμης»⁵⁹. Παρόμοια συμπεράσματα πιστοποιήθηκαν και από την επιδημιολογική μελέτη παρεμβάσεων και επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study) όπου φάνηκε ότι το εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα της ινσουλίνης στον σακχαρώδη διαβήτη είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη εμφάνιση νευροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1⁶⁰.

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ο ρόλος της εντατικοποιημένης θεραπείας στην πρόληψη και παρακολούθηση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας δεν πιστοποιείται άμεσα, με κλινικές μελέτες να δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πρόσφατα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου έδειξαν στατιστικά ότι δεν υπήρχε ιδιαίτερο όφελος του εντατικοποιημένου γλυκαιμικού ελέγχου στην εμφάνιση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας σε ασθενείς με διαβήτη

τύπου 2⁶¹. Το αποτέλεσμα αυτό προήλθε και από μια αντικειμενική ανασκόπηση που έδειξε ότι δεν υπάρχει υπεροχή του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου στους δείκτες νευροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁶². Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που έγιναν δεν σχεδιάστηκαν με σκοπό την πιστοποίηση της σχέσης του γλυκαιμικού ελέγχου με την εμφάνιση της επώδυνης νευροπάθειας αλλά τα αποτελέσματα εξήχθησαν με στοιχειώδη εκτίμηση της βαρύτητας της διαβητικής νευροπάθειας.

Στο σημείο αυτό θα ήταν παράλειψη να μην γίνει μνεία της μελέτης DCCT όπου αναφέρεται ότι ο άριστος μεταβολικός έλεγχος με την εντατική ινσουλινοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΔΝ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας νευροπάθειας μετά 5 χρόνια από το 16% στο 7%⁶³. Τα αναφερόμενα αποτελέσματα φάνηκε να ισχύουν με την εντατική ινσουλινοθεραπεία και για ασθενείς με ΣΔ2⁶⁴.

Μεταμόσχευση παγκρέατος

Η μόνη γνωστή θεραπεία που αποκαθιστά την έκκριση της ινσουλίνης σε απάντηση των μηχανισμών παλίνδρομης ρύθμισης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι η μεταμόσχευση του παγκρέατος. Έχει προταθεί ότι χρειάζονται περίπου 10 χρόνια για την πλήρη αναστροφή της κλινικής εικόνας της νευροπάθειας από την ημέρα της μεταμόσχευσης⁶⁵. Νευροφυσιολογικές μελέτες στους 3 μήνες και σε 1 χρόνο σε σειρά 26 ασθενών παρουσίασαν βελτίωση στο ύψος των δυναμικών ενέργειας και στην επαγόμενη ταχύτητα του ερεθίσματος μετά τη μεταμόσχευση⁶⁶. Ωστόσο, παρόμοια κλινική μελέτη με 61 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με χρόνο παρακολούθησης 10 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση του παγκρέατος έδειξε βελτίωση της λειτουργίας των κινητικών και αισθητικών νευρώνων αλλά στασιμότητα στην επαγόμενη ταχύτητα του ερεθίσματος και στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος^{67,68}. Επιπλέον, μελέτη με 18 ασθενείς δεν έδειξε βελτίωση στην πυκνότητα των υποδερμικών νευρικών ινών σε 15 άτομα, με βελτίωση μόνο σε 3 άτομα μετά από μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος. Έχει προταθεί ότι σε μερικούς ασθενείς η ΕΔΝ μπορεί να φτάσει σε μη αναστρέψιμα επίπεδα⁶⁹. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες αποκατάστασης της νευροπάθειας εξαρτώνται από

το τελικό κλινικό σημείο που επιλέγεται για την πιστοποίηση της αποτελεσματικότητας. Πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε ότι, ενώ δεν παρουσιάστηκε βελτίωση στις μελέτες ηλεκτροφυσιολογίας, στις ποσοτικές αισθητικές δοκιμασίες ή στην πυκνότητα των υποδερμικών νευρικών ινών, παρουσιάστηκε σημαντική αποκατάσταση στη λειτουργία του οπτικού νεύρου σε 15 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη 6 μήνες μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος⁷⁰.

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης παγκρέατος στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια είναι περιορισμένος λόγω του μικρού αριθμού των συμβατών δοτών, των επιπλοκών της εγχείρησης καθώς και της μακρόχρονης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας που ακολουθείται σε αυτές τις περιπτώσεις. Μεταμόσχευση νησιδίων του παγκρέατος είναι μια πιο πραγματική λύση για ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη με βελτίωση στις νευροφυσιολογικές δοκιμασίες αν και η βιοψία του δέρματος δεν έδειξε αύξηση της πυκνότητας των υποδερμικών νευρικών ινών στις περιπτώσεις αυτές⁷¹.

α-λιποϊκό οξύ

Η αύξηση της παραγωγής ελεύθερων ριζών μαζί με την ανεπάρκεια των αντιοξειδωτικών μηχανισμών δημιουργούν οξειδωτικό στρες που έχει θετικά συσχετιστεί με την ανάπτυξη της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας⁷². Το α-λιποϊκό οξύ είναι αντιοξειδωτική ουσία που έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας στη Γερμανία⁷³. Το φάρμακο έχει βρεθεί ότι είναι καλά ανεκτό αλλά χρειάζεται να χορηγηθεί ενδοφλεβίως για να δράσει. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση τεσσάρων κλινικών μελέτων που πραγματοποιήθηκαν, παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων της επώδυνης νευροπάθειας με τη χορήγηση 600 mg/ημερησίως για 3 μήνες⁷⁴. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια μιας διπλής τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης που κράτησε 4 χρόνια με χορήγηση α-λιποϊκού οξέος δεν παρατηρήθηκε βελτίωση σύμφωνα με νευροφυσιολογικές δοκιμασίες, ποσοτικές αισθητικές δοκιμασίες ή βαθμολόγηση νευροπαθικών συμπτωμάτων. Όμως το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε καμία επιβάρυνση στην ομάδα ελέγχου των συμπτωμάτων της νευροπάθειας θέτει σε αμφισβήτηση την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων⁷⁵.

Αναστολείς της αναγωγάσης της αλδόξης

Η αναγωγάση της αλδόξης είναι ένα σημαντικό ένζυμο στον μεταβολικό δρόμο των πολυολών που σχετίζεται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης του αίματος⁷⁶. Για τον λόγο αυτό, οι αναστολείς της αναγωγάσης της αλδόξης έχουν προταθεί ότι θα μπορούσαν να χορηγηθούν στη θεραπεία της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας. Ένας μεγάλος αριθμός αναστολέων της αναγωγάσης της αλδόξης έχει δοκιμαστεί θεραπευτικά αλλά οι περισσότεροι έχουν πολλές παρενέργειες και μικρή αποτελεσματικότητα⁷⁷. Η επαλρεστάτη έχει πιστοποιηθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα της νευροπάθειας στον σακχαρώδη διαβήτη με αποδεκτό προφίλ ασφάλειας παρενεργειών. Σημειώνεται ότι τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 3 ετών υποδεικνύει ότι έχει δράση και στην πρόληψη των συμπτωμάτων της ΕΔΝ^{78,79}.

Μπενφοθειαμίνη

Η μπενφοθειαμίνη, ένα λιποδιαλυτό ανάλογο της θειαμίνης (βιταμίνης Β1), έχει πιστοποιηθεί σε πειράματα με ζώα ότι αναστέλλει τρεις διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ενδοθηλιακής καταστροφής σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη⁸⁰. Σε φάση 3 τυχαίοποιημένης μελέτης όπου μελετήθηκαν 165 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μπενφοθειαμίνη για 6 εβδομάδες παρουσιάστηκε βελτίωση σε σχέση με την ομάδα αναφοράς ενώ σε άλλη κλινική μελέτη δεν βρέθηκαν διαφορές στη λειτουργία των περιφερικών νεύρων ή στη συγγέντρωση των διαλυτών μορίων της φλεγμονής. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί ότι η παρουσία της ΕΔΝ δεν ήταν εμφανής από την αρχή σε όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη⁸¹.

