

# Πόσο σοβαρή είναι η διαβητική νευροπάθεια



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ & ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ  
(πρώην Δ.Ε.Β.Ε.)

**35<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**

ΜΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

**9-12 Νοεμβρίου 2022**

**Macedonia Palace, Θεσσαλονίκη**

Ν. Τεντολούρης  
Καθηγητής Παθολογίας  
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική  
Νοσολογία Πανεπιστημίου Αθηνών  
& Διαβητολογικό Κέντρο  
Γ. Ν. Α. Λαϊκό



# Disclosures

---

## **Participation in clinical trials**

Novo Nordisk, Astra Zeneca, Novartis, MSD, GSK, Sanofi, Elli Lilly, Libytec, Angelini, Bionime, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Abbott, Medical Pharmaqualities

## **Research funding**

Sanofi, Novo Nordisk, Elli Lilly, Novartis, Boehringer Ingelheim

## **Participation in Advisory Boards**

Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Astra Zeneca, Novartis, MSD, Elli Lilly, Angelini, Abbott, TRIGOCare International GmbH, ΕΛΠΕΝ, Roche

## **Coverage of expenses for participation in congresses**

Sanofi, Novo Nordisk, Astra Zeneca, Novartis, MSD, BIANEΞ, Elli Lilly, Libytec, Angelini, Bionime, Boehringer Ingelheim, Metronic, Abbott, ΕΛΠΕΝ, Pfizer, Menarini

# Ιστορικό

- Άνδρας 65 ετών με ΣΔτ2 από 15-ετίας
- BMI= 32,1 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c=7,8%, eGFR=85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- LDL 85 mg/dl, HDL 41 mg/dl
- ΑΠ 138/80 mmHg
- Αγωγή: Μετφορμίνη-σιταγλιπτίνη 50/1000 Χ2
- Ασπιρίνη 100 mg, ιρβεσαρτάνη/ΗCT 150/12,5  
ατορβαστατίνη 20 mg

# Συμπτώματα

- Καυσαλγίες πελμάτων και δακτύλων κάτω άκρων
- Και στα δύο πόδια
- Διακύμανση στην ένταση
- Επιδείνωση τη νύκτα
- Τον ξυπνάνε
- Ανακουφίζεται όταν σηκώνεται και βαδίζει ή όταν βάζει τα πόδια του σε κρύο νερό

## Διαβητική νευροπάθεια-ορισμός

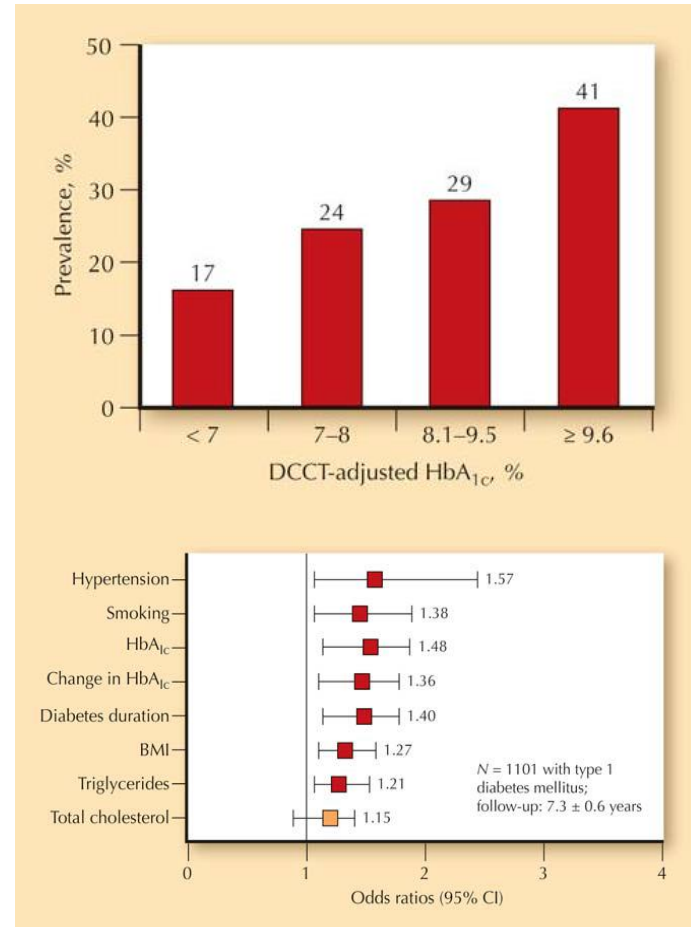
- Μια αποδείξιμη διαταραχή,
- κλινικά έκδηλη ή υποκλινική,
- εμφανίζεται στα άτομα με διαβήτη,
- περιλαμβάνει εκδηλώσεις απ' το περιφερικό σωματικό ή/και το αυτόνομο νευρικό σύστημα,
- μετά αποκλεισμό άλλων αιτίων νευροπάθειας

## Συχνότητα της περιφερικής νευροπάθειας

- Πολύ συχνή (30%) επιπλοκή του ΣΔ
- Θετική συσχέτιση με την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη
- Οι μισοί περίπου ασθενείς με νευροπάθεια δεν έχουν συμπτώματα λόγω της νευροπάθειας

# Επιδημιολογία της Διαβητικής Νευροπάθειας

- 25% έως 43% σε ασθενείς με διαβήτη
- Σε 4400 άτομα με ΣΔ (25 χρόνια): 10% → 50% (Pirart, 1977)
- Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1:
  - EURODIAB: 28%



## Results from Hellas

- Mean age: 59.5 ± 7.96 yrs
- Diagnosis of neuropathy: NSS, NDS, VPT
- Type 2: n=781, Type 1: n=41
  
- Prevalence of neuropathy: **33.5%**
  - Men: 35.2%
  - Women: 32.6%
- Painful symptoms: 31.3%
  
- FU: 4.75%, PVD: 12.7%

## Για ποιο λόγο πρέπει να διαγιγνώσκεται η νευροπάθεια;

- Είναι συχνή επιπλοκή του ΣΔ
- Ενδέχεται να είναι ιάσιμη όταν οφείλεται σε άλλα αίτια, πλην του διαβήτη
- Όταν είναι συμπτωματική χρειάζεται θεραπεία
- Η νευροπάθεια-συμπτωματική/ασυμπτωματική- αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ελκών
- Τα έλκη των άκρων ποδιών αποτελούν αιτία για το 80% των ακρωτηριασμών στα άτομα με διαβήτη

# Classification of Diabetic Neuropathies

**Table 1—Classification for diabetic neuropathies**

Diabetic neuropathies

**A. Diffuse neuropathy**

DSPN

- Primarily small-fiber neuropathy
- Primarily large-fiber neuropathy
- Mixed small- and large-fiber neuropathy (most common)

Autonomic

Cardiovascular

- Reduced HRV
- Resting tachycardia
- Orthostatic hypotension
- Sudden death (malignant arrhythmia)

Gastrointestinal

- Diabetic gastroparesis (gastropathy)
- Diabetic enteropathy (diarrhea)
- Colonic hypomotility (constipation)

Urogenital

- Diabetic cystopathy (neurogenic bladder)
- Erectile dysfunction
- Female sexual dysfunction

Sudomotor dysfunction

- Distal hypohydrosis/anhidrosis,
- Gustatory sweating

Hypoglycemia unawareness

Abnormal pupillary function

**B. Mononeuropathy (mononeuritis multiplex) (atypical forms)**

Isolated cranial or peripheral nerve (e.g., CN III, ulnar, median, femoral, peroneal)

