

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νεότερα δεδομένα στο προσυμπτωματικό έλεγχο, στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας

Ν. Καμαράτος-Σεβδαλής¹, Χ. Τσαγκάρης², Σ. Αντωνόπουλος³, Α. Καμαράτος³

¹ Β' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο», ² Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ιατρικής, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, ³ Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υποψία της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας (ΔΠΝ) από τους κλινικούς γιατρούς θεωρείται βασικός παράγοντας για την έγκαιρη αναγνώριση της νόσου. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος προσυμπτωματικού ελέγχου στηρίζεται στην κλινική εξέταση ασθενών με προδιαβήτη ή διαβήτη που παρουσιάζουν συμπτώματα ή σημεία νευροπάθειας, δεδομένης και της παρουσίας παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη της νόσου. Η διαγνωστική προσέγγιση ολοκληρώνεται με αποκλεισμό άλλων αιτιών συμμετρικής περιφερικής νευροπάθειας βάσει των εργαστηριακών δοκιμών και παραπομπή για λεπτομερή νευρολογική εξέταση προς επιβεβαίωση ύπαρξης παθολογίας των μικρών ή μεγάλων νευρικών ινών σε άτυπες περιπτώσεις. Οι παρεμβάσεις πρώτης γραμμής στη ΔΠΝ επί του παρόντος είναι ο βελτιστοποιημένος γλυκαιμικός έλεγχος (κυρίως στον διαβήτη τύπου 1) και η πολυπαραγοντική παρέμβαση (κυρίως στον διαβήτη τύπου 2), ενώ υπάρχει ανάγκη για εξατομικευμένες προσεγγίσεις στη θεραπεία που στοχεύουν στην παθογένεια της ΔΠΝ. Το άλφα λιποϊκό οξύ (ΑΛΟ) φαίνεται να είναι ένας τέτοιος παράγοντας πρώτης γραμμής, δεδομένου ότι είναι ένα αντιοξειδωτικό που δρα άμεσα, στοχεύοντας τις δραστικές ρίζες οξυγόνου και έμμεσα, ενισχύοντας την ενδογενή αντιοξειδωτική ικανότητα. Κατά αυτόν τον τρόπο καταπολεμούνται οι συνθήκες παθογένεσης της ΔΠΝ. Δεν παύει ωστόσο να υφίσταται έλλειψη ενός απλού, αποτελεσματικού και ευρέως χρησιμοποιούμενου αλγορίθμου για τη διάγνωση, την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία, κάτι που απαιτεί καλά σχεδιασμένες, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές με ευαίσθητα τελικά σημεία και τυποποιημένα πρωτόκολλα. Προσδιορισμός βιοδεικτών που θα επέτρεπαν μια παθογενετικά εξατομικευμένη προσέγγιση της νόσου μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση νέων θεραπειών που θα είναι αποτελεσματικές στα πρώιμα στάδια της ΔΠΝ, τροποποιώντας τη φυσική πορεία της νόσου.

Λέξεις ευρητηρίου: Σακχαρώδης διαβήτης, διαβητική νευροπάθεια, προσυμπτωματικός έλεγχος

Ν. Καμαράτος-Σεβδαλής, Χ. Τσαγκάρης, Σ. Αντωνόπουλος, Α. Καμαράτος. Νεότερα δεδομένα στο προσυμπτωματικό έλεγχο, στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας. Επιστημονικά Χρονικά 2025; 30(2): 229-244

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νευροπάθεια στο διαβήτη αποτελεί μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που διαφέρουν τόσο ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις όσο και το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο, που μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως διάχυτες ή συμμετρικές νευροπάθειες (όπως η άπω συμμετρική πολυνευροπάθεια, η αυτόνομη και η οξεία αισθητική νευροπάθεια) και εστιακές ή πολυεστιακές νευροπάθειες (όπως η ριζοπλεγματική νευροπάθεια, τα σύνδρομα παγίδευσης και άλλες μονονευροπάθειες) [1,2].

Η πιο κοινή διαβητική νευροπάθεια είναι η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια, στην οποία θα εστιάσουμε και θα αναφέρεται ως διαβητική περιφερική νευροπάθεια (ΔΠΝ). Αντιπροσωπεύοντας περίπου το 75% όλων των διαβητικών νευροπαθειών, η ΔΠΝ επηρεάζει έως και το 50% των ασθενών με ΣΔ1 και ΣΔ2 και τουλάχιστον το 10% των προ-διαβητικών ασθενών, ενώ υπάρχει μεγάλη ετερογένεια και ποικιλία στις εκτιμήσεις του επιπολασμού ανάλογα με την διαγνωστική μεθοδολογία. Η ΔΠΝ αναφέρεται σε βλάβη στα περιφερικά νεύρα, συμπεριλαμβανομένης της χαρακτηριστικής συμπτωματολογίας απώλειας της άπω αισθητικής ή κινητικής λειτουργίας δίκην «γαντιού και κάλτσας» με ή χωρίς νευροπαθητικό πόνο [3,4].

Η ΔΠΝ που στερείται θεραπείας έχει σημαντικές επιπτώσεις στη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών (π.χ. απώλεια της αίσθησης των άκρων, πτώσεις και αυξημένος κίνδυνος ελκών και ακρωτηριασμών κάτω άκρων), ενώ οι διαβητικοί ασθενείς με ΔΠΝ διατρέχουν επίσης υψηλότερο γενικό κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, συμπεριλαμβανομένης και της καρδιαγγειακής

θνησιμότητας από εκείνους χωρίς ΔΠΝ. Κατά συνέπεια, η έγκαιρη αναγνώριση και τα προληπτικά μέτρα κατά της ΔΠΝ είναι απαραίτητα [5,6].

Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλες μείζονες επιπλοκές του διαβήτη (όπως αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια), δεν υπάρχει ενιαία διαγνωστική δοκιμασία για την ΔΠΝ, ενώ υφίστανται διαγνωστικές προκλήσεις, ιδιαίτερα για τη διάγνωση της ΔΠΝ πρώιμα στην πορεία της νόσου. [1]

Επιπλέον, η διαχείριση της ΔΠΝ βασίζεται κυρίως στον καλό γλυκαιμικό έλεγχο (σε μεγαλύτερο βαθμό στον ΣΔ1), στον τρόπο ζωής και στις παρεμβάσεις επί πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (κυρίως στον ΣΔ2), ενώ η συμπτωματική αντιμετώπιση στην επώδυνη ΔΠΝ παρέχει επαρκή ανακούφιση σε λιγότερο από ένα τρίτο των ασθενών. Ως εκ τούτου, υπάρχει ανάγκη για ειδικές θεραπείες κατά της νόσου, που θα επέτρεπαν την εφαρμογή στοχευμένης θεραπείας και τοποποιημένα, έγκυρα εργαλεία για τον εντοπισμό ομάδων αυξημένου κινδύνου όσον αφορά την υποκλινική νευροπάθεια. [7]

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα εργασία στηρίχθηκε σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus με τη χρήση των όρων “Diabetic Neuropathy”, “Screening”, “Treatment” και “Diagnosis”. Συμπεριλάβαμε μελέτες που έχουν δημοσιευθεί σε περιοδικά στα αγγλικά ή τα ελληνικά. Αποκλείστηκαν μελέτες σε άλλη γλώσσα ή που δεν είχαν άμεση σχέση με την διαβητική

νευροπάθεια και το θέμα της εργασίας εν συνόλω.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ΔΠΝ θεωρείται μια συμμετρική πολυνευροπάθεια που αποδίδεται σε μεταβολικές και μικροαγγειακές αλλοιώσεις λόγω χρόνιας υπεργλυκαιμίας και συνυπαρχόντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. [8,9]

Η ΔΠΝ εξελίσσεται σταδιακά με την αύξηση της διάρκειας του διαβήτη και σε σχέση με τον γλυκαιμικό έλεγχο τόσο στον ΣΔ1 όσο και στον ΣΔ2. Σημειωτέον, ενώ ο επιπολασμός της ΔΠΝ θεωρείται χαμηλός τα πρώτα πέντε χρόνια από την έναρξη της νόσου στον ΣΔ1, η επιβράδυνση της ταχύτητας αγωγιμότητας των νεύρων μπορεί να είναι μία από τις πρώτες νευροπαθητικές διαταραχές στον ΣΔ2, που συχνά υπάρχει κατά τη διάγνωση. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να υπάρχει υποψία της ΔΠΝ σε όλους τους ασθενείς με προδιαβήτη και ΣΔ2 και σε όσους πάσχουν από ΣΔ1 για περισσότερα από πέντε χρόνια [10,11].

Αν και η ακριβής παθοφυσιολογία της ΔΠΝ παραμένει άγνωστη, έχει προταθεί ο ρόλος διαφόρων καταρρακτών σηματοδότησης όπως η οδός των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGE), η οδός πολυόλης, η οδός πρωτεϊνικής κίνησης C (PKC), η οδός της εξοζαμίνης και η οδός πολυμεράσης της πολυ-ADP ριβόζης (PARP). Η εύρυθμη λειτουργία του ενδοθηλίου απειλείται από πολλούς παράγοντες όπως η γλυκοζυλίωση, οι υπερλιπιδαιμικές καταστάσεις, η υπερομοκυστεϊναιμία, η υπέρταση, και σε κυτταρικό επίπεδο η μειωμένη διαθεσιμότητα μονοξειδίου

του αζώτου και η υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS). Ωστόσο, η χρόνια υπεργλυκαιμία είναι η κύρια υποκείμενη αιτία της ΔΠΝ, η οποία οδηγεί σε βλάβες στην αγγείωση και στην ελεύθερη διέλευση γλυκόζης στους νευρώνες και τα κύτταρα Schwann. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια ανισορροπία της ομοιόστασης των νευρικών κυττάρων υπέρ της βλάβης [12,13].

Τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά της νόσου που αποτελούν παράγοντες κινδύνου είναι η διάρκεια και ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος όσον αφορά τη γλυκόζη αίματος νηστείας, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c, >7%), τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και τη γλυκαιμική μεταβλητότητα. Ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος είναι ο πιο κρίσιμος και κύριος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για τη ΔΠΝ.

Παρουσία συμπτωμάτων περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας έχει επίσης αναφερθεί στον προδιαβήτη, αν και ο επιπολασμός ποικίλει μεταξύ των μελετών. Αυξανόμενος όγκος δεδομένων υποστηρίζει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του προδιαβήτη και των πρώιμων συμπτωμάτων βλάβης των μικρών ινών και επομένως της ύπαρξης νευροπάθειας στο προδιαβητικό στάδιο. Μάλιστα, υπάρχει ισχυρότερη συσχέτιση της νευροπάθειας με τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη παρά με τη μειωμένη γλυκόζη νηστείας [14,15].

Άλλοι παράγοντες κινδύνου της ΔΠΝ περιλαμβάνουν τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία (>50 ετών), το ύψος (που σχετίζεται με το μήκος του άξονα του νεύρου), το γυναικείο φύλο (ιδιαίτερα για την επώδυνη ΔΠΝ), η παρουσία συννοσηροτήτων (διαβητική αμφιβληστρο-

ειδοπάθεια/νεφροπάθεια) & θετικός γονότυπος HLA-DR3/4.

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την παχυσαρκία, την ανεπάρκεια των βιταμινών B12 και D, καθώς και χαμηλά επίπεδα πεπτιδίου C (Πίνακας 1).

Μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου
Ηλικία >50 ετών
Διάρκεια νόσου
Ύψος
Θετικός HLA DR3/4 γονότυπος
Παρουσία άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια)
Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου
Κακός γλυκαιμικός έλεγχος (HbA1c, γλυκόζη νηστείας, μεταγευματική γλυκόζη, γλυκαιμική μεταβλητότητα)
Παχυσαρκία
Δυσλιπιδαιμία
Υπέρταση
Κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ
Έλλειψη βιταμινών D, B12

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου ΔΠΝ.

Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου είναι κρίσιμης σημασίας για τον έγκαιρο εντοπισμό της υποκλινικής ΔΠΝ για τον αποτελεσματικό έλεγχο της νόσου και την πρόληψη των κινδύνων (έλκος, γάγγραινα και ακρωτηριασμός) [16,17].