Άλλες θεραπείες

Το *C-πεπτιδιο*, μια αλληλουχία από 31 αμινοξέα που περιλαμβάνεται στο μόριο της προίνσουλίνης, έχει προταθεί ότι μπορεί να αντιστρέψει τις δομικές και λειτουργικές αλλαγές που συμβαίνουν λόγω του διαβήτη σε ποντίκια και ανθρώπους⁸². Αυτό γίνεται δυνατό με την ενεργοποίηση του ATP και του ενζύμου της αντλίας Νατρίου/Καλίου και μέσω ενεργοποίησης διαφόρων μεταφραστικών παραγόντων⁸³. Θεραπεία με τη χορήγηση C-πεπτιδίου σε 139 άτομα σε τυφλή διπλή τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι βελτιώνει την αισθητική λειτουργία

και την ήπια νευροπάθεια σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1⁸⁴.

Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη παρεμβάσης, ο αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, *τραντολαπρίλη*, φάνηκε ότι βελτιώνει τους νευροφυσιολογικούς δείκτες της νευροπάθειας μετά από χορήγηση 12 μηνών και σε ασθενείς που είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση με ήπιας βαρύτητας διαβητική νευροπάθεια⁸⁵. Επιπλέον, σε τυχαίοποιημένη μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών (μελέτη DEMAND) ο αναστολέας των διαύλων ασβεστίου *μανιδιπίνη*, σε συνδυασμό με τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου *ντιλαπρίλη* ή και μόνο η χορήγηση *ντιλαπρίλης* είχαν ως αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση της προόδου της νευροπάθειας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Η υπερλιπιδαιμία έχει συσχετιστεί με τη δημιουργία της διαβητικής νευροπάθειας και έχει προταθεί ότι η θεραπευτική χορήγηση *υπολιπιδαιμικών παραγόντων* μειώνει την πρόοδο και αμβλύνει τη συμπτωματολογία της ΕΔΝ⁸⁶. Επιπλέον, οι αναστολείς της αναγωγάσης του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG-coenzyme A reductase inhibitors), οι στατίνες, ισχυρά φάρμακα για την ελάττωση της LDL χοληστερόλης, έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν και νευροπροστατευτικές ιδιότητες⁸⁷. Σημειώνεται ότι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων έχουν συσχετιστεί θετικά με τη μείωση των εμύελων νευρικών ινών, ανεξάρτητα από τη διάρκεια του διαβήτη και τη γλυκαιμική ρύθμιση⁸⁸. Βελτίωση της δίαιτας και σύσταση άσκησης με παράλληλη βελτίωση των τριγλυκεριδίων στο αίμα είχε ως τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας ακρωτηριασμών στην κλινική μελέτη FIELD^{89,90}.

Συμπτωματική θεραπεία

Η συμπτωματική θεραπεία της νευροπάθειας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην ανακούφιση των ασθενών όπου, ενώ έχουν οριστεί κλινικές οδηγίες για την προσέγγιση της νόσου, παραμένει ένας χώρος διαρκούς πρόκλησης για τον κλινικό ιατρό. Αν και υπάρχουν διαφορές μεταξύ της πρώτης και δεύτερης γραμμής ομάδας φαρμάκων που θα επιλεγούν, σύμφωνα με τις κλινικές οδηγίες συνήθως χρησιμοποιούνται τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης ή τα ανάλογα του γ-αμινοβοουτυρικού οξέος ως φάρμακα πρώτης γραμμής

που ακολουθούνται από τα οπιοειδή και τα τοπικά επιθέματα⁹¹. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι στις ΗΠΑ έχουν εγκριθεί από τον FDA μόνο 3 θεραπευτικοί παράγοντες, η πρεγκαμπαλίνη, η ντουλοξετίνη και η ταπενταδόλη⁹².

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται με σκοπό την αναλγησία μικρής χρονικής διάρκειας όταν η διάγνωση της ΕΔΝ δεν έχει πλήρως οριστικοποιηθεί. Αν και έχει βρεθεί ότι έχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα σε κλινικές μελέτες, η χρησιμότητά τους δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί λόγω του κινδύνου ανάπτυξης σοβαρών επιπλοκών όπως γαστροορραγίας και επιβάρυνσης της ήδη προβληματικής νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη⁹³.

2.3.1 Ουσίες που δεσμεύουν την α2δ1 υπομονάδα των εξαρτώμενων από δυναμικό διαύλων ασβεστίου

Κύριοι εκπρόσωποι των ουσιών αυτών είναι η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη. Ελέγχουν τον μηχανισμό της κεντρικής ευαισθητοποίησης διότι δεσμεύονται με την α2δ1 υπομονάδα των εξαρτώμενων από το δυναμικό διαύλων ασβεστίου, ελαττώνοντας έτσι την εισροή ασβεστίου στις νευρικές απολήξεις και αναστέλλοντας την απελευθέρωση του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικού οξέος στο συναπτικό διάστημα, μειώνοντας τη μετάδοση διεγερτικών μηνυμάτων μετασυναπτικά.

Η πρεγκαμπαλίνη προσδένεται ισχυρότερα από την γκαμπαπεντίνη στην α2δ1 υπομονάδα. Η φαρμακοκινητική της είναι γραμμική, η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 90%, ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 6 ώρες. Αποβάλλεται δε αναλλοίωτη από τους νεφρούς. Δεν παρουσιάζει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, οι δε ανεπιθύμητες δράσεις της εφόσον εκδηλωθούν είναι ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και υποχωρούν σε 2-3 ημέρες. Προσοχή απαιτείται στη χορήγησή της σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Η προσαρμογή των δόσεων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς. Τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου επιτρέπουν ταχύτερη τιτλοποίηση συγκριτικά με την γκαμπαπεντίνη. Η γκαμπαπεντίνη δεν έχει γραμμική φαρμακοκινητική, η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 60% και απαιτείται αργή τιτλοποίηση της δόσης⁹⁴.

Ωστόσο, υπάρχουν και αρκετές κλινικές μελέτες που αναφέρουν και άλλες ανεπιθύμητες

ενέργειες, όπως ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, περιφερικό οίδημα, αύξηση βάρους, τα οποία δεν είναι πάντα καλά ανεκτά από όλους τους ασθενείς^{95,96}.

2.3.2 Αντικαταθλιπτικά

(α) Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Έχουν πολλαπλούς στόχους και δράσεις όπως η αναστολή της επανεισόδου σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης από τις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό τα επίπεδά τους στο πλάσμα. Επίσης δρουν μέσω αποκλεισμού διαφόρων υποδοχέων (χολινεργικών, αδρενεργικών, ισταμινεργικών) καθώς και ιοντικών διαύλων (διάυλοι νατρίου στην περιφέρεια), που θεωρούνται υπεύθυνοι για την αλλοδυνία και την υπερασθησία⁹⁷. Η αναλγητική τους δράση είναι ανεξάρτητη από την αντικαταθλιπτική.

Η αμιτριπυλίνη, η δεσιπραμίνη και η ιμιπραμίνη έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με επώδυνη διαβητική νευροπάθεια με καλά αποτελέσματα. Σε διασταυρούμενη κλινική μελέτη με 29 ασθενείς η αμιτριπυλίνη χορηγούμενη σε δοσολογία κατά μέσο όρο 90 mg ημερησίως, παρουσίασε πολύ καλά αποτελέσματα ακόμα και σε ασθενείς που δεν παρουσίαζαν καταθλιπτική συμπτωματολογία⁹⁸. Επιπλέον, κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας τη δεσιπραμίνη σε 20 ασθενείς αλλά και με την ιμιπραμίνη είχαν θετικά αποτελέσματα^{99,100}. Ωστόσο, παρουσιάζουν αρκετά συχνά ανεπιθύμητες δράσεις τους όπως η ορθοστατική υπόταση, οι διαταραχές αγωγιμότητας, η ξηροστομία, η εύκολη κόπωση, η κατακράτηση ούρων, η δυσκοιλιότητα κ.ά. με αποτέλεσμα να περιορίζεται η χορήγησή τους στην κλινική πράξη. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν συστήνεται η χορήγησή τους σε ηλικιωμένους και άτομα με ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και κοιλιακή αρρυθμία¹⁰¹.