Mononeuritis multiplex (if confluent may resemble polyneuropathy)

**C. Radiculopathy or polyradiculopathy (atypical forms)**

Radiculoplexus neuropathy (a.k.a. lumbosacral polyradiculopathy, proximal motor amyotrophy)

Thoracic radiculopathy

Nondiabetic neuropathies common in diabetes

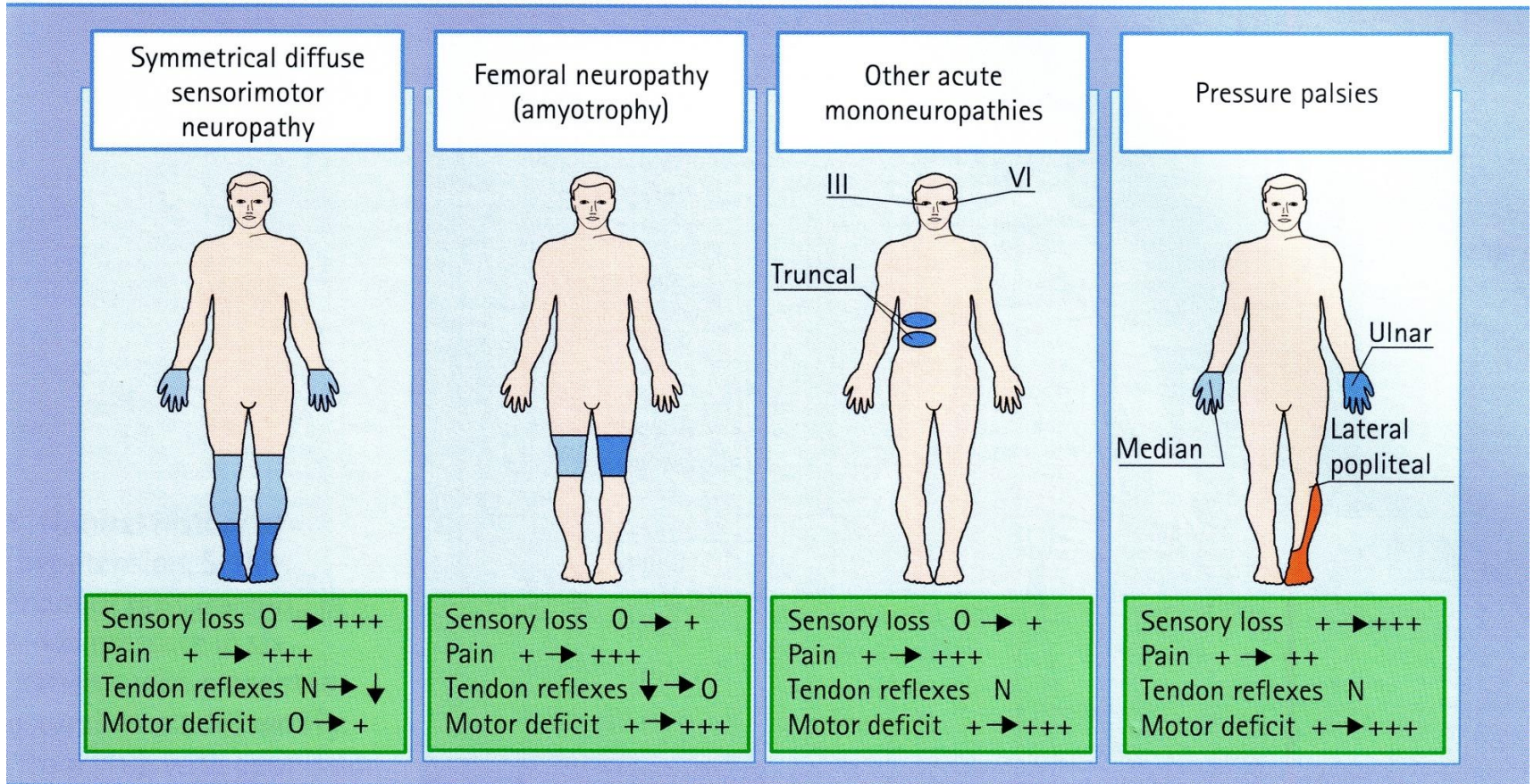
Pressure palsies

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

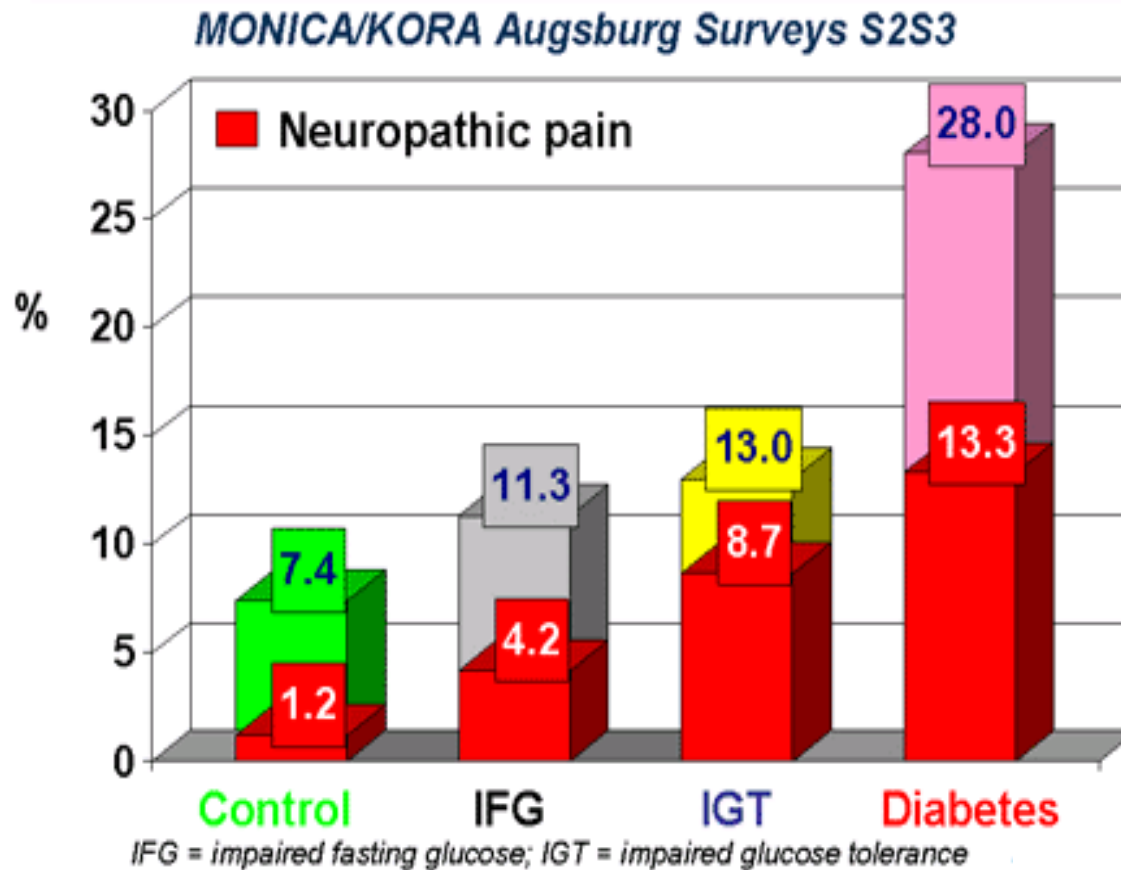
Radiculoplexus neuropathy

Acute painful small-fiber neuropathies (treatment-induced)