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η ΔΠΝ συνήθως εκδηλώνεται ως περιφερική, συμμετρική, αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια. Η έναρξή της είναι συνήθως κλινικά σιωπηλή και η πορεία της χωρίς θεραπεία είναι χρόνια και προοδευτική. Τα συμπτώματα κατά την παρουσίαση μπορεί να είναι είτε «θετικά», συμπεριλαμβανομένου του νευροπαθητικού πόνου (που περιγράφεται ως βύθιος πόνος, αίσθημα καύσου και αίσθηση δίκην βελόνης), παραισθησίας και υπεραίσθησίας ή «αρνητικά», συμπεριλαμβανομένης της υπαισθησίας σχετιζόμενης με τις λειτουργίες μικρών (θερμοκρασία, πόνος) και μεγάλων ινών (αφή, πίεση, δόνηση, θέση) και αταξικού βαδίσματος. Εναλλακτικά, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί και τα σημεία μπορεί να αποκαλυφθούν μόνο με λεπτομερή νευρολογική εξέταση. Κάποιοι άλλοι μπορεί να εμφανίσουν σπάνιες, άτυπες μορφές διαβητικής νευροπάθειας με διακριτά χαρακτηριστικά & υποκείμενους μηχανισμούς, καθώς και με νευροπάθειες που αποδίδονται σε άλλες αιτίες εκτός από τον διαβήτη. [9]

Δεδομένης της υψηλότερης ευαισθησίας των μακρών αξόνων των κάτω άκρων σε τραυματισμό, η ΔΠΝ συνήθως αναπτύσσεται πρώτα στα πόδια και στη συνέχεια εξελίσσεται εγγύτερα με τα άνω άκρα. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν νευρολογική συμπτωματολογία με χαρακτηριστική κατανομή «γαντιού και κάλτσας» [8,9].

Συνολικά, έως και το 50% των προσβεβλημένων ατόμων δεν αναφέρουν συμπτώματα και έως και το ένα τέταρτο των ασθενών αναπτύσσουν επώδυνα ΔΠΝ που σχετίζεται ιδιαίτερα με σωματική και

ψυχοκοινωνική αναπηρία και μειωμένη ποιότητα ζωής. [9]

Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν μια «μικτή» νευροπάθεια με βλάβη μεγάλων και μικρών νευρικών ινών και όλοι οι ασθενείς με ΔΠΝ θεωρούνται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νευροπαθητικών επιπλοκών, όπως εξέλκωση κάτω άκρου και νευροαρθροπάθεια Charcot καθώς και πτώσεις, κατάγματα [8,10].

ΥΠΟΔΙΑΓΝΩΣΗ

Παρά τη σημαντική επίδρασή της στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, η ΔΠΝ συχνά υποδιαγιγνώσκεται και υποτιμάται στην κλινική πράξη. [9] Οι παράγοντες που θεωρούνται υπεύθυνοι για τις προκλήσεις στην αναγνώριση και έγκαιρη διάγνωση της ΔΠΝ περιλαμβάνουν:

- η σιωπηλή πορεία της νόσου που εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα και σημεία που μιμούνται άλλες ασθένειες,
- έλλειψη ομοφωνίας σχετικά με τις βέλτιστες διαδικασίες προσυμπτωματικού ελέγχου και διάγνωσης,
- την απουσία καθιερωμένου διαγνωστικού ελέγχου και
- η κακή αποδοχή των κατευθυντήριων γραμμών και η ανεπαρκής επίγνωση της νόσου από τους γιατρούς [18,19].

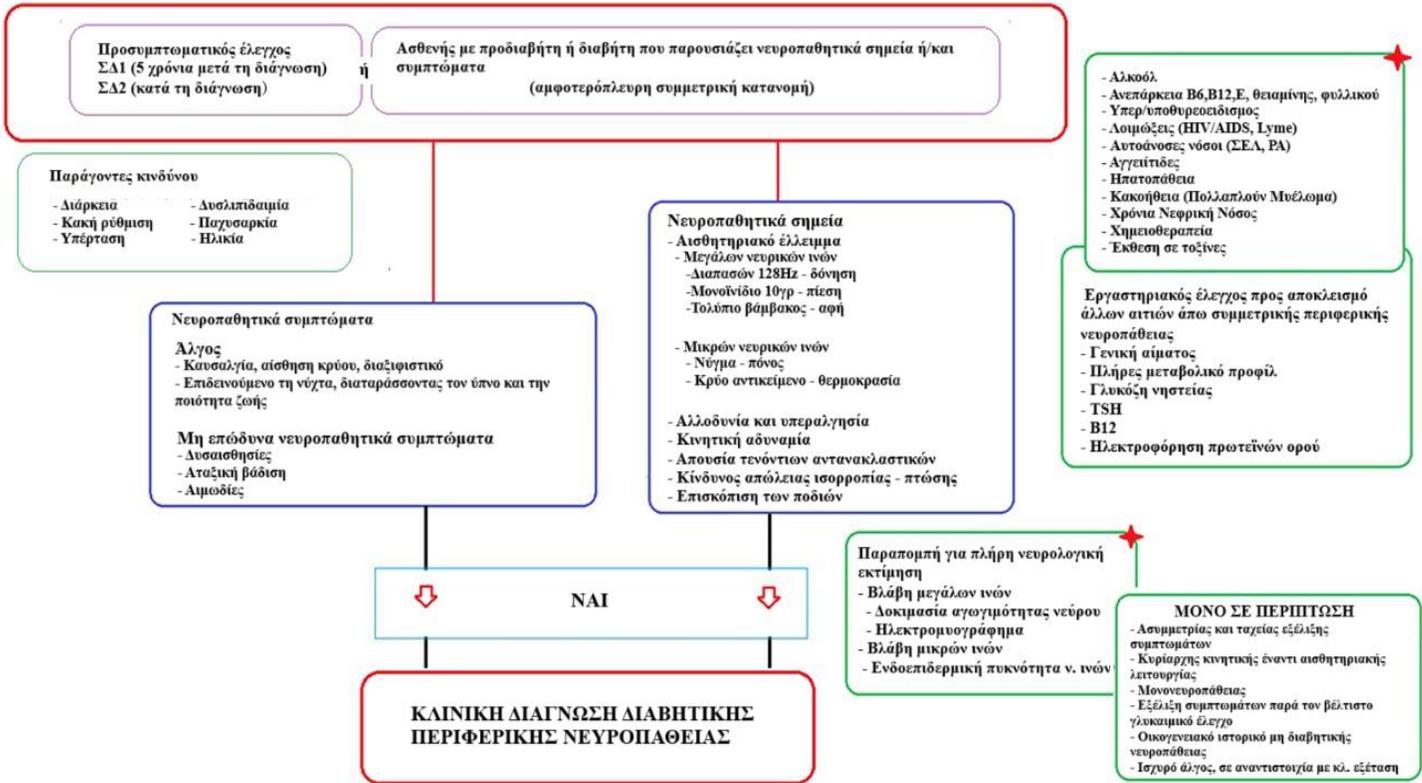
Η ΔΠΝ είναι διάγνωση εξ' αποκλεισμού και η αναγνώρισή της βασίζεται κυρίως στην κλινική υποψία και στην προσπάθεια που καταβάλλεται για την εύρεση της. Ωστόσο, υπάρχει ανεπαρκής ενημέρωση του γιατρού σχετικά με την αναγνώριση της ΔΠΝ, ακόμη και όταν η νευροπάθεια είναι συμπτωματική.