(β) Αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης

Η ντουλοξετίνη, που ανήκει στους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης, είναι το πρώτο φάρμακο που πήρε έγκριση το 2004 από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων FDA για την ΕΔΝ σύμφωνα με τυχαίοι-ημένες κλινικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών¹⁰². Στην πρώτη διπλή τυφλή τυχαίοι-ημένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε δοσολογία από 60 μέχρι

120 mg και παρατηρήθηκαν αρχικά πολύ καλά αποτελέσματα που συνεχίστηκαν έως το πέρας της μελέτης¹⁰³. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίχτηκαν από μετα-ανάλυση 8 κλινικών μελέτων όπου συμμετείχαν 2.728 άτομα και κατέληξαν ότι η χορήγηση 60 μέχρι 120 mg ντουλοξετίνης παρουσίαζε θετικά αποτελέσματα στη μείωση των συμπτωμάτων της ΕΔΝ, ενώ χαμηλότερες δόσεις δεν είχαν κάποιο αποτέλεσμα. Ναυτία και δυσκοιλιότητα παρουσιάστηκε σε ποσοστό 20% και 14% σε ασθενείς που ελάμβαναν 60 mg¹⁰⁴. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η ντουλοξετίνη αποδείχτηκε φάρμακο με θετικά αποτελέσματα αναφορικά με την ωφέλεια και το κόστος και υποστηρίχτηκε και από τις κλινικές οδηγίες το 2013 [NICE (Clinical Guideline 173)]. Απαιτείται προσοχή στη χορήγησή της σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια και στη συγχορήγησή της με τραμαδόλη.

Η βενλαφαξίνη ανήκει και αυτή στους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης και έχει μελετηθεί στη θεραπεία της ΕΔΝ. Σε μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε θετικά αποτελέσματα στα συμπτώματα της νόσου αλλά αντικειμενική κλινική ηλεκτρομυογραφική βελτίωση παρουσίασαν μόνο 7 ασθενείς. Η δοσολογία για να έχουμε κλινική βελτίωση πρέπει να υπερβαίνει τα 150 mg ημερησίως. Δοσολογίες κάτω από αυτό το όριο δεν παρουσιάζουν κάποιο κλινικό αποτέλεσμα¹⁰⁵. Κύριες ανεπιθύμητες δράσεις της είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές¹⁰⁶. Στο φάρμακο αυτό δεν έχει δοθεί έγκριση για χορήγηση στο νευροπαθητικό πόνο.

Διβενζαζεπίνες, ανάλογα του GABA και άλλα αντιεπιληπτικά

Η καρβαμαζεπίνη είναι η πρώτη από τις διβενζαζεπίνες που μελετήθηκε στην ΕΔΝ και δρα πρωτίστως αναστέλλοντας τους διαύλους του νατρίου, αποκλείοντας με τον τρόπο αυτό την περιφερική νευρική διεγερσιμότητα. Αν και η καρβαμαζεπίνη έχει προταθεί από δύο μικρές κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου^{107,108}, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζει όπως καταστολή του μυελού των οστών και οστεοπόρωση, την έχουν αντικαταστήσει με άλλα καρβοξαμίδια¹⁰⁹.

Η οξκαρβαζεπίνη, ένα κετο-ανάλογο της καρβαμαζεπίνης, έχει και αυτή μελετηθεί στην ΕΔΝ¹¹⁰.

Σύμφωνα με μια πολυκεντρική μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση της συμπτωματολογίας που όμως δεν επαληθεύτηκε σε επόμενες 2 κλινικές μελέτες^{111,112}.

Όπως έχει αναφερθεί, η γκαβαπεντίνη αν και έχει παρόμοια δράση των GABA νευροδιαβιβαστών, η δράση της στην ανακούφιση του πόνου γίνεται μέσω της αναστολής της α_{2δ} μονάδας των διαύλων ασβεστίου. Σύμφωνα με τα πρόσφατα κλινικά δεδομένα είναι ευρέως διαδεδομένη στη θεραπεία της ΕΔΝ¹¹³. Συστηματική ανασκόπηση 35 κλινικών μελετών κατέληξε ότι η γκαβαπεντίνη είναι αποτελεσματικό φάρμακο στη διαβητική νευροπάθεια και υπερτερεί έναντι 6 άλλων φαρμάκων με γνώμονα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα^{114,115}.

Η πρεγκαμπαλίνη είναι το ισχυρότερο GABA-ανάλογο με παρόμοιο μηχανισμό δράσης με την γκαβαπεντίνη. Τέσσερεις διπλά τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν βελτίωση σύμφωνα με βαθμολογικές κλίμακες πόνου. Δοσοεξαρτώμενη απάντηση στην επίτευξη του ύπνου καθώς και στην ταχύτητα μείωσης της επώδυνης συμπτωματολογίας έχει αναφερθεί, με τη δοσολογία των 600 mg ημερησίως να εμφανίζει τη μεγαλύτερη θεραπευτική απάντηση. Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός παρενεργειών όπως αλλαγές θυμικού, οίδημα σφυρών, μέχρι και ήπια καταστολή έχουν αναφερθεί¹¹⁶⁻¹¹⁹. Απότομη διακοπή της πρεγκαμπαλίνης έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος και εγκεφαλοπάθειας. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι είναι από τα λίγα φάρμακα όπου έχουν άδεια συνταγογράφησης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αλλά και στην Αγγλία για την αντιμετώπιση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας¹²⁰. Πρόσφατη κλινική μελέτη στην Ισπανία έδειξε ότι η πρεγκαμπαλίνη υπερτερούσε της γκαβαπεντίνης αναφορικά με το κόστος και την ωφέλεια στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια¹²¹.

Άλλο ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, η λαμοτριγίνη, έχει δοκιμαστεί στη θεραπεία της ΕΔΝ. Αποτελεί έναν αναστολέα των ηλεκτροδυναμικών διαύλων νατρίου και αναστέλλει την επαναλαμβανόμενη μεταγωγή σήματος μέσω των νευρώνων καθώς και την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος, ενός νευροδιαβιβαστή που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου,

με την τελευταία ανασκόπηση 4 κλινικών μελετών να μην εμφανίζει δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση της στη θεραπεία της ΕΔΝ^{122,123}.

Η τοπιραμάτη φάνηκε σε μεγάλη ελεγχόμενη κλινικά μελέτη ότι έχει ευεργετική δράση στη μείωση των συμπτωμάτων νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς¹²⁴. Η ευεργετική δράση της παρατηρήθηκε και στην ανοιχτή μελέτη κατάταξης που ακολούθησε¹²⁵. Ωστόσο, τρεις μικρότερες σε αριθμό κλινικές μελέτες δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές στη συμπτωματολογία της ΕΔΝ¹²⁶.

Ανταγωνιστές του υποδοχέα της ν-μεθυλο-δ-ασπαρτάμης

Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου. Η δεξτρομεθορφάνη έχει βρεθεί ότι έχει ευεργετική δράση στην ΕΔΝ είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τη μεμαντίνη που ανήκει στην ίδια φαρμακευτική ομάδα¹²⁷. Πρόσφατα, ο συνδυασμός της δεξτρομεθορφάνης με το αντιαρρυθμικό κινιδίνη βρέθηκε ότι έχει θετικά αποτελέσματα σε διπλά τυφλή τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη 379 ατόμων με ΕΔΝ¹²⁸. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν τα ευρήματα προηγούμενης μικρότερης έκτασης κλινικής μελέτης¹²⁹.

2.3.3 Οπιοειδή

Σε δόσεις αναλγησίας, τα οπιοειδή ρυθμίζουν σήματα πόνου με την ενεργοποίηση μηχανισμών που βρίσκονται είτε στη σπονδυλική στήλη είτε σε ανώτερα κέντρα απαρτίωσης μέσω μ, δ και κ υποδοχέων των οπιοειδών¹³⁰. Η τραμαδόλη είναι ένας μ-αγωνιστής και αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης. Ο συνδυασμός αυτός της προσδίδει κλινική αποτελεσματικότητα για τον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου. Σε πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη που συμμετείχαν 131 ασθενείς βρέθηκε ότι η μέση δοσολογία τραμαδόλης 210 mg ημερησίως είχε ως κλινικό αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της επώδυνης συμπτωματολογίας και τη βελτίωση της λειτουργικότητας σε καθημερινές εργασίες και κατά τη διάρκεια της άσκησης. Η ευεργετική της δράση συνεχίστηκε και σε ανοιχτή μελέτη κατάταξης 6 εβδομάδων που ακολούθησε¹³¹. Ωστόσο, υψηλότερες δόσεις χορήγησης είχαν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συχνά ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ναυτία (23%), δυσκοιλιότητα (21%) και πονοκέφαλοι (17%). Ο κίνδυνος

εξάρτησης από την τραμαδόλη είναι μικρός. Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση σε υπερήλικες, σε άτομα με επιληψία και στη συγχορήγησή της με αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης λόγω πιθανότητας εμφάνισης σεροτονεργικού συνδρόμου. Διατίθεται επίσης σε δισκία σταθερού συνδυασμού με παρακεταμόλη.