# Διαβητικές νευροπάθειες



# Επιπολασμός πολυνευροπάθειας στο ΣΔ και τον προδιαβήτη

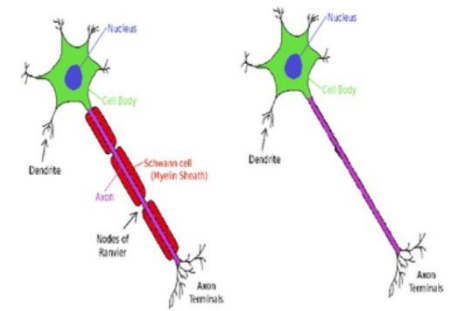
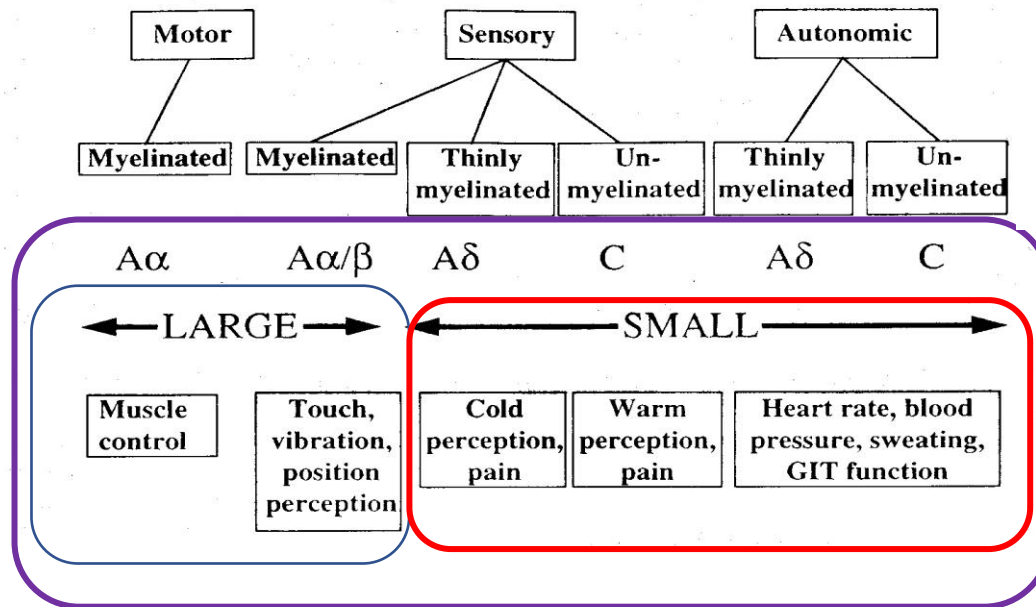


Ziegler D, et al. *Diabetes Care*. 2008;31:464-469.

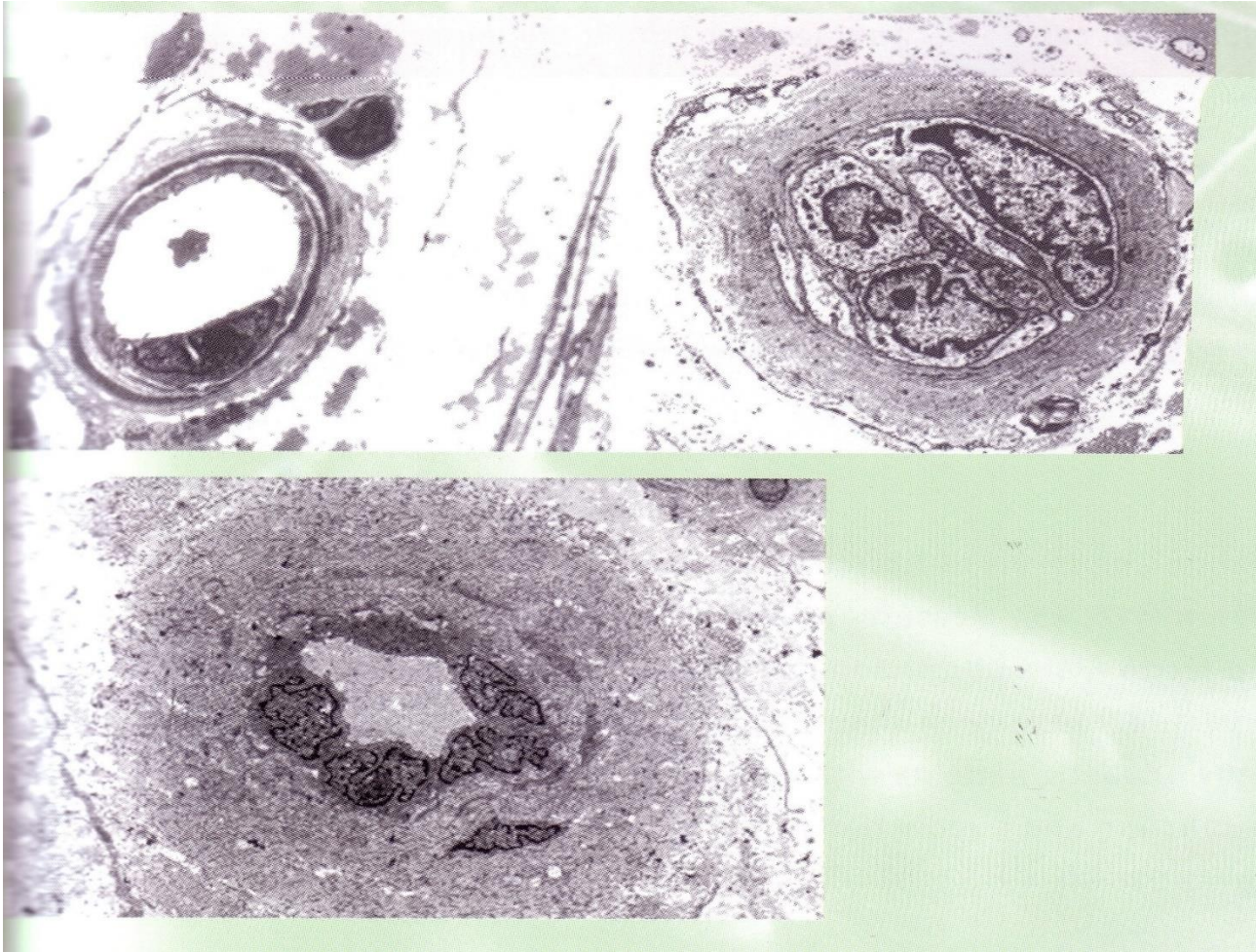
## Φαινότυποι της περιφερικής νευροπάθειας

- Ασυμπτωματική ΠΝ ή ΠΝ με ήπια συμπτώματα
  - μεγαλύτερη συμμετοχή των **μεγάλων εμμέλων νευρικών ινών**
- Συμπτωματική ΠΝ-νευροπαθητικός πόνος
  - μεγαλύτερη συμμετοχή των **μικρών (αμύελων ή με λεπτό έλυτρο μυελίνης) νευρικών ινών**