Η ΛΟΓΙΚΗ ΠΙΣΩ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

Βάσει του πρόσφατα επικαιροποιημένου «Πρότυπου Φροντίδας στον Διαβήτη» (American Diabetes Association Standard of Care in Diabetes 2025) της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, όσον αφορά τον προσυμπτωματικό έλεγχο της νευροπάθειας, οι ασθενείς με ΣΔ2 κατά τη στιγμή της διάγνωσης και εκείνοι με ΣΔ1 πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση θα πρέπει να εξετάζονται για ΔΠΝ μέσω λήψης προσεκτικού ιατρικού ιστορικού και φυσικής εξέτασης, και στη συνέχεια θα πρέπει να επανεξετάζονται κάθε χρόνο. Επιπλέον, δεδομένης της πιθανής συσχέτισης μεταξύ διαφορετικών μικροαγγειακών επιπλοκών, καθώς και μεταξύ μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, όταν ένας ασθενής διαγιγνώσκεται με μία διαβητική επιπλοκή, είναι σημαντικό να γίνεται έλεγχος και για άλλες. [20]

Το κλινικό ιστορικό και η εξέταση είναι οι βασικοί πυλώνες της κλινικής διάγνωσης. Όταν το ιστορικό και η νευρολογική εξέταση αποκαλύπτουν τα αντίστοιχα νευροπαθητικά συμπτώματα ή/και σημεία, απουσία άλλων πιθανών αιτιών περιφερικής συμμετρικής περιφερικής νευροπάθειας, αυτό συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης της ΔΠΝ.

Τα νευροπαθητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν τον πόνο (χαρακτηριστικά περιγράφεται ως καυστικός, διαξιφιστικός, σαν επώδυνη αίσθηση του κρύου) και τα μη επώδυνα νευροπαθητικά συμπτώματα πχ. παραισθησία (τσιμπήματα ή μυρμήγκιασμα), δυσαισθησία, αισθητηριακή αταξία (αταξικό βάδισμα) ή αιμωδίες. [8,9]



Σχήμα 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος προσυμπτωματικού ελέγχου και διάγνωσης ΔΠΝ.

Τα νευροπαθητικά σημεία που ανιχνεύονται κατά τη νευρολογική εξέταση, περιλαμβάνουν (α) αισθητηριακό έλλειμμα σε μεγάλες νευρικές ίνες (μέσω διαπασών 128 Hz για αίσθηση δόνησης, μονοϊνίδια 10 g για αίσθηση πίεσης και βαμβάκι για αίσθηση αφής), (β) αισθητηριακό έλλειμμα σε μικρές νευρικές ίνες (μέσω νυγμού για αίσθηση πόνου και κρύο αντικείμενο για αίσθηση κρύου), (γ) αλλοδυνία (όπως κατά την επαφή με κάλτσες, παπούτσια ή κλινοσκεπάσματα), (δ) υπεραλγησία, (ε) κινητική αδυναμία (έκταση του μεγάλου δακτύλου, ραχιαία κάμψη του αστραγάλου και περπάτημα στις φτέρνες), (στ) απουσία αντανακλαστικών (εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά επιγονατίδας και αχιλλείου), (ζ) απώλεια ισορροπίας και κίνδυνος πτώσης

(δοκιμή Romberg, δοκιμασία βάδισης) και (η) επιθεώρηση των ποδιών (για παραμορφώσεις, έλκη, μυκητιασική λοίμωξη, απώλεια μυών, απώλεια τρίχωσης, και παρουσία ή απουσία παλμών).

Οι άτυπες παρουσιάσεις που θα πρέπει να προειδοποιούν τον γιατρό να εξετάσει ενδεχόμενα μη διαβητικά αίτια της νευροπάθειας μέσω παραπομπής για λεπτομερή νευρολογική εξέταση περιλαμβάνουν: (α) ασυμμετρία και ταχεία εξέλιξη των συμπτωμάτων, (β) κυρίαρχη κινητική αδυναμία έναντι των αισθητηριακής απώλειας, (γ) μονονευροπάθεια ή εμπλοκή εγκεφαλικών συζυγιών, (δ) εξέλιξη της νευροπάθειας παρά τον βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο, (ε) συμπτώματα από τα άνω άκρα, (στ)

οικογενειακό ιστορικό μη διαβητικής νευροπάθειας, (ζ) σοβαρά επώδυνα συμπτώματα στα πόδια ενώ η κλινική εξέταση είναι φυσιολογική, (η) εάν η διάγνωση της ΔΠΝ δεν μπορεί να εξακριβωθεί με την κλινική εξέταση. Μία συνολική εικόνα δίνεται στο σχήμα 1.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ.

Η διαχείριση της ΔΠΝ γίνεται ιδανικά από μια διεπαγγελματική ομάδα που περιλαμβάνει ειδικούς ενδοκρινολογίας, παθολογίας, νευρολογίας, φυσιοθεραπείας και αποκατάστασης, νεφρολογίας και οφθαλμολογίας, εξειδικευμένου νοσηλευτικού προσωπικού, διαιτολόγου, ποδίατρου και ψυχολόγου. [21]

Οι παρεμβάσεις πρώτης γραμμής για τη ΔΠΝ επί του παρόντος είναι ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος (κυρίως στον ΣΔ1) και η πολυπαραγοντική παρέμβαση (κυρίως στον ΣΔ2), μαζί με ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και διαχείριση του σωματικού βάρους. Υπάρχει ανάγκη για εξατομικευμένες προσεγγίσεις βάσει του μηχανισμού της ΔΠΝ, που θα στοχεύουν βάσει των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου και των μηχανισμών υποκείμενης νόσου που είναι ειδικοί για κάθε ασθενή, εκτός από τη βέλτιστη ρύθμιση του διαβήτη. Συνολικά, η διαχείριση της ΔΠΝ βασίζεται σε τρεις αρχές που περιλαμβάνουν: [9,22].

(1) Εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος, τροποποίηση του τρόπου ζωής και

πολυπαραγοντική προσέγγιση των παραγόντων κινδύνου,

(2) Παθογενετικώς προσανατολισμένη φαρμακοθεραπεία, και

(3) Συμπτωματική ανακούφιση από τον πόνο.

Εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος

Ο γλυκαιμικός έλεγχος από νωρίς στην πορεία της νόσου θεωρείται η πιο αποτελεσματική προληπτική στρατηγική για την καθυστέρηση της εμφάνισης της ΔΠΝ, επειδή η υπεργλυκαιμία είναι η κύρια υποκείμενη παθοφυσιολογική προσβολή που συμβάλλει στην ΔΠΝ. [23]

Ωστόσο, ενώ ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος επιβραδύνει την εξέλιξη της ΔΠΝ (78% μείωση σχετικού κινδύνου) σε ασθενείς με ΣΔ1, [24] έχει γενικά μέτρια επίδραση στην ΔΠΝ της ΣΔ2 (5-9% σχετική μείωση κινδύνου) [(Steno 2, ADVANCE, ACCORD και VADT) και μετα-αναλύσεις] [25-27]. Αυτό θεωρείται υπέρ της ανεξάρτητης συνεισφοράς του μεταβολικού συνδρόμου (παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση), εκτός από την υπεργλυκαιμία, στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΠΝ στο ΣΔ2. Επιπλέον, η μελέτη BARI 2D έδειξε σημαντικά χαμηλότερη αθροιστική επίπτωση ΔΠΝ με τη χρήση παραγόντων ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη (μετφορμίνη, θειαζολιδινεδιόνες) αντί του μηχανισμού παροχής ινσουλίνης (σουλφονουλουρία και ινσουλίνη). Ως εκ τούτου, ενώ ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι η βασική προσέγγιση για την πρόληψη και τη διαχείριση των επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της ΔΠΝ, ο βαθμός στον οποίο ο γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να αποτρέψει ή να αναστρέψει τη ΔΠΝ μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την επιλογή των

αντιδιαβητικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται, τον τύπο του διαβήτη, τη διάρκεια της νόσου καθώς και τη μεταβλητότητα της γλυκόζης [28].

Τροποποίηση του τρόπου ζωής και πολυπαραγοντική παρέμβαση κινδύνου

Η διαρκώς αναπτυσσόμενη βιβλιογραφία υποδεικνύει τις πολυπαραγοντικές στρατηγικές μείωσης του κινδύνου, που περιλαμβάνουν την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής με την ενσωμάτωση μιας ισορροπημένης διατροφής (μεσογειακή διατροφή, χαμηλής περι-εκτικότητας σε λιπαρά ή σε θερμίδες) και τακτική σωματική άσκηση, αερόβια ή με αντίσταση, ως τον καλύτερο τρόπο να ελεγχθούν οι παράγοντες κινδύνου και να αποτραπεί η ανάπτυξη και εξέλιξη της ΔΠΝ [29,30].

Παθογενετικώς προσανατολισμένη φαρμακοθεραπεία

Η αναστολή βασικών γλυκολυτικών ενζύμων από το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί κύριες οδούς (πολυόλη, εξοζαμίνη, PKC, PARP και AGE) που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ΔΠΝ. Στην ιδανική περίπτωση, μια στοχευμένη παρέμβαση αναμένεται να αντιμετωπίσει τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς και να αλλάξει τη φυσική τροχιά της νόσου. Είναι διαθέσιμες αρκετές ενώσεις που στοχεύουν σε αυτές τις κύριες οδούς που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΔΠΝ, όπως αναστολείς αναγωγής αλδόζης (σορβινίλη, τολρεστάτη, ποναλρεστάτη κ.α.) που δρουν στο μονοπάτι της πολυόλης, αναστολείς PKC

(ρουμποξιασταυρίνη), αναστολείς της οδού εξοζαμίνης (βενφοτιαμίνη), αναστολείς του μονοπατιού των AGE (μυνοκυκλίνη, αμινογουανιδίνη), ακτοβεγίνη που δρα ως αναστολέας PARP και αναστολείς ROS (άλφα-λιποϊκό οξύ, συνένζυμο Q10, νικοτιναμίδη, ρεσβερατρόλη, ταυρίνη). [31]

Μεταξύ αυτών, το άλφα-λιποϊκό οξύ (ΑΛΟ) κατέχει ιδιαίτερη θέση στο σύγχρονο πρότυπο θεραπείας της ΔΠΝ, δεδομένου ότι έχει λάβει άδεια χρήσης ως φάρμακο για τη θεραπεία της ΔΠΝ σε πολλές χώρες. Οι ιδιαίτερες αντιοξειδωτικές του ιδιότητες που το καθιστούν ευνοϊκό παράγοντα που στοχεύει στην παθογένεση της ΔΠΝ έχουν διερευνηθεί εκτενώς σε περιοχές όπου χρησιμοποιείται ευρέως, όπως η Γερμανία, η Ανατολική Ευρώπη και η Άπω Ανατολή [23,32,33].

Το ΑΛΟ ως παθογενετικώς κατευθυνόμενος παράγοντας που τροποποιεί τη ΔΠΝ

Όλες οι οδοί που εμπλέκονται στη παθογένεση ΔΠΝ έχουν ως αποτέλεσμα μια κατάσταση αυξημένου κυτταρικού οξειδωτικού στρες που εμπεριέχει τη δημιουργία ROS και μειωμένης αντιοξειδωτικής άμυνας, γεγονός που καθιστά την αντιοξειδωτική δράση ως ελκυστικό φαρμακευτικό στόχο στη ΔΠΝ. Το ΑΛΟ θεωρείται μια πολλά υποσχόμενη αντιοξειδωτική θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΔΠΝ, δεδομένης της ικανότητάς του να αποτρέπει την πρόωμη ανάπτυξη και εξέλιξη της ΔΠΝ ασκώντας άμεσες (αναστολή της δημιουργίας ROS) και έμμεσες (αύξηση της ενδογενούς αντιοξειδωτικής γλουταθειόνης) αντιοξειδωτικές δράσεις, το οποίο στη συνέχεια

εκδηλώνεται ως αξιοσημείωτη κλινική βελτίωση της ΔΠΝ. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το επίπεδο ομοκυστεΐνης στον ορό θεωρείται τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την ΔΠΝ, με σημαντική συμβολή της υπερ-ομοκυστεΐναιμίας στη βλάβη του ενδοθηλιακού ιστού. Το ΑΛΟ έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει το στρες και την οξειδωση του ενδοπλασματικού δικτύου που προκαλείται από υπερ-ομοκυστεΐναιμία σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής. Ως εκ τούτου, το ΑΛΟ μπορεί να είναι αποτελεσματικός παθογενετικός κατευθυνόμενος παράγοντας στη ρύθμιση της μικροαγγειακής υπόθεσης στη ΔΠΝ, μέσω δυνητικής μείωσης της ομοκυστεΐνης [34-36].