Το 2012 ο βραδείας αποδέσμευσης μερικώς μ αγωνιστής ταπενταδόλη με ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης πήρε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Σε ανοιχτή 3 εβδομάδων μελέτη με συμμετοχή 588 ασθενών που χορηγήθηκε η ταπενταδόλη, 395 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση¹³². Έχει προταθεί ότι η ταπενταδόλη καταστέλλει τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου μέσω συνέργειας ανώτερων κέντρων απαρτίωσης και της σπονδυλικής στήλης σε συνδυασμό με τη δράση στους μ υποδοχείς και την ανασταλτική δράση στην επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης¹³³.

Η οξυκωδόνη είναι ένα οπιοειδές με μεγαλύτερη διαθεσιμότητα και ισχύ από τη μορφίνη αλλά λιγότερες παρενέργειες, που έχει δοκιμαστεί στην ΕΔΝ. Σε κλινική μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν 20 mg δόση φαρμάκου με ελεγχόμενη αποδέσμευση παρατηρήθηκε μείωση της έντασης του πόνου σε 159 ασθενείς¹³⁴. Επιπλέον μικρότερη τυχαίοποιημένη μελέτη που συμμετείχαν 36 ασθενείς, χορήγηση οξυκωδόνης είχε θετικά αποτελέσματα στους δείκτες εκτίμησης πόνου¹³⁵. Πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε ότι η οξυκωδόνη είχε θετικότερα αποτελέσματα από την ταπενταδόλη στην ανακούφιση της ΕΔΝ αν και στη μελέτη συμμετείχε μικρός αριθμός ασθενών και είχε μικρή χρονική διάρκεια¹³⁶. Η οξυκωδόνη μεταβολίζεται από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450, 3A, 2D6. Ο μεταβολισμός της μπορεί να μεταβληθεί από φάρμακα που ενεργούν ως επαγωγείς ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450, 3A, 2D6. Εκτός Ελλάδος διατίθεται σε πολλές φαρμακοτεχνικές μορφές. Στη χώρα μας διατίθεται ο σταθερός συνδυασμός οξυκωδόνης (5mg) και παρακεταμόλης (325mg) σε μορφή δισκίων. Ο σταθερός συνδυασμός των δύο φαρμάκων, μέσω του συνεργιστικού μηχανισμού, είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση μέτριου

ώς σοβαρού πόνου και για την αντιμετώπιση του πόνου που δεν απαντά στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και στην παρακεταμόλη.

Η μπουπρενορφίνη είναι ένα ισχυρό οπιοειδές με μοναδικές ιδιότητες. Είναι μερικός αγωνιστής των μ-υποδοχέων και ανταγωνιστής των κ-υποδοχέων. Η ισχυρή και παρατεταμένη αναλγησία της οφείλεται στην υψηλή δεσμευτική της ικανότητα και με τους δύο υποδοχείς εξίσου. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του οξέος και χρόνιου πόνου και διατίθεται σε πολλές φαρμακοτεχνικές μορφές. Η διαδερμικά χορηγούμενη μπουπρενορφίνη με τη μορφή αυτοκόλλητου επιθέματος διατίθεται στην Ελλάδα στις ακόλουθες περιεκτικότητες: 35 μg/ώρα, 52,5 μg/ώρα και 70 μg/ώρα.

Η διαδερμική μπουπρενορφίνη είναι αποτελεσματική για τον χρόνιο καρκινικό και μη καρκινικό πόνο. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των μελετών είναι ενθαρρυντικά για τη χρήση της μπουπρενορφίνης στον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου, λόγω της αντιυπεραλγικής της δράσης. Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση σε άτομα που δεν έχουν εκτεθεί άλλη φορά σε οπιοειδές φάρμακο, καθώς και σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία, λόγω μεταβολών της φαρμακοκινητικής της¹³⁷.

Η χορήγηση για μεγάλο χρονικό διάστημα οπιοειδών παραμένει ένα θέμα με διαφορούμενες απόψεις γιατί είναι αρκετά δύσκολο να γίνει συλλογή αποτελεσμάτων έχοντας υπόψη μας ότι τα οπιοειδή έχουν σοβαρές παρενέργειες με τη μακροχρόνια χορήγηση όπως ναυτία, δυσκοιλιότητα, κνησμό, διαταραχές προσοχής, καταστολή του υποφυσιακού άξονα, ανοσολογικές διαταραχές και κίνδυνο εξάρτησης. Τα οπιοειδή διεγείρουν το κέντρο επιβράβευσης στο μεσολομβικό σύστημα του εγκεφάλου εμφανίζοντας αισθήματα ευχαρίστησης που οδηγούν σε παρορμητικές συμπεριφορές, συνεχή χρήση, εκτροπή χρήσης και φυσική εξάρτηση. Δεν συστήνονται για άτομα με ιστορικό εξάρτησης, η δε χορήγηση τους πρέπει να συνδυάζεται με περιοδική παρακολούθηση και έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς¹³⁸.

2.3.4 Διαδερμικό επίθεμα καψαϊκίνης 8%

Η καψαϊκίνη είναι αλκαλοειδές παράγωγο της κόκκινης πιπεριάς. Φαρμακινητικά περιγράφεται ως εκλεκτικός αγωνιστής των βανιλλοειδών υπο-

δοχέων στις αλγαισθητικές νευρικές απολήξεις. Η εφαρμογή της στην επώδυνη περιοχική προκαλεί απευαισθητοποίηση των υποδοχέων¹³⁹. Σε διπλή τυφλή κλινική μελέτη παρέμβασης που συμμετείχαν 277 ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην επώδυνη συμπτωματολογία και στην ένταση του πόνου μετά τη χορήγησή της¹⁴⁰. Ωστόσο, σε σακχαροδιαβητικά άτομα με εγκατεστημένη νευροπάθεια η χρήση της καψαϊκίνης είχε ως αποτέλεσμα την καταστροφή επιδερμικών νευρώνων, ένα γεγονός που περιορίσε την απρόσκοπτη χορήγησή της¹⁴¹. Συστήνεται για αντιμετώπιση της μηχανικής και θερμικής αλλοδυνίας, του καύσου και του κνησμού. Εφαρμόζεται (έως 4 επιθέματα) επί 30 λεπτά στ' άκρα και επί 60 λεπτά στα λοιπά σημεία του σώματος. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα αναμένεται σε 2 εβδομάδες και διαρκεί 8-12 εβδομάδες. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται 4-6 φορές. Κατά τη διάρκεια εφαρμογής του επιθέματος συστήνεται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η προληπτική χορήγηση αναλγητικών και η αποφυγή εφαρμογής σε βλεννογόνους. Η καψαϊκίνη 8% δεν παρουσιάζει συστηματικές αντιδράσεις. Κύρια ανεπιθύμητη δράση της είναι ο καύσος, το ερύθημα και το τοπικό οίδημα, τα οποία υποχωρούν σε 24 ώρες. Θεωρείται ιδανικό φάρμακο για τον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου ηλικιωμένων ατόμων με συννοσηρότητες και ελαττωμένη ανθεκτικότητα στα κεντρικώς δρώντα φάρμακα¹⁴².

Η κλονιδίνη είναι ένας προσυναπτικός αγωνιστής των α₂ αδρενεργικών υποδοχέων που χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια για τη θεραπεία της υπερτάσεως και άλλων νοσημάτων συμπεριλαμβανομένου και του χρόνιου πόνου. Παρενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της συστηματικής χορήγησής της έχουν περιορίσει τη χρήση της. Η τοπική χρήση της με τη μορφή γέλης έχει κερδίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας διότι είναι δυνατόν να περιοριστούν οι παρενέργειες με την παραμονή της αναλγητικής της δράσης. Σε κλινική μελέτη που χρησιμοποιήθηκε 0,1% γέλη κλονιδίνης για τη θεραπεία ΕΔΝ με 179 συμμετέχοντες παρατηρήθηκε μικρή μείωση της επώδυνης συμπτωματολογίας¹⁴³. Ωστόσο, άτομα που παρουσίασαν θετική απόκριση στην καψαϊκίνη παρουσίασαν σημαντική μείωση της επώδυνης συμπτωματολογίας μετά από τοπική χορήγηση γέλης

κλονιδίνης.