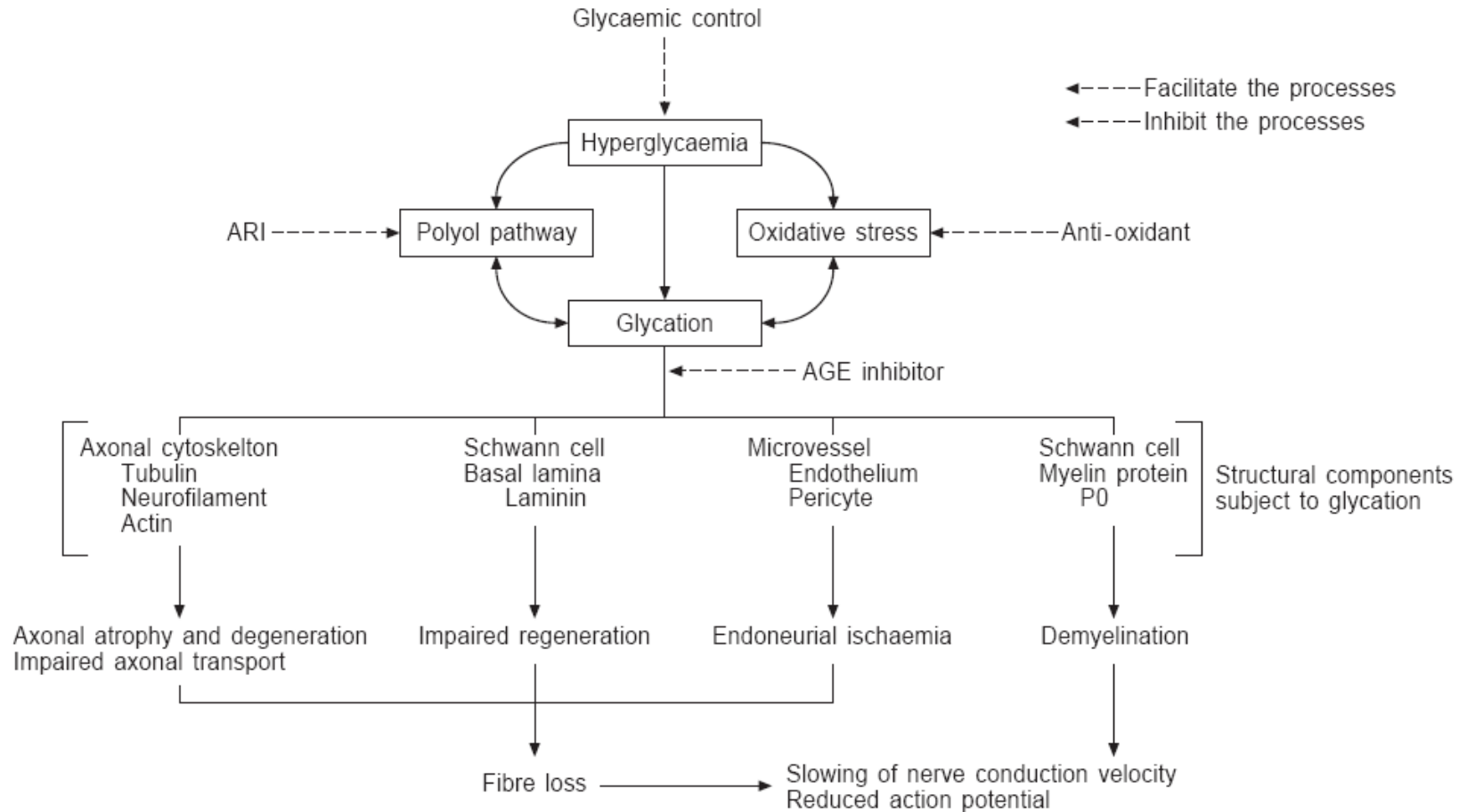
# Δομή και λειτουργία των νεύρων



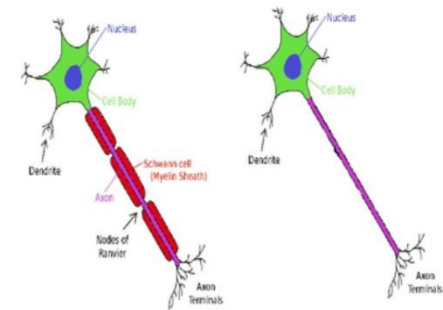
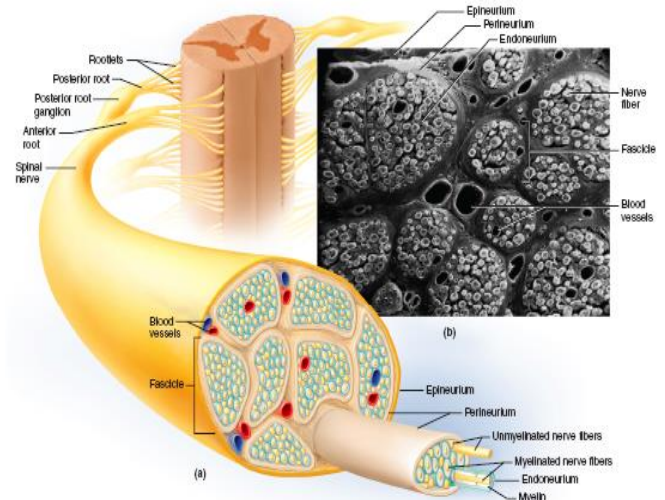
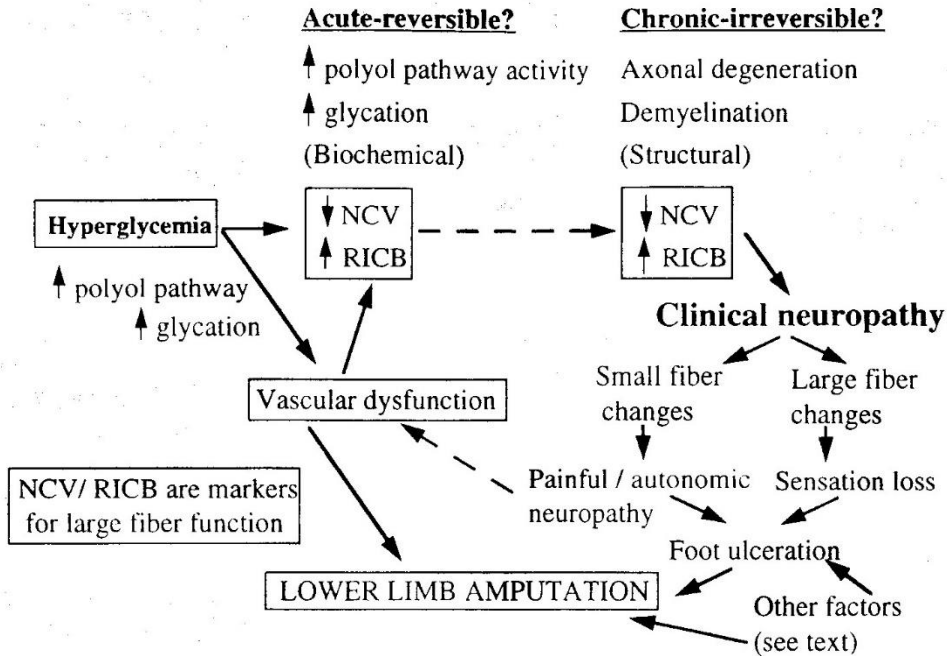
# Πάχυνση της βασικής μεμβράνης