Σε μια μετα-ανάλυση τριών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (ΤΕΔ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΑΛΟ με συμπτωματική ΔΠΝ (600mg ΑΛΟ είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως) έδειξε ότι μειώνει σημαντικά τα νευροπαθητικά συμπτώματα. [37] Μια άλλη μετα-ανάλυση τεσσάρων ΤΕΔ (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN I, σε 1258 ασθενείς) έδειξε ότι 3 εβδομάδες θεραπείας με ΑΛΟ βελτίωσαν σημαντικά τη συνολική συμπτωματολογία (πόνος, καυσαλγία, αιμωδία, απώλεια αντανακλαστικών και αισθητηριακής λειτουργίας) [38]. Επίσης, σε μια μικρή ομάδα 20 ασθενών, το ΑΛΟ βελτίωσε τον νυχτερινό πόνο, την παραισθησία, τη μυϊκή ατροφία και τη δυσκολία στη βάρδια [39].

Σε μια κοόρτη 443 διαβητικών ασθενών με χρόνια επώδυνη νευροπάθεια που έλαβαν θεραπεία με ΑΛΟ 600 mg/μέρα από το στόμα για μια μέση περίοδο 5 ετών, η μακροχρόνια θεραπεία με ΑΛΟ θεωρήθηκε ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή θεραπείας σε εξωτερικούς ασθενείς με ΔΠΝ. Συγκεκριμένα, η διακοπή του ΑΛΟ μετά από 5 χρόνια θεραπείας

οδήγησε στην επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά από 2 εβδομάδες, ενώ η μετάβαση από τη μακροχρόνια θεραπεία με ΑΛΟ σε κεντρικά αναλγητικά φάρμακα όπως η γκαμπαπεντίνη συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών, συχνότητα επισκέψεων σε εξωτερικά ιατρεία και ημερήσιες δαπάνες θεραπείας.

Αυτά τα ευρήματα θεωρήθηκε ότι υποδεικνύουν ότι η θεραπεία της ΔΠΝ είναι μια μακροχρόνια θεραπεία, ακόμη και σε διαστήματα χωρίς συμπτώματα, η οποία απαιτεί ένα φάρμακο παθογενετικός κατευθυνόμενο όπως το ΑΛΟ [40].

Συμπτωματική θεραπεία της ΔΠΝ

Για τη φαρμακολογική θεραπεία της επώδυνης ΔΠΝ, οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs: ντουλοξετίνη και βενλαφαξίνη), οι τρικυκλικοί παράγοντες (TCAs: αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη) και τα ανάλογα γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) θεωρούνται ως παράγοντες πρώτης γραμμής, ενώ η συνδυαστική θεραπεία (αντικαταθλιπτικό σε συνδυασμό με γκαμπαπεντίνη), τοπικές θεραπείες και οπιοειδή συνιστώνται ως παράγοντες δεύτερης ή τρίτης γραμμής.

Κατά την επιλογή ενός συγκεκριμένου παράγοντα για τη θεραπεία της επώδυνης ΔΠΝ, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ορισμένοι παράγοντες εκτός από την πιθανή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, όπως οι υπάρχουσες συννοσηρότητες, οι πιθανές παρενέργειες, οι αλληλεπιδράσεις και το κόστος. Ωστόσο, παρά αυτές τις επιλογές, η ατελής ανακούφιση από τον πόνο είναι κοινό φαινόμενο, με την ανταπόκριση στην

αναλγητική μονοθεραπεία να επιτυγχάνεται μόνο από το 50% των ασθενών με επώδυνη ΔΠΝ. Ως εκ τούτου, η ανεπαρκής ανταπόκριση σε έναν παράγοντα πρώτης γραμμής δεν είναι ασυνήθιστη, καθιστώντας απαραίτητη τη χορήγηση δεύτερου πρώτης γραμμής φαρμάκου ή συνδυαστική φαρμακοθεραπεία (γκαμπαπεντινοειδή και αντικαταθλιπτικά συγκεκριμένα) σε άτομα με αποτυχία θεραπειάς παρά την προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης και την επαρκή διάρκεια της αρχικής θεραπείας. [22,41,42]

Τα συνήθως συνταγογραφούμενα φάρμακα για επώδυνη ΔΠΝ συνοψίζονται στον Πίνακα 2, όσον αφορά τις δόσεις και τις αντενδείξεις που βασιζονται στις συννοσηρότητες.

Μη φαρμακολογικές συμπτωματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

Επειδή δεν υπάρχει απολύτως ικανοποιητική φαρμακοθεραπεία της επώδυνης ΔΠΝ, μη φαρμακολογικές θεραπείες όπως ψυχολογική υποστήριξη, βελονισμός, διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση (TENS), θεραπεία με λέιζερ χαμηλής έντασης. Για σοβαρές ανθεκτικές περιπτώσεις μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ηλεκτρική διέγερση νωτιαίου μυελού και επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση υψηλής συχνότητας (rTMS) του κινητικού φλοιού, παρά το σχετικά ελλειπές βιβλιογραφικό υλικό.

Ψυχολογικές παρεμβάσεις όπως η μείωση του άγχους, που βασίζεται στη συνειδητότητα (mindfulness) και η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία μπορούν επίσης να έχουν σημαντική ευεργετική επίδραση στη ένταση του πόνου, τα

Φαρμακολογική αντιμετώπιση της επώδυνης ΔΠΝ	
TCAs: Αμιτριπτιλίνη (25-150 mg/ημέρα), Ιμιπραμίνη 25-150 mg/ημέρα	
SNRIs: Duloxetine (0-120 mg/ημέρα)	
Ανάλογα GABA: Pregabalin (300-600 mg/ημέρα) , Gabapentin (300-3600 mg/ημέρα)	
Οπιοειδή: τραμαδόλη (200-400 mg/ημέρα), οξυκωδόνη (20-80 mg/ημέρα), θειική μορφίνη SR (20-80 mg/ημέρα), ταπενταδόλη ER (100-400 mg/ημέρα)	
Άλφα-λιποϊκό οξύ	
Κρέμα καψαϊκίνης (0,075% εφαρμόζεται με φειδώ 3-4 φορές την ημέρα)	
Λιδοκαΐνη (5 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως για 1 ώρα με παρακολούθηση ΗΚΓ)	
Προσαρμοσμένη θεραπεία	
Παράγοντες	Αντένδειξη
Συννοσηρότητες	
Γλαυκίμα	TCAs
Ορθοστατική υπόταση	TCAs
Καρδιαγγειακή νόσο	TCAs
Ηπατική νόσος	Ντουλοξετίνη
Οίδημα	Πρεγκαμπαλίνη, γκαμπαπεντίνη
Αστάθεια και πτώσεις	TCAs
Άλλοι παράγοντες	
Κόστος	Ντουλοξετίνη, πρεγκαμπαλίνη
Αύξηση βάρους	TCAs, πρεγκαμπαλίνη, γκαμπαπεντίνη

Πίνακας 2. Τρέχουσα συμπτωματική αντιμετώπιση της ΔΠΝ και τροποποιήσεις βάσει συννοσηροτήτων. TCAs: Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, SR,ER: παρατεταμένης αποδέσμευσης, SNRI: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης.