Η τοπική χρήση νιτροδών έχει βρεθεί ότι ωφελεί στη θεραπεία της ΕΑΝ. Κλινική μελέτη με χρήση δινιτρικού ισοσορβίτη σε 22 ασθενείς παρουσίασε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΕΑΝ¹⁴⁴.

Διαδερμικό επίθεμα λιδοκαΐνης 5%

Μελέτες έχουν γίνει και με τη λιδοκαΐνη που είναι το πρώτο τοπικά δρών αναισθητικό της ομάδας των αμινο-αμιδών με πρώτη συνθετική ουσία την ξυλοκαΐνη το 1943. Κλινική μελέτη διάρκειας 3 εβδομάδων με 56 ασθενείς που παρουσίαζαν επώδυνη διαβητική νευροπάθεια και έκαναν χρήση άνω των τεσσάρων διαδερμικών επιθεμάτων λιδοκαΐνης 5% έδειξαν βελτίωση της επώδυνης συμπτωματολογίας¹⁴⁵. Πρόσφατη κλινική μελέτη υποδεικνύει ότι τα επιθέματα της λιδοκαΐνης μπορεί να είναι τόσο αποτελεσματικά όσο και η πρεγκαμπαλίνη. Δεν απορροφάται συστηματικά, οι δε ανεπιθύμητες δράσεις της είναι τοπικές και ήπιες βαρύτητας. Ενδείκνυται η εφαρμογή της σε περιοχές με σαφώς εντοπισμένη συμπτωματολογία νευροπαθητικού πόνου, καθώς και σε υπερήλικες με συννοσηρότητες και αδυναμία συμμόρφωσης¹⁴⁶.

Η αλλαντική τοξίνη είναι μια νευροτοξική πρωτεΐνη που παράγεται από το βακτηρίδιο *Clostridium botulinum*. Δρα παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη από τις τελικές απολήξεις του νευρικού συστήματος στη νευρομυϊκή σύνδεση, προκαλώντας χαλαρή παράλυση. Η ενδοδερμική χορήγησή της έχει προταθεί ότι μπορεί να δρα θεραπευτικά στην ΕΑΝ. Πράγματι, σύμφωνα με διπλή τυφλή διασταυρούμενη μελέτη με 18 ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση της επώδυνης συμπτωματολογίας και βελτίωση της ποιότητας του ύπνου¹⁴⁷. Αν και η αλλαντική τοξίνη τύπου Α μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία στη νευροπάθεια του διαβήτη, χρειάζονται μεγαλύτερου χρόνου μελέτες και αριθμός συμμετεχόντων για την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων.

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η συμμόρφωση και η εκπαίδευση των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη θεωρείται ότι αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για να έχουμε φυσιολογικές τιμές σακχάρου αίματος που θα αποτρέψουν τις δευτερογενείς επιπλοκές της διαβητικής νευροπάθει-

ας¹⁴⁸. Είναι γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ύφεση των συμπτωμάτων με τις εφαρμοσμένες θεραπείες ή και υποφέρουν από τις παρενέργειες από τα υπάρχοντα φαρμακευτικά σχήματα¹⁴⁹. Μη φαρμακευτικές θεραπείες έχουν προταθεί για τις περιπτώσεις αυτές.

Πολλές μορφές ηλεκτρικής διέγερσης έχουν δοκιμαστεί με σκοπό τη βελτίωση της συμπτωματολογίας της ΕΑΝ όπως διαδερματική ηλεκτρική νευρική διέγερση, υποδόρια ηλεκτρική νευρική διέγερση καθώς και ηλεκρομαγνητική νευρική διέγερση μεταβαλλόμενων συχνοτήτων¹⁴⁹. Πρόσφατη ανασκόπηση εξέτασε 8 μελέτες που περιλαμβάνουν τη χρήση ηλεκτρικής διέγερσης στην ΕΑΝ. Έξι από αυτές παρουσίαζαν ύφεση των συμπτωμάτων της ΕΑΝ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, υποδεικνύοντας τον ρόλο της ηλεκτρικής διέγερσης στη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας¹⁵⁰.

Με τη χρήση βελονισμού, σε μια μονή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη βρέθηκε βελτίωση της επώδυνης συμπτωματολογίας σε 45 διαβητικούς ασθενείς¹⁵¹. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι είναι δύσκολο να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα με τις θεραπευτικές μελέτες βελονισμού λόγω προβλημάτων στον σχεδιασμό και την αντικειμενικότητα της μελέτης και την επακόλουθη εξαγωγή ισχυρών στατιστικών συμπερασμάτων¹⁵².

Μελλοντικές θεραπευτικές κατευθύνσεις

Είναι φανερό από το πλήθος των φαρμακευτικών ουσιών που έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ΕΑΝ ότι δεν υπάρχει μια συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία που να έχει το προσδοκώμενο αποτέλεσμα. Επιπλέον η μονοθεραπεία σπανίως παρουσιάζει την αναμενόμενη ύφεση στη συμπτωματολογία της νόσου. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί συγκρίνοντας τη φαρμακευτική θεραπεία με ομάδα ελέγχου που δεν λαμβάνει θεραπεία, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη κλινικών μελετών μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων. Σε κλινική μελέτη ασθενών με περιφερική διαβητική νευροπάθεια ή μεθρηπτική νευραλγία με χορήγηση γκαμπαρμπεντίνης, νορτριπυλίνης, ή και συνδυασμού αυτών, βρέθηκε ότι το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτεύχθηκε στην ομάδα που ελάμβανε τη συνδυασμένη θεραπεία. Συμπερασματικά, σε άτομα που δείχνουν μερική ύφεση της επώδυνης συμπτωματο-

τολογίας συνιστάται η συνδυαστική θεραπεία¹⁵³. Σε άλλη κλινική μελέτη, παρατηρήθηκε η υπεροχή της πρεγκαμπαλίνης έναντι της αμιτριπυλίνης σε ασθενείς με ΕΔΝ¹⁵⁴. Σε πολυκεντρική διπλά τυφλή μελέτη που περιελάμβανε 805 ασθενείς με περιφερική διαβητική νευροπάθεια, η αρχική 8 εβδομάδων θεραπεία με 60 mg/ημερησίως ντουλοξετίνη βρέθηκε ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα από 300 mg/ημερησίως πρεγκαμπαλίνης, με 50% ύφεση των συμπτωμάτων στο 52,1% στη συνδυαστική θεραπεία και 39,35% σε υψηλή δόση ως μονοθεραπεία¹⁵⁵. Κλινική μελέτη αναφέρει ότι η συνδυαστική θεραπεία μορφίνης και πρεγκαμπαλίνης έχει υψηλότερα ποσοστά ύφεσης και είναι το ίδιο ανεκτή αναφορικά με τις παρενέργειες από τη μονοθεραπεία σε οποιαδήποτε από τα δύο φάρμακα στην υψηλότερη ανεκτή δόση που μπορεί να χορηγηθεί¹⁵⁶. Ένας αρκετά μεγάλος αριθμός στοχευμένων θεραπειών έχει προταθεί για την ΕΔΝ¹⁵⁷. Χειραγώγηση των ευαίσθητων στη θερμοκρασία αλγαισθητικών νευρικών υποδοχέων τάσης έχει προταθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση στην ΕΔΝ με το δεδομένο ότι η απευαισθητοποίηση αυτών των υποδοχέων μέσω τοπικών αγωνιστών όπως της καιφακίνης έχει χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά στην ΕΔΝ¹⁵⁸.

Στοχευμένες θεραπείες έναντι αυξητικών παραγόντων που συμμετέχουν στην παθογένεση της ΕΔΝ είναι μια αξιόλογη επιλογή στο εγγύς μέλλον. Η θεραπευτική δυναμική των ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων και συγκεκριμένα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα [vascular endothelial growth factor (VEGF)] όπως και άλλων πεπτιδίων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αν και τα κλινικά δεδομένα είναι αρκετά περιορισμένα. Ωστόσο, πρόσφατη κλινική μελέτη με τη χορήγηση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα διακόπηκε επειδή βρέθηκε αναποτελεσματική¹⁵⁹.

Μεταλλάξεις στα κανάλια νατρίου Nav1.7 έχουν περιγραφεί σε ορισμένους ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια. Ανταγωνιστές του Nav1.7 βρίσκονται υπό κατασκευή¹⁶⁰. Ο Xenon 402 που είναι αναστολέας των διαύλων Nav1.7 έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα στην ερυθρομελαλγία και έχει προταθεί ότι οι αναστολείς των Nav1.7 θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και σε περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου^{161,162}.