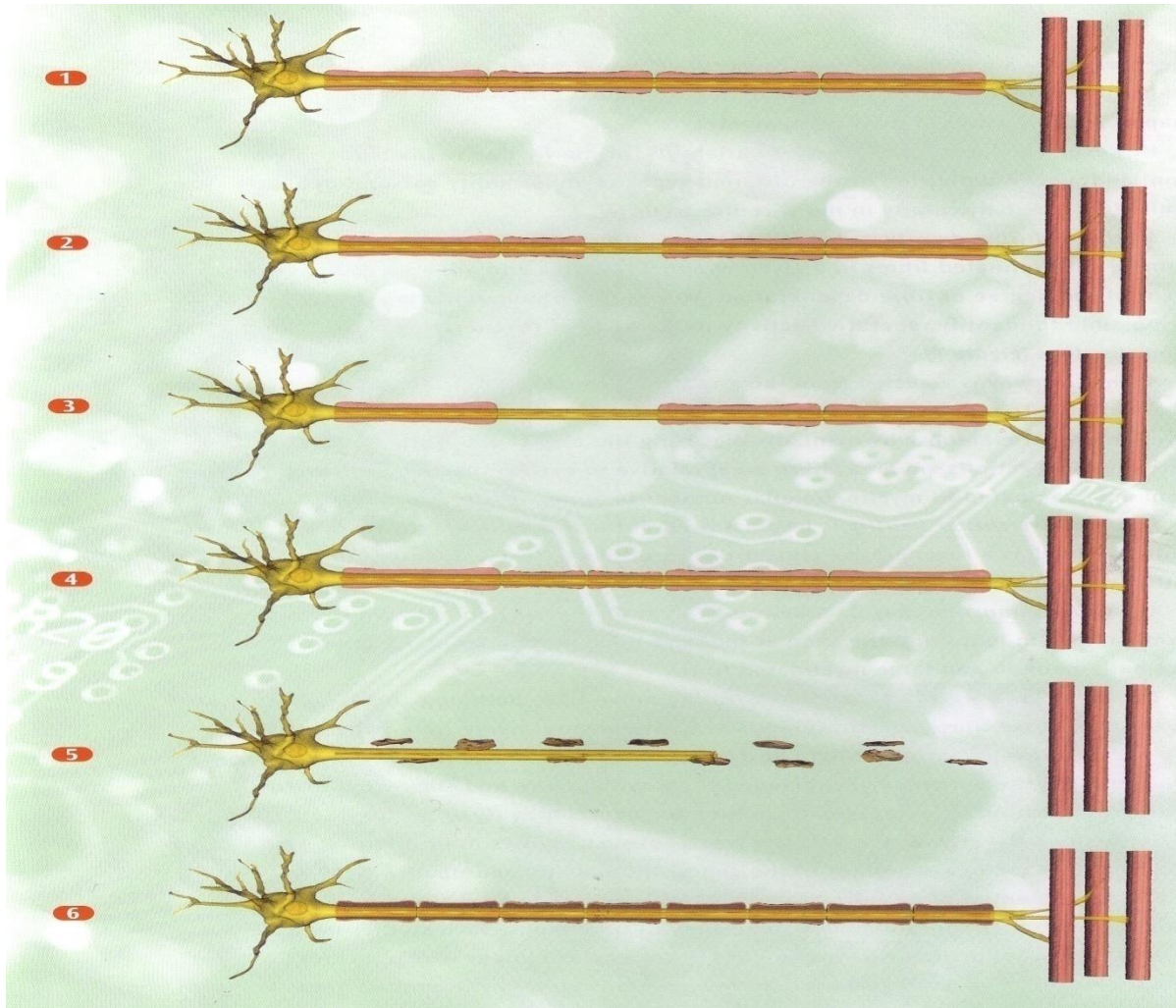
# Η παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας



# Παθοφυσιολογία



# Μορφολογικές διαταραχές των νεύρων



Φυσιολογικό

Παρακομβική βλάβη

Τμηματική απομυελίνωση

Τμηματική επαναμυελίνωση

Βαλεριανή εκφύλιση

Αναγέννηση άξονα



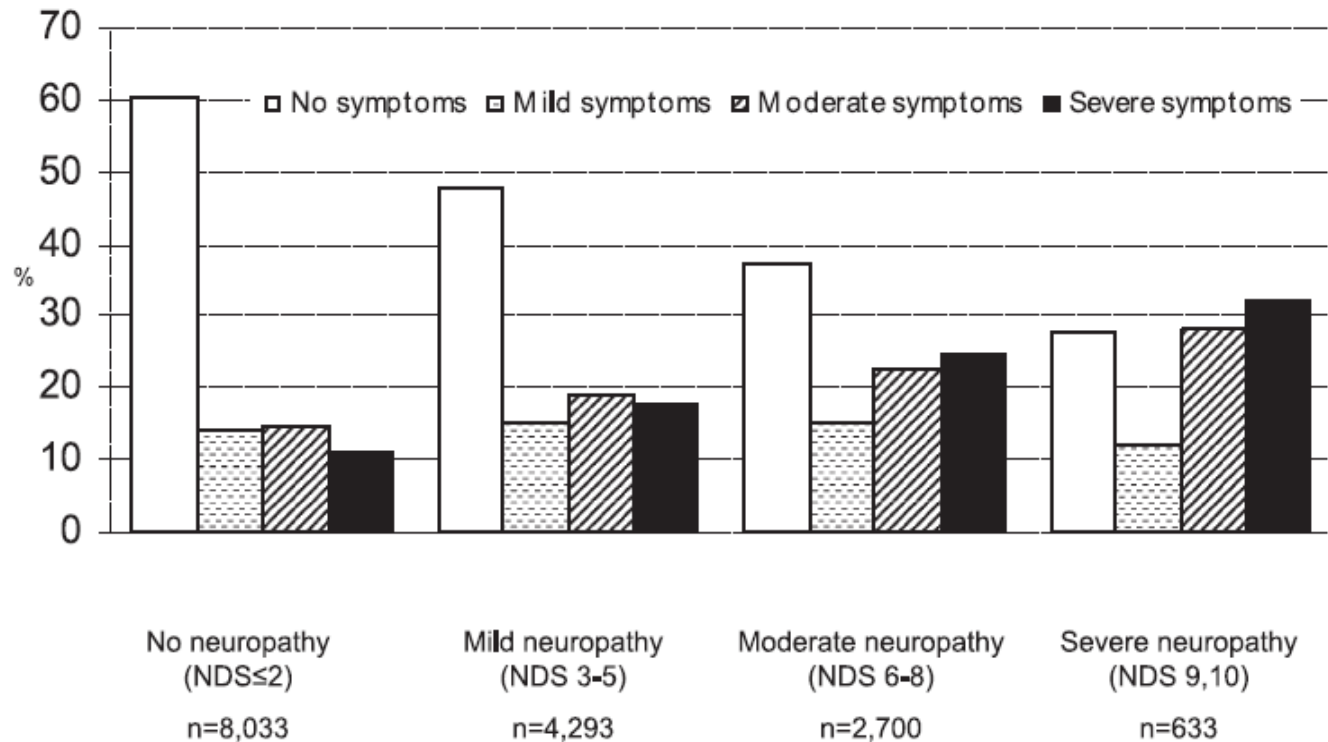


Επώδυνο αλλά αναίσθητο πόδι

Ο νευροπαθητικός πόνος  
δεν προστατεύει και μπορεί να είναι  
βασανιστικός

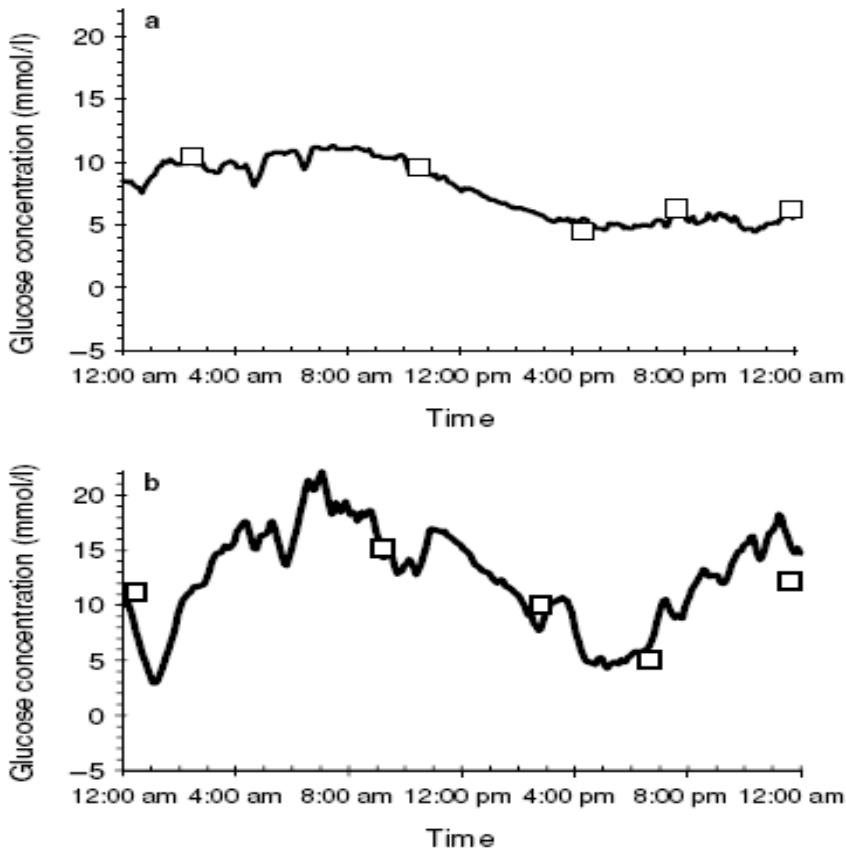


# Η συχνότητα της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας



**Figure 1**—Percentage prevalence of neuropathic symptoms in 15,659 diabetic patients characterized by their level of clinical neuropathy.

# Οι μεγάλες διακυμάνσεις του σακχάρου επιδεινώνουν τα συμπτώματα της νευροπάθειας



**Figure 1** (a) A 24-h continuous glucose monitoring system (CGMS) profile for a patient with painless neuropathy. (b) A 24-h CGMS profile for a patient with painful neuropathy. □, Meter value; —, sensor value.

# Συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας

- **Παραισθησίες** (αντίληψη ερεθισμάτων τα οποία δεν υπάρχουν): αιμωδίες, αίσθημα βελονιών, νυγμών, μυρμηγκιάσματα)
- **Δυσαισθησίες** (δυσάρεστες παραισθησίες): καυσαλγίες ή αίσθηση τρυπήματος που μπορεί να έχει χαρακτήρες θερμού ή ψυχρού
- **Υπεραλγησία**: αυξημένη απάντηση σε κάποιο επώδυνο ερέθισμα
- **Αλλοδυνία**: πόνος σε ερέθισμα το οποίο φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο

# Χαρακτηριστικά των συμπτωμάτων της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας

- Εντόπιση: στα περιφερικά τμήματα των κάτω άκρων, (δάκτυλα ποδιού, ράχη, πέλματα)
- Αμφοτερόπλευρη κατανομή
- Συνεχής ή διαλείπων, με περιόδους έξαρσης διάρκειας εβδομάδων ή μηνών
- Επιδείνωση τη νύκτα
- Ανακούφιση με τη βόδιση

## Δείκτης συμπτωμάτων νευροπάθειας

		<b>Βαθμός</b>
<b>Περιγραφή</b>	Κόπωση, κράμπες, πόνος σα σουβλιά Καύσος, αιμωδίες, αίσθημα βελονιών	<b>1</b> <b>2</b>
<b>Θέση</b>	Μηρός / κνήμες / πόδι	<b>0 / 1 / 2</b>
<b>Χρόνος</b> κατά τον οποίο παρατηρείται επιδείνωση	Ημέρα / ημέρα και νύκτα / νύκτα	<b>0 / 1 / 2</b>
<b>Ξυπνάει τον ασθενή τη νύκτα</b>	Όχι / ναι	<b>0 / 1</b>
<b>Ανακούφιση από τον πόνο όταν</b>	Κάθεται ή ξαπλώνει/ είναι όρθιος / βαδίζει	<b>0 / 1 / 2</b>

# Πως γίνεται η διάγνωση της νευροπάθειας;

- Συμπτώματα
  - Κλινική εξέταση
- } στην καθ' ημέρα  
πράξη
- Ηλεκτρομυογράφημα
  - Quantitative sensory testing
  - Βιοψίες νεύρων
  - Βιοψία δέρματος
  - Corneal confocal microscopy
- } Για έρευνα

# Περιφερική νευροπάθεια-επισκόπηση

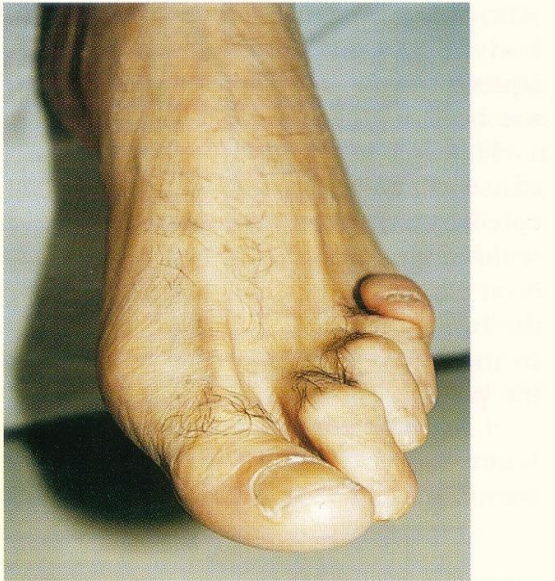


Figure 3.11 Varus and claw toes deformity



## Δείκτης νευρολογικής ανικανότητας

		<b>Δεξιά</b>	<b>Αριστερά</b>
	<b>Αισθητικότητα</b>		
<b>Ράχη του ποδιού</b>	Πόνος	φυσιολ =0 παθολ =1	0 / 1
<b>Βάση ονυχοφόρου φάλαγγας μεγάλου δακτύλου</b>	Δονήσεις (διαπασών 128 Hz)	φυσιολ=0 παθολ=1	0 / 1
<b>Ράχη του ποδιού</b>	Θερμοκρασία (αίσθημα θερμού- ψυχρού) με ράβδους	φυσιολ =0 παθολ=1	0 / 1
<b>Αχίλλεια αντανεκλαστικά</b>	-	φυσιολ =0 με επίταση=1 παθολογικό=2	0 / 1/ 2

# Κλινική διάγνωση της περιφερικής νευροπάθειας

<b>Neuropathy symptom score (NSS)</b> (δείκτης συμπτωμάτων νευροπάθειας)	
<3	Απουσία νευροπάθειας
3-4	Ήπια συμπτώματα
5-6	Μέτρια συμπτώματα
7-9	Σοβαρά συμπτώματα
<b>Neuropathy disability score (NDS)</b> (δείκτης νευρολογικής ανικανότητας)	
<3	Απουσία νευροπάθειας
3-5	Σημεία ήπιας βαρύτητας
6-8	Σημεία μέτριας βαρύτητας
9-10	Σημεία σοβαρής νευροπάθειας