καταθλιπτικά συμπτώματα και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΔΠΝ [42,43].

Συμπληρώματα βιταμινών

Οι διαβητικοί ασθενείς με χρόνια χρήση μετφορμίνης και αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης B12, τονίζοντας την ανάγκη για ετήσια αξιολόγηση

της βιταμίνης B12 σε άτομα με διαβήτη που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη ή PPIs [23]. Η αναπλήρωση βιταμίνης B12 σε ασθενείς με ανεπάρκεια με ΔΠΝ αναφέρθηκε ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση των νευροφυσιολογικών παραμέτρων, της έντασης του πόνου και της εφιδρωκινητικής λειτουργίας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η υπερβολική λήψη βιταμίνης B6 (πυριδοξίνη) με τη μορφή δισκίων συνδυασμού βιταμίνης B1-6-12 μπορεί επίσης να προκαλέσει μη αναστρέψιμη νευροτοξικότητα [44].

Ενώ η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 θεωρείται πως αναπτύσσεται με τρόπο δοσοεξαρτώμενο και χρονο-εξαρτώμενο σε ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με μετφορμίνη, σε μια μετα-ανάλυση η χρήση μετφορμίνης δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με υψηλή συχνότητα νευροπάθειας. Ομοίως, σε μια μελέτη διάρκειας 9 ετών που αξιολόγησε την αλληλεπίδραση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης B12, ΔΠΝ και έκθεσης σε μετφορμίνη στον διαβήτη, τα άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (έναντι εκείνων χωρίς ανεπάρκεια) είχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ΔΠΝ, ενώ οι άνθρωποι με ΔΠΝ (έναντι αυτών χωρίς ΔΠΝ) είχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ανεπάρκειας βιταμίνης B12.

Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητες περαιτέρω προοπτικές μελέτες που αφορούν τη συχνότητα εμφάνισης της ΔΠΝ σε σχέση με τον βαθμό ανεπάρκειας βιταμίνης B12 για να διευκρινιστεί η περίπλοκη σχέση μεταξύ θεραπείας μετφορμίνης, ανεπάρκειας βιταμίνης B12 και εμφάνισης ΔΠΝ στην ΣΔ2 [45].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η υποψία της νόσου από τους κλινικούς ιατρούς είναι ο βασικός παράγοντας για την πρώιμη διάγνωση, δίνοντας έμφαση στη βελτιωμένη επίγνωση της νόσου κατά τη διάρκεια της πορείας του ασθενούς από την πρώτη εισαγωγή ή από τους παραπέμποντες ιατρούς καθώς και στην αυξημένη εξοικείωση των μη ειδικών ιατρών με την αναγνώριση της ΔΠΝ.

Ο προτεινόμενος αλγόριθμος προσυμπτωματικού ελέγχου και διάγνωσης περιλαμβάνει την εξιχνίαση της κλινικής ΔΠΝ σε ασθενή με προδιαβήτη ή διαβήτη που παρουσιάζει νευροπαθητικά συμπτώματα ή/και σημεία νευροπάθειας παρουσία παραγόντων κινδύνου ΔΠΝ. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω προσεκτικής εξέτασης των εργαστηριακών εξετάσεων για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών συμμετρικής περιφερικής νευροπάθειας και παραπομπής για λεπτομερή νευρολογική εξέταση για επιβεβαιωτική δοκιμή μόνο σε άτυπες περιπτώσεις.

Υπάρχει ακόμη ένα κενό στην υπάρχουσα βιβλιογραφία στο πεδίο, όπου απαιτούνται πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές με ευαίσθητα τελικά σημεία και τυποποιημένα πρωτόκολλα για τη διευκόλυνση της διάγνωσης της ΔΠΝ μέσω ενός απλού και αποτελεσματικού αλγορίθμου και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Παρόλο που οι παρεμβάσεις πρώτης γραμμής για τη ΔΠΝ αντιπροσωπεύονται επί του παρόντος από βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου (κυρίως για τον ΣΔ1) και πολύ-παραγοντική παρέμβαση (κυρίως για τον ΣΔ2), μαζί με τη βελτιστοποίηση του τρόπου ζωής και τη διαχείριση βάρους, υπάρχει ανάγκη

για εξατομικευμένες προσεγγίσεις που στοχεύουν συγκεκριμένους υποκείμενους μηχανισμούς που εμπλέκονται στη νόσο. Το ΑΛΟ φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας πρώτης γραμμής τροποποίησης της νόσου, δεδομένου ότι είναι ένα άμεσο και έμμεσο αντιοξειδωτικό που στοχεύει άμεσα κατά των ROS και έμμεσα υπέρ της ενδογενούς αντιοξειδωτικής ικανότητας (γλουταθειόνη). Ο εντοπισμός βιοδεικτών που θα επέτρεπαν μια εξατομικευμένη προσέγγιση από μια δυνητικά τροποποιητική σκοπιά της νόσου μπορεί να

παρέχει περαιτέρω ευκαιρίες για νέες θεραπείες που θα ήταν αποτελεσματικές στα πρώιμα στάδια της ΔΠΝ και θα άλλαζαν τη φυσική πορεία της νόσου.

Εν κατακλείδι, αυτό το άρθρο στοχεύει να αυξήσει την ευαισθητοποίηση των ιατρών σχετικά με τις εννοιολογικές, κλινικές και θεραπευτικές πτυχές της ΔΠΝ και να τους βοηθήσει στην έγκαιρη αναγνώριση της ΔΠΝ με τελικό στόχο τη βέλτιστη διαχείριση ασθενών με ΔΠΝ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, Andersen ST, Bennett DL, Tankisi H, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021;144:1632-45.
2. Zaino B, Goel R, Devaragudi S, Prakash A, Vaghamashi Y, Sethi Y, et al. Diabetic neuropathy: Pathogenesis and evolving principles of management. *Dis Mon*. 2023;69:101582.
3. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21:922-36.
4. Kaur M, Misra S, Swarnkar P, Patel P, Das Kurmi B, Das Gupta G, et al. Understanding the role of hyperglycemia and the molecular mechanism associated with diabetic neuropathy and possible therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol*. 2023;215:115723.
5. Hicks CW, Wang D, Matsushita K, Windham BG, Selvin E. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in US adults: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174:167-74.
6. Akbar M, Wandy A, Soraya GV, Goysal Y, Lotisna M, Basri MI. Sudomotor dysfunction in diabetic peripheral neuropathy (DPN) and its testing modalities: A literature review. *Heliyon*. 2023;9:e18184.
7. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93:1296-313.

8. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–54.
9. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;186:109063.
10. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:747–87.
11. Sifuentes-Franco S, Pacheco-Moisés FP, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG. The role of oxidative stress, mitochondrial function, and autophagy in diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1673081.
12. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014;80:21–35.
13. Cheng Y, Cao W, Zhang J, Wang J, Liu X, Wu Q, et al. Determinants of diabetic peripheral neuropathy and their clinical significance: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:934020.
14. Pai YW, Tang CL, Lin CH, Lin SY, Lee IT, Chang MH. Glycaemic control for painful diabetic peripheral neuropathy is more than fasting plasma glucose and glycated haemoglobin. *Diabetes Metab*. 2021;47:101158.
15. Chang KC, Pai YW, Lin CH, Lee IT, Chang MH. The association between hyperlipidemia, lipid-lowering drugs and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2023.
16. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:41.
17. Sharma S, Rayman G. Frontiers in diagnostic and therapeutic approaches in diabetic sensorimotor neuropathy (DSPN). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1165505.
18. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S10–5.
19. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O, et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:147–54.

20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S252–S265.
21. Jiménez S, Rubio JA, Álvarez J, Lázaro-Martínez JL. Analysis of recurrent ulcerations at a multidisciplinary diabetic Foot unit after implementation of a comprehensive Foot care program. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65:438.e1–10.
22. Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism*. 2021;123:154867.
23. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, et al. Efficacy and safety of the combination of superoxide dismutase, alpha lipoic acid, vitamin B12, and carnitine for 12 months in patients with diabetic neuropathy. *Nutrients*. 2020;12:3254.
24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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;329:977–86.
25. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995;38:869–80.
26. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
27. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419–30.
28. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013;36:3208–15.
29. Callaghan BC, Reynolds EL, Banerjee M, Akinci G, Chant E, Villegas-Umana E, et al. Dietary weight loss in people with severe obesity stabilizes neuropathy and improves symptomatology. *Obes (Silver Spring)*. 2021;29:2108–18.
30. Zilliox LA, Russell JW. Physical activity and dietary interventions in diabetic neuropathy: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2019;29:443–55.
31. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr Rev*. 2019;40:153–92.

32. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of oral alpha-lipoic acid treatment on diabetic polyneuropathy: A meta-analysis and systematic review. *Nutrients*. 2023;15:3634.
33. Muresan M, Micle O, Antal L, Dobjanschi L, Antonescu A, Vicas L, et al. Correlation between reactive oxygen species and homocysteine levels in normal pregnancy. *Farmacia*. 2011;59:179–90.
34. Dugbartey GJ, Alornyo KK, N’guessan BB, Atule S, Mensah SD, Adjei S. Supplementation of conventional anti-diabetic therapy with alpha-lipoic acid prevents early development and progression of diabetic nephropathy. *BioMed Pharmacother*. 2022;149:112818.
35. Guo H, Chen X, Zhang H, Zhang X. Serum homocysteine levels and diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:19588–94.
36. Bast A, Haenen GR. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors*. 2003;17:207–13.
37. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279.
38. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetes Med*. 2004;21:114–21.
39. Ibrahimasic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment. *Med Arch*. 2013;67:7–9.
40. Ruessmann HJ, German Society of out patient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger Ärzte e.V.). Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *J Diabetes Complications*. 2009;23:174–7.
41. Ziegler D, Papanas N, Schnell O, Nguyen BDT, Nguyen KT, Kulkantrakorn K, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig*. 2021;12:464–75.
42. Jang HN, Oh TJ. Pharmacological and nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab J*. 2023;47:743–56.
43. Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfogel JM, Zhang A, Bennett WL, Yeh HC, et al. Nonpharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:15–25.

44. Kulkantrakorn K. Pyridoxine-induced sensory ataxic neuropathy and neuropathy: revisited. *Neurol Sci.* 2014;35:1827–30.
45. Jin HY, Lee KA, Kim YJ, Gwak IS, Park TS, Yeom SW, et al. Bidirectional association between diabetic peripheral neuropathy and vitamin B12 deficiency: Two longitudinal 9-year follow-up studies using a national sample cohort. *Prim Care Diabetes.* 2023;17:436–43

REVIEW

Latest data in screening, diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathy

N. Kamaratos-Sevdalis¹, C. Tsagkaris², S. Antonopoulos³, A. Kamaratos³

¹ Second Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, ² Aristotle University of Thessaloniki, Faculty of Medicine, Thessaloniki, ³ First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Suspicion of diabetic peripheral neuropathy (DPN) by clinicians is considered a key factor for early recognition of the disease. The proposed screening algorithm is based on the clinical examination of patients with prediabetes or diabetes who present with symptoms or signs of neuropathy, given the presence of risk factors for the development of the disease. The diagnostic approach is completed by excluding other causes of symmetric peripheral neuropathy based on laboratory tests and referral for a detailed neurological examination to confirm the presence of small or large nerve fiber pathology in atypical cases. The first-line interventions in DPN are currently optimized glycemic control (mainly in type 1 diabetes) and multifactorial intervention (mainly in type 2 diabetes), while there is a need for individualized treatment approaches that target the pathogenesis of DPN. Alpha lipoic acid (ALA) appears to be such a first-line agent, since it is an antioxidant that acts directly, targeting reactive oxygen species and indirectly, enhancing endogenous antioxidant capacity. In this way, the conditions of pathogenesis of DPN are combated. However, there is still a lack of a simple, effective and widely used algorithm for diagnosis, monitoring of disease progression and response to treatment, which requires well-designed, multicenter clinical trials with sensitive endpoints and standardized protocols. The identification of biomarkers that would allow a pathogenetically personalized approach to the disease may favor the emergence of new treatments that will be effective in the early stages of DPN, modifying the natural course of the disease.

Keywords: Diabetes, Diabetic Neuropathy, Screening

N. Kamaratos-Sevdalis, C. Tsagkaris, S. Antonopoulos, A. Kamaratos. Latest data in screening, diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Scientific Chronicles* 2025; 30(2): 229-244

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Νικόλαος Καμαράτος-Σεβδαλής, E-mail: kamaratosn@gmail.com