Τα μικρά μόρια που δρουν ως ανταγωνιστές του τύπου 2 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχουν προταθεί ως αναλγητικά σε περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου¹⁶³. Πρόσφατη διπλή τυφλή κλινική μελέτη με τον EMA401, που είναι ανταγωνιστής του τύπου 2 υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη μεθερπητική νευραλγία με αποτέλεσμα να είναι πολλά υποσχόμενος και στον νευροπαθητικό πόνο¹⁶⁴.

α-Κονοτοξίνες που είναι αναστολείς των GABA(B) υποδοχέων υπεύθυνων για την αναστολή των διαύλων ασβεστίου-τύπου N έχει βρεθεί ότι ανακουφίζουν από την αλλοδυνία σε πειραματικά μοντέλα¹⁶⁵. Η ζικονοτιδίδη έχει πάρει έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) για τις περιπτώσεις σοβαρού αντιδραστικού πόνου από το 2004, αλλά περιοριστικό όρο αποτελεί η ενδορραχιαία οδός χορήγησής της¹⁶⁶. Η ζικονοτιδίδη βρίσκεται σε φάση 2 κλινικών μελετών που αφορούν περιπτώσεις μεθερπητικής νευραλγίας και εμμένοντος ριζιτικού πόνου¹⁶⁷.

Συμπεράσματα

Η ΕΔΝ αποτελεί συχνή επιπλοκή σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και σχετίζεται με σημαντική μείωση του βιοτικού επιπέδου ζωής στα άτομα αυτά. Παρ' όλη την αυξημένη επίπτωση της νόσου δεν διαγιγνώσκεται εύκολα και πολλές φορές υποθεραπεύεται. Είναι εμφανές ότι ο πρωταρχικός στόχος είναι ο αποκλεισμός άλλων αιτιών νευροπάθειας και η επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου. Θεραπευτικές προσεγγίσεις που να στοχεύουν στην επαναφορά της λειτουργικότητας των νεύρων είναι μια άμεση αναγκαιότητα που χρειάζεται να υλοποιηθεί σε κλινικές μελέτες εφαρμογής με σκοπό την ευρεία χρήση τους στην κλινική πράξη. Αν και υπάρχει μια σωρεία θεραπευτικών επιλογών με συγκεκριμένες κλινικές οδηγίες ανά περίπτωση δεν φαίνεται να πετυχαίνουμε το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η δυσκολία της θεραπείας έγκειται στο ότι πολλές φορές δεν μπορεί να εξαλειφθεί η αιτιολογία της υποκείμενης πάθησης που προκαλεί τον συγκεκριμένο πόνο. Επίσης πολλές φορές ο ασθενής, λόγω της χρονιότητας του πόνου, κάνει κατάχρηση παυσίπονων ή/και έχει αντιδραστική κατάθλιψη. Λόγω επίσης της χρονιότητας του πόνου, ο εγκέφαλος πλέον δεν αντιλαμβάνεται τον

πόνου ως σύμπτωμα αλλά ως νόσο και αυτό το γεγονός κάνει πιο δύσκολη την εκρίζωσή του. Για αυτό επίσης πολλά φάρμακα δεν δρουν στην περιοχή του πόνου, αλλά επηρεάζουν υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα που έχουν σχέση με την κεντρική αντίληψη του πόνου. Αυτή τη στιγμή αν και μόλις τρία φάρμακα έχουν πάρει έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων για τη νόσο, υπάρχει ένας αρκετά μεγάλος αριθμός που παρουσιάζει ενθαρυντικά θεραπευτικά αποτελέσματα. Η θεραπεία κάθε φορά εξατομικεύεται ανάλογα με τις συνυπάρχουσες νοσηρότητες, τις παρενέργειες που δυνητικά μπορεί να εμφανιστούν καθώς και τους φαρμακευτικούς συνδυασμούς που θα έχουν το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την ανεύρεση επιτυχών συνδυαστικών θεραπειών και δυνητικά νέων φαρμάκων που σύμφωνα με την παθογενετική προσέγγιση θα δώσουν τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Abstract

Legakis I., Barbouni A., Chrousos G.P. Diabetes Mellitus and Neuropathic Pain. Etiology – Clinical Manifestations – Differential Diagnosis – Therapeutic Approach. *Hellenic Diabetol Chron* 2019; 4: 179-200

Neuropathic pain is usually caused by a chronic, progressive nerve disease. The pain isn't typically triggered by an event or injury; instead, the body just sends pain signals to your brain unprompted. According to scientific literature, diabetes mellitus is responsible for 30 percent of neuropathic cases; a condition known as diabetic neuropathy.

Diabetic neuropathy (DN) is the most common and troublesome complication of diabetes mellitus. The term includes multiple distinct clinical entities that have been classified under the broad headings of diffuse multiple neuropathies, mononeuropathies, pressure neuropathies, and central pain syndromes as well. The clinical assessment of diabetic peripheral neuropathy and its treatment options are multidimensional. Patients with DN should be screened for autonomic neuropathy, as there is a high degree of coexistence of the two complications.

New information about the pathogenesis of diabetic neuropathy continues to emerge, which will lead to identifying new drug targets. It is clear that the natural history of diabetic neuropathy is changing and the rate of its progression is slowing. This is likely

because of a combination of earlier diagnosis, improved glycemic management, and improved control of related complications.

Although no treatments exist that convincingly reverse diabetic neuropathies so far, the severity of diabetic neuropathy may be attenuated. It is especially important to identify patients with prediabetes and neuropathy since interventions can be most effective in this population. The management of diabetic neuropathy should always address treatment of risk factors and considering individualized therapeutic plans.

Βιβλιογραφία

1. Skinner T, Byrne M, Dickinson JK, et al. Comment on the consensus report on the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Med*. 2019; 2: 20.
2. Watkins PJ. Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1992; 35: 2-11.
3. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2456-65.
4. Sorensen LI, Molyneaux L, Yue DK. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 883-7.
5. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2017; 29: 407-18.
6. Stanton-Hicks MD. CRPS: what's in a name? Taxonomy, epidemiology, neurologic, immune and autoimmune considerations. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44: 376-87.
7. Chang C, McDonnell P, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome-False hopes and miscommunications. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 270-78.
8. Goh S. Neuropathic pain – definition and drug therapy. *Aust Prescr* 2018; 41: 178-9.
9. Dosenovic S, Jelacic Kadic A, et al. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Anesth Analg* 2017; 125: 643-52.
10. Kudel I, Hopps M, Cappelleri JC, et al. Characteristics of patients with neuropathic pain syndromes screened by the painDETECT questionnaire and diagnosed by physician exam. *J Pain Res* 2019; 12: 255-68.
11. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, Nakamura M, Ushida T. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain* 2017; 21: 727-37.
12. Granan LP, Reme SE, Jacobsen HB, Stubhaug A, Ljos TM. The Oslo University Hospital Pain Registry: development of a digital chronic pain registry and baseline data from 1,712 patients. *Scand J Pain* 2019; 19: 365-73.
13. Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, Alam U, Malik RA. An update on the diagnosis and treatment