Διάγνωση διαβητικής νευροπάθειας: **NDS ≥ 6 με ή χωρίς συμπτώματα ή NDS ≥ 3 και NSS ≥ 5**

# Ο ασθενής μας

- NSS 9/9
- NDS 7/10
- Ψηλαφητές περιφερικές αρτηρίες
- TSH, B12, γενική αίματος, ΤΚΕ, κρεατινίνη κφ

# Διάγνωση σοβαρής νευροπάθειας (απώλεια προστατευτικής αισθητικότητας)

- Αντίληψη της δερματικής πίεσης (ίνες Semmes-Weinstein)
- Ipswich Touch Test (IpTT)
- VPT > 25 Volts
- NDS  $\geq$  6

## Semmes-Weinstein monofilaments

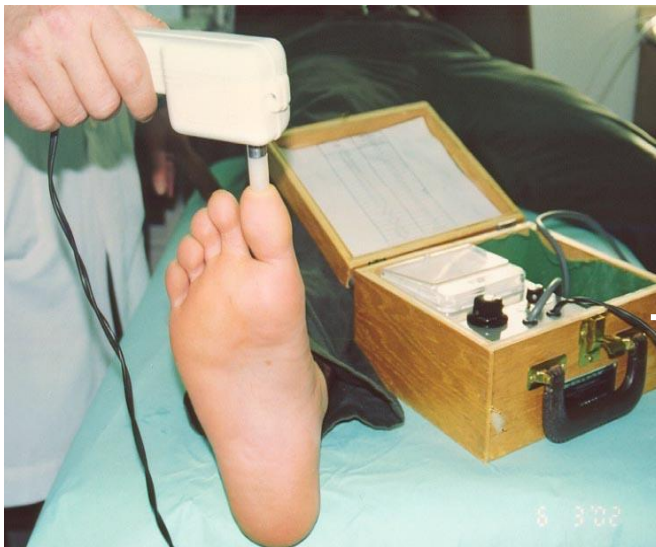


Insensation of 5.07  
monofilament and risk of foot  
ulceration over 1-4 years

HR: 2.5-7.9  
(95% CI 2.0-14.3)

J Vasc Surg. 2010 Aug 7 (meta-analysis)

# Biothesiometer



VPT < 15 V

VPT > 25 V

Incidence of FU in 1 yr

2.9%

19.8%

HR: 7.99 (3.65-17.5)

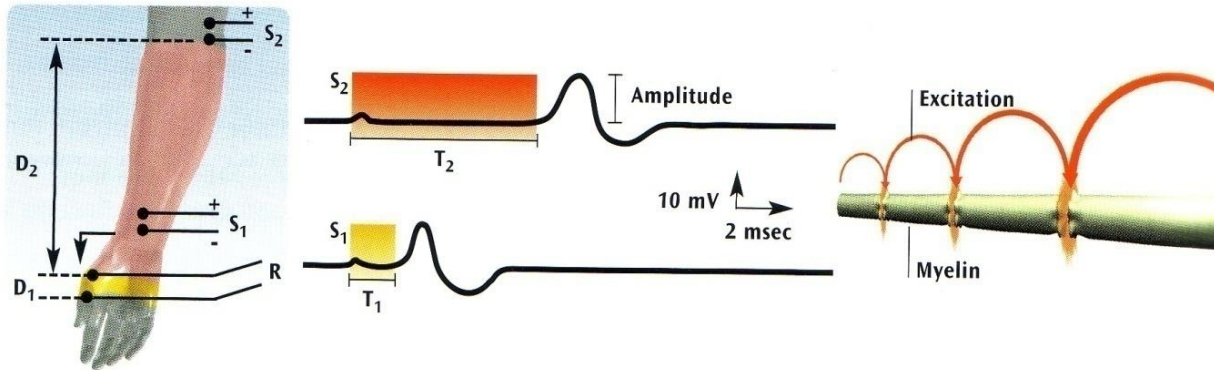
Young MJ et al, Diabetes Care 1994;17:557-60

# Ipswich Touch Test (IpTT)

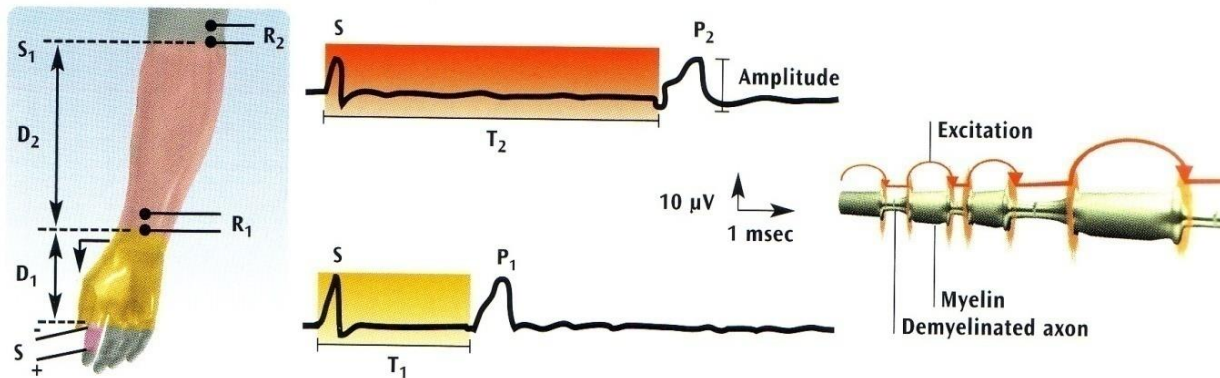


# Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

**Figure 8**  
Median nerve motor conduction study schematic showing parameters of latency, amplitude with different sites of stimulation.



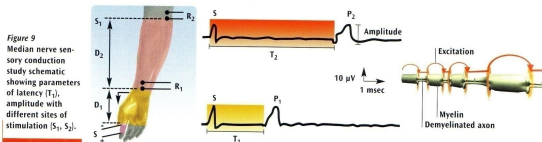
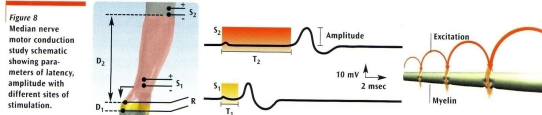
**Figure 9**  
Median nerve sensory conduction study schematic showing parameters of latency ( $T_1$ ), amplitude with different sites of stimulation ( $S_1, S_2$ ).