- of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000 Res* 2019; 15: 8.
14. *Didangelos T, Doupis J, Veves A.* Painful diabetic neuropathy: clinical aspects. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 53-61.
 15. *Hiyama A, Katoh H, Sakai D, Tanaka M, Sato M, Watanabe M.* Clinical impact of JOABPEQ mental health scores in patients with low back pain: Analysis using the neuropathic pain screening tool painDETECT. *J Orthop Sci* 2017; 22: 1009-14.
 16. *Paice JA.* Navigating Cancer Pain Management in the Midst of the Opioid Epidemic. *Oncology (Williston Park)* 2018 ; 32: 386-90.
 17. *Osama A, Abo Hagar A, Elkholy S, Negm M, Abd El-Razek R, Orabi M.* Central post-stroke pain: predictors and relationship with magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2018; 54: 40.
 18. *Austin PD, Siddall PJ.* Virtual reality for the treatment of neuropathic pain in people with spinal cord injuries: A scoping review. *J Spinal Cord Med* 2019; 1: 1-11.
 19. *Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD.* Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med* 2019; 31: 1-14.
 20. *Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S.* Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep* 2017; 21: 28.
 21. *McKinley JE, Perkins A.* Neurologic Conditions: Common Peripheral Neuropathies. *FP Essent.* 2019; 477: 11-5.
 22. Proceedings of the 3rd IPLeiria's International Health Congress: Leiria, Portugal. 6-7 May 2016. *BMC Health Serv Res* 2016; 16 Suppl 3: 200.
 23. *Packiasabapathy S, Sadhasivam S.* Gender, genetics, and analgesia: understanding the differences in response to pain relief. *J Pain Res* 2018; 11: 2729-39.
 24. *Baenziger PH, Moody K.* Palliative Care for Children with Central Nervous System Malignancies. *Bioengineering (Basel)*. 2018; 5: 85.
 25. *Takayama A, Nagamine T, Matsumoto Y, Nakamura M.* Duloxetine and Angiotensin II Receptor Blocker Combination Potentially Induce Severe Hyponatremia in an Elderly Woman. *Intern Med* 2019; 58:1791-4.
 26. *Schutzer-Weissmann J, Farquhar-Smith P.* Post-herpetic neuralgia – a review of current management and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18:1739-50.
 27. *Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al.* Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1226-32.
 28. *Hasvik E, Haugen AJ, Haukeland-Parker S, Rimehaug SA, Gjerstad J, Gr vle L.* Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Norwegian Short-form McGill Pain Questionnaire-2 in Low Back-Related Leg Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2019; 44: E774-E781.
 29. *Wylde V, Dennis J, Beswick AD, et al.* Systematic review of management of chronic pain after surgery. *Br J Surg* 2017; 104:1293-306.
 30. *Guerard EJ, Cleary JF.* Managing Cancer Pain in Older Adults. *Cancer J* 2017; 23: 242-5.
 31. *Kim JH, Dougherty PM, Abdi S.* Basic science and clinical management of painful and non-painful chemotherapy-related neuropathy. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 453-9.
 32. *Jutzeler CR, Warner FM, Cragg JJ, et al.* Placebo response in neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis of individual participant data. *J Pain Res* 2018; 11: 901-12.
 33. *Callaghan B, Cheng H, Stables C, Smith A, Feldman, E.* Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11: 521-34.
 34. *Papanas N, Ziegler D.* New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 44-51.
 35. *Feldman E, Stevens M, Thomas P, Brown M, Canal N, Greene D.* A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-89.
 36. *Weintrob N, Amitay I, Lilos P, Shalitin S, Lazar L, Josefsberg Z.* Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 13-9.
 37. *Cleeland C, Ryan K.* Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 129-38.
 38. *Krause S, Backonja M.* Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003; 19: 306-14.
 39. *Kelly K, Cook T, Backonja M.* Pain ratings at the thresholds are necessary for interpretation of quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2005; 32: 179-84.
 40. *Cella D, Lai J, Nowinski C, et al.* Neuro-QOL: brief measures of health-related quality of life for clinical research in neurology. *Neurology* 2012; 78: 1860-67.
 41. *Dyck P, Norell J, Tritschler H, et al.* Challenges in design of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care* 2007; 30: 2619-25.
 42. *Bakkers M, Faber C, Hoeijmakers J, Lauria G, Merkies I.* Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2014; 49: 329-36.
 43. *Shy M, Frohman E, So Y, et al.* Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 898-904.
 44. *Callaghan BC, Hur J, Feldman EL.* Diabetic neuropathy: one disease or two? *Current Opinion in Neurology* 2012; 25: 536-41.
 45. *Sosenko JM.* The prevalence of diabetic neuropathy according to ethnicity. *Current Diabetes Reports* 2009; 9: 435-9.
 46. *Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R.* Glucose control

- and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Current Diabetes Reports* 2013; 14: 528.
47. *Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC.* Painful diabetic neuropathy. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2014; 348: g1799.
 48. *Migdalis I, Rombopoulos G, Hatzikou M, Manes C, Kypraios N, Tentolouris N.* The Cost of Managing Type 2 Diabetes Mellitus in Greece: A Retrospective Analysis of 10-Year Patient Level Data “The HERCULES Study”. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 520759.
 49. *Rekleiti M, Sarafis P, Saridi M, et al.* Investigation of depression in Greek patients with diabetic peripheral neuropathy. *Glob J Health Sci.* 2013; 5: 107-14.
 50. *Barrett AM, Lucero MA, Le T, Robinson RL, Dworkin RH, Chappell AS.* Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 2007; 8 (Suppl 2): 50-62.
 51. *Alleman CJM, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, van Nooten FE.* Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2015;109: 215-25.
 52. *Mehra M, Merchant S, Gupta S, Potluri RC.* Diabetic peripheral neuropathy: resource utilization and burden of illness. *Journal of Medical Economics* 2014; 17: 637-45.
 53. *Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al.* Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013; 6: 79-92.
 54. *Tesfaye S, Stevens L, Stephenson J, et al.* Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-84.
 55. *Herman W, Aubert R, Engelgau M, et al.* Diabetes mellitus in Egypt: glycaemic control and microvascular and neuropathic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 1045-51.
 56. *Oyibo S, Prasad Y, Jackson N, Jude E, Boulton A.* The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002; 19: 870-3.
 57. *Sorensen L, Molyneaux L, Yue D.* Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 45-51.
 58. *Chong M, Hester J.* Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 2007; 67: 569-85.
 59. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-6.
 60. *Albers J, Herman W, Pop-Busui R, et al.* Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090-6.
 61. *Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al.* Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
 62. *Callaghan B, Little A, Feldman E, Hughes R.* Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD007543.
 63. *Zilliox L, Russell JW.* Treatment of diabetic sensory polyneuropathy *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 143-59.
 64. *Delj G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G.* Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2013 ; 98: 267-80.
 65. *Fioletto P, Steffes M, Sutherland D, Goetz F, Mauer M.* Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
 66. *Agudo R, Valls-Sole J, Recasens M, Fabregat N, Ricart M, et al.* Effects of kidney and pancreas transplantation on neurophysiological rates of polyneuropathy and autonomous cardiac function in diabetic patients with end-stage renal disease. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 534-8.
 67. *Kennedy W, Navarro X, Goetz F, Sutherland D, Najarian J.* Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1031-7.
 68. *Navarro X, Sutherland D, Kennedy W.* Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997; 42: 727-36.
 69. *Boucek P, Havrdova T, Voska L, et al.* Epidermal innervation in type 1 diabetic patients: a 2.5-year prospective study after simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Diabetes Care* 2008; 31: 1611-2.
 70. *Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos P, et al.* Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2608-12.
 71. *Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, et al.* Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 3063-9.
 72. *Vincent A, Callaghan B, Smith A, Feldman E.* Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 573-83.
 73. *Chong M, Hester J.* Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 2007; 67: 569-85.
 74. *Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low P.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-21.
 75. *Dyck P, Norell J, Tritschler H, et al.* Challenges in design

- of multicenter trials: end points assessed longitudinally for change and monotonicity. *Diabetes Care* 2007; 30: 2619-25.
76. *Oates PJ*. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 325-92.
 77. *Boulton A, Kempler P, Ametov A, Ziegler D*. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 327-33.
 78. *Goto Y, Hotta N, Shigeta Y, Sakamoto N, Kikkawa R*. Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed Pharmacother* 1995; 49: 269-77.
 79. *Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, et al*. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1538-40.
 80. *Hammes H, Du X, Edelstein D, et al*. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9: 294-99.
 81. *Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel R*. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 600-5.
 82. *Cotter M, Ekberg K, Wahren J, Cameron N*. Effects of proinsulin c-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Diabetes* 2003; 52: 1812-7.
 83. *Kamiya H, Zhang W, Sima A*. C-Peptide prevents nociceptive sensory neuropathy in type 1 diabetes. *Ann Neurol* 2004; 56: 827-35.
 84. *Cotter M, Ekberg K, Wahren J, Cameron N*. Effects of proinsulin c-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. *Diabetes* 2003; 52: 1812-7.
 85. *Malik R, Williamson S, Abbott C, et al*. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978-81.
 86. *Fried L, Forrest K, Ellis D, Chang Y, Silvers N, Orchard T*. Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 113-9.
 87. *Leiter L*. The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: is there a role for lipid lowering? *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(Suppl. 2): S3-S14.
 88. *Wiggin T, Sullivan K, Pop-Busui R, Amato A, Sima A, Feldman E*. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58: 1634-40.
 89. *Malik R, Tesfaye, S, Ziegler D*. Medical strategies to reduce amputation in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 893-900.
 90. *Rajamani K, Colman P, Li L et al*. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780-88.
 91. *Spallone V*. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 2012; 12: 403-13.
 92. *Vinik A, Casellini C, Nevoret ML*. Diabetic Neuropathies. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
 93. *Cohen K, Harris S*. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of diabetic neuropathy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1442-44.
 94. *Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al*. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016 ; 157: 1599-606.
 95. *Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR*. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs* 2017; 77: 403-26.
 96. *Senderovich H, Jeyapragasan G*. Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true? *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 677-82.
 97. *Chong M, Hester J*. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 2007; 67: 569-85.
 98. *Max M, Lynch S, Muir J, Shoaf S, Smoller B, Dubner R*. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6.
 99. *Max M, Kishore-Kumar R, Schafer S, et al*. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3-9; discussion 1-2.
 100. *Sindrup S, Gram L, Skjold T, Froland A, Beck-Nielsen H*. Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 509-15.
 101. *Rudroju N, Bansal D, Talakokkula S, et al*. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: E705-E714.
 102. *Tavakoli M, Mojaddidi M, Fadavi H, Malik R*. Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 192-7.
 103. *Goldstein D, Lu Y, Detke M, Lee T, Iyengar S*. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
 104. *Lunn M, Hughes RWiffen P*. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD007115.
 105. *Rowbotham M, Goli V, Kunz N, Lei D*. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697-706.
 106. *Yan YY, Li CY, Zhou L, Ao LY, Fang WR, Li YM*. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. *Life Sci* 2017; 190: 68-77.
 107. *Rull J, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Casta-*

- neda O.* Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5: 215-8.
108. *Wilton, T.* Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J* 1974; 48: 869-72.
 109. *Chong M, Hester J.* Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 2007; 67: 569-85.
 110. *Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y.* Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005; 9: 543-54.
 111. *Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y.* Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 395-404.
 112. *Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M.* A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 177-80.
 113. *Spallone V.* Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 2012; 12: 403-13.
 114. *Mellegers M, Furlan A, Mailis A.* Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 200; 17: 284-95.
 115. *Rudroju N, Bansal D, Talakokkula S, et al.* Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: E705-E714.
 116. *Lesser H, Sharma U, Lamoreaux L, Poole R.* Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
 117. *Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L, Sharma U.* Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-38.
 118. *Richter R, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp L.* Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253-60.
 119. *Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L.* Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008; 8: 33.
 120. *Tavakoli M, Mojaddidi M, Fadavi H, Malik R.* Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 192-7.
 121. *Sicras A, Rejas J, Navarro R, Planas A.* Adding pregabalin or gabapentin for the management of community-treated patients with painful diabetic peripheral neuropathy: a comparative cost analysis. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 825-35.
 122. *Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A.* Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505-509.
 123. *Wiffen P, Derry S, Moore R.* Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD006044.
 124. *Raskin P, Donofrio P, Rosenthal N, et al.* Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004; 63: 865-73.
 125. *Donofrio P, Raskin P, Rosenthal N, et al.* Safety and effectiveness of topiramate for the management of painful diabetic peripheral neuropathy in an open-label extension study. *Clin Ther* 2005; 27: 1420-31.
 126. *Thienel U, Neto W, Schwabe S, Vijapurkar U, and Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group.* Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 221-31.
 127. *Sang C, Booher S, Gilron I, Parada S, Max M.* Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002; 96: 1053-61.
 128. *Shaibani A, Pope L, Thisted R, Hepner A.* Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage levels for diabetic neuropathic pain: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pain Med* 2012; 13: 243-54.
 129. *Thisted R, Klaff L, Schwartz S, et al.* Dextromethorphan and quinidine in adult patients with uncontrolled painful diabetic peripheral neuropathy: A 29-day, multicenter, open-label, dose-escalation study. *Clin Ther* 2006; 28: 1607-18.
 130. *Chong MS, Hester J.* Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 2007; 67: 569-85.
 131. *Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al.* Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-6.
 132. *Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al.* Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 151-62.
 133. *Christoph T, Schroder W, Tallarida RJ, De Vry J, Tzschentke TM.* Spinal-supraspinal and intrinsic μ -opioid receptor agonist-norepinephrine reuptake inhibitor (MOR-NRI) synergy of tapentadol in diabetic heat hyperalgesia in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 347: 794-801.
 134. *Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK.* Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-34.
 135. *Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J.* Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-8.
 136. *Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M.* Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014; 14: 167-84.

137. Häuser W, Schubert T, Scherbaum N, Tölle T. Long-term opioid therapy of non-cancer pain: Prevalence and predictors of hospitalization in the event of possible misuse. *Schmerz*. 2018; 16.
138. Brennan MJ. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 2013; 126: S12-S18.
139. Zhang W, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta- analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 517-22.
140. The Capsaicin Study Group Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-9.
141. Polydefkis M, Hauer P, Sheth S, Sirdofsky M, Griffin J, McArthur J. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain* 2004; 127: 1606-15.
142. G Ivez R, Navez ML, Moyle G, et al. Capsaicin 8% Patch Repeat Treatment in Nondiabetic Peripheral Neuropathic Pain: A 52-Week, Open-Label, Single-Arm, Safety Study. *Clin J Pain*. 2017; 33: 921-31.
143. Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, et al. Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012; 153: 1815-23.
144. Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1699-1703.
145. Barbano R, Herrmann D, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick P, Dworkin R. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004;61: 914-8.
146. Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med* 2019; 17: 1963-76.
147. Yuan R, Sheu J, Yu J, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009; 72: 1473-8.
148. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17(Suppl. 2): 22-7.
149. Bril V, England J, Franklin G, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76: 1758-65.
150. Thakral G, Kim P, Lafontaine J, Menzies R, Najafi B, Lavery L. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 1202-9.
151. Garrow A, Xing M, Vere J, Verrall B, Wang L, Jude E. Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): a pilot RCT. *Acupunct Med* 2014; 32: 242-9.
152. Chen W, Yang G, Liu B, Manheimer E, Liu J. Manual acupuncture for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e73764.
153. Gilron I, Bailey J, Tu D, Holden R, Jackson A, Houlnden R. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374: 1252-61.
154. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009; 26: 1019-26.
155. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The 'COMBO-DN Study' – a multinational, randomized, double-blind, parallel- group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013; 154: 2616-25.
156. Gilron I, Bailey J, Tu D, Holden R, Weaver D, Houlnden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.
157. Vincent A, Callaghan B, Smith A, Feldman E. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 573-83.
158. Brederson J, Kym P, Szallasi A. Targeting TRP channels for pain relief. *Eur J Pharmacol* 2013; 716: 61-76.
159. Verheyen S, Voorspoels W, Vanpaemel W, Storms G. Caveats for the spatial arrangement method: Comment on Hout, Goldinger, and Ferguson (2013). *Journal of Experimental Psychology* 2013; 145: 376-82.
160. Galloway C, Chattopadhyay M. Increases in inflammatory mediators in DRG implicate in the pathogenesis of painful neuropathy in type 2 diabetes. *Cytokine* 2013; 63: 1-5.
161. McGowan E, Hoyt S, Li X, Lyons K, Abbadie C. A peripherally acting Na(v)1.7 sodium channel blocker reverses hyperalgesia and allodynia on rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Anesth Analg* 2009; 109: 951-958.
162. Goldberg Y, Price N, Namdari R, et al. Treatment of Na(V)1.7-mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. *Pain* 2012; 153: 80-5.
163. Smith M, Wyse B, Edwards S. Small molecule angiotensin II type 2 receptor (AT(2)R) antagonists as novel analgesics for neuropathic pain: comparative pharmacokinetics, radioligand binding, and efficacy in rats. *Pain Med* 2013; 14: 692-705.
164. Rice A, Dworkin R, McCarthy T, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet* 2014; 383: 1637-47.
165. Klimis H, Adams D, Callaghan B, et al. A novel mechanism of inhibition of high-voltage activated calcium channels by alpha-conotoxins contributes to relief of nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain* 2011; 152: 259-66.

166. *Sanford M.* Intrathecal ziconotide: a review of its use in patients with chronic pain refractory to other systemic or intrathecal analgesics. *CNS Drugs* 2013; 27: 989-1002.

167. *Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA.* Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015; 6: 15-28.

Λέξεις-κλειδιά:

Διαβήτης

Νευροπαθητικός πόνος

Μεθερπητική νευραλγία

Διάλυτοι ασβεστίου

Αντικαταθλιπτικά

Οπιοειδή

Key-words:

Diabetes

Neuropathic pain

Postherpetic neuralgia

Calcium channels

Antidepressants

Opioids