# Διαφορική διάγνωση νευροπαθειών

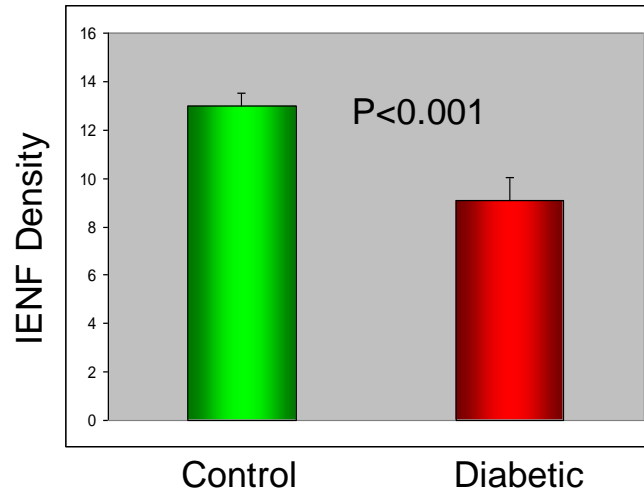
- **Metabolic disease**
    - Diabetes-[prediabetes](#)
    - Thyroid disease
    - Renal disease
  - **Systemic disease**
    - Systemic vasculitis
    - Non-systemic vasculitis
    - [Paraproteinemia \(common\)](#)
    - Amyloidosis
  - **Infectious**
    - HIV
    - Hepatitis B
    - Lyme
  - **Inflammatory**
    - [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy](#)
  - **Nutritional**
    - [B 12](#)
    - Metabolic surgery
    - Pyridoxine
    - Thiamine
    - Tocopherol
- Industrial agents, alcohol, drugs, and metals**
  - **Industrial agents**
    - Acrylamide
    - Organophosphorous agents
  - **Alcohol**
  - **Metals**
    - Arsenic
    - Mercury
  - **Drugs**
    - [Amiodarone](#)
    - [Colchicine](#)
    - Dapsone
    - Vinka alkaloids
    - Platinum
    - Taxol
    - Lenalidomide
  - **Hereditary**
    - Hereditary motor, sensory, and autonomic neuropathies

# Εστίαση στις μεγάλες νευρικές ίνες

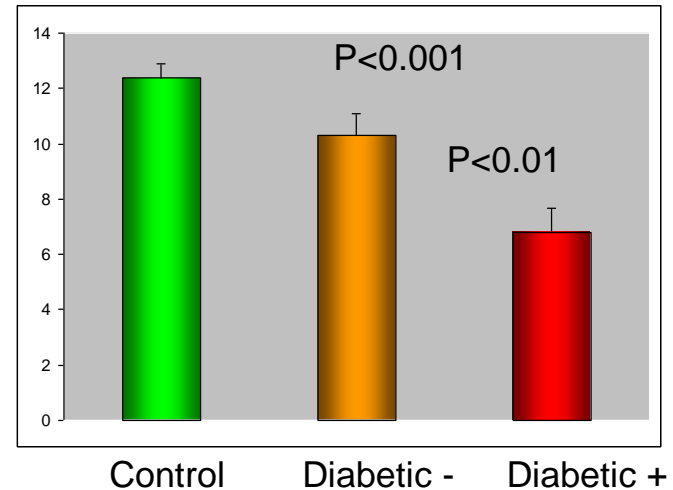


# Diabetic patients: normal VPT, NCS

Normal VPT, NCS



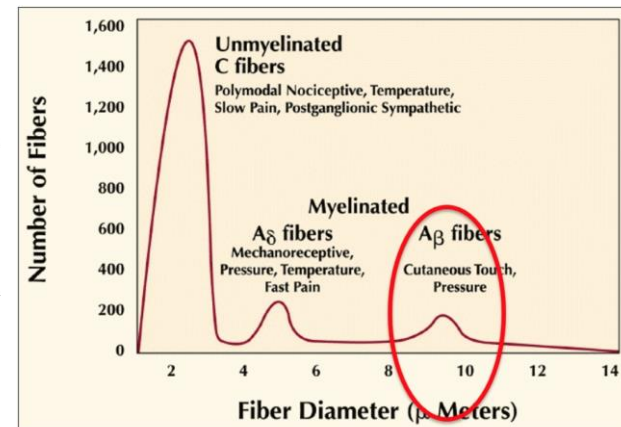
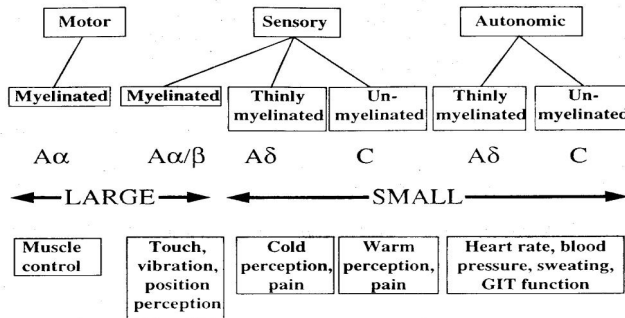
Normal NCS



*Umapathi et al. Muscle Nerve* **35**: 591–598, 2007

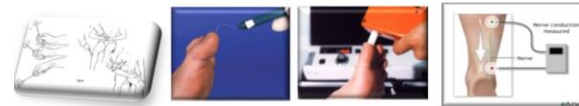
Loseth et al. *J Neurol.* 2008 255(8):1197-202

# Επικέντρωση στις μεγάλες νευρικές ίνες: Η διάγνωση γίνεται πολύ αργά



Οι μικρές νευρικές ίνες:

1. Αποτελούν το **80-90%** του συνόλου των περιφερικών νευρικών ινών
2. Προσβάλλονται σε **πιο αρχικά** στάδια



# Νευροπάθεια των μικρών νευρικών ινών (SFN)

- **Πιθανή** (possible): ύπαρξη συμπτωμάτων ή/και ευρημάτων νευροπάθειας μικρών ινών
- **Δυνατή** (probable): ύπαρξη συμπτωμάτων και ευρημάτων νευροπάθειας μικρών ινών με φυσιολογικό ή παθολογικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο
- **Οριστική** (definite): ύπαρξη συμπτωμάτων και ευρημάτων νευροπάθειας μικρών ινών με φυσιολογικό ή παθολογικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο ή/και παθολογικά ευρήματα στον QST και μειωμένη IENF

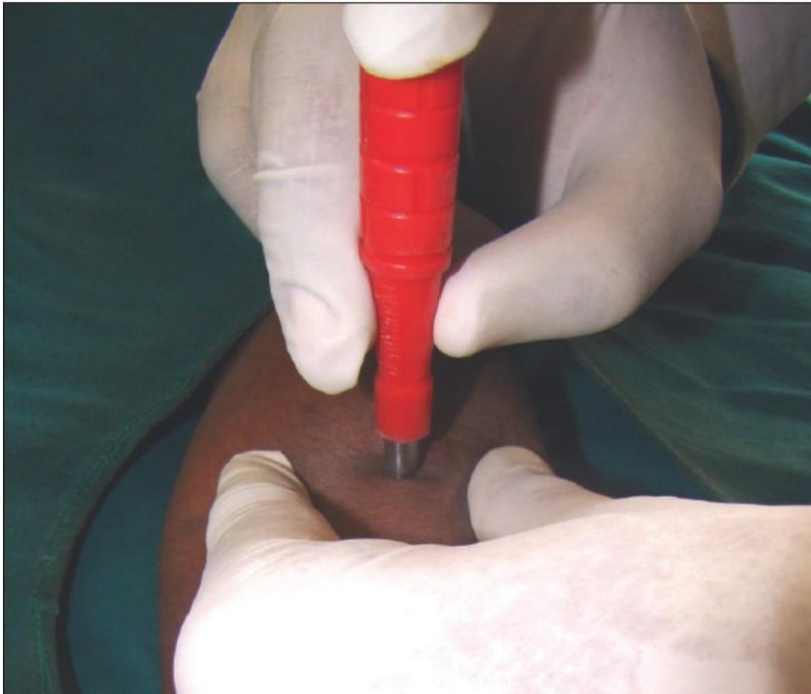
# Quantitative sensory testing (QST)



**PHOTOS:**  
Thermal Stimulator (left),  
Vibration Stimulator (bottom  
left), Patient Cue and Response  
Devices (below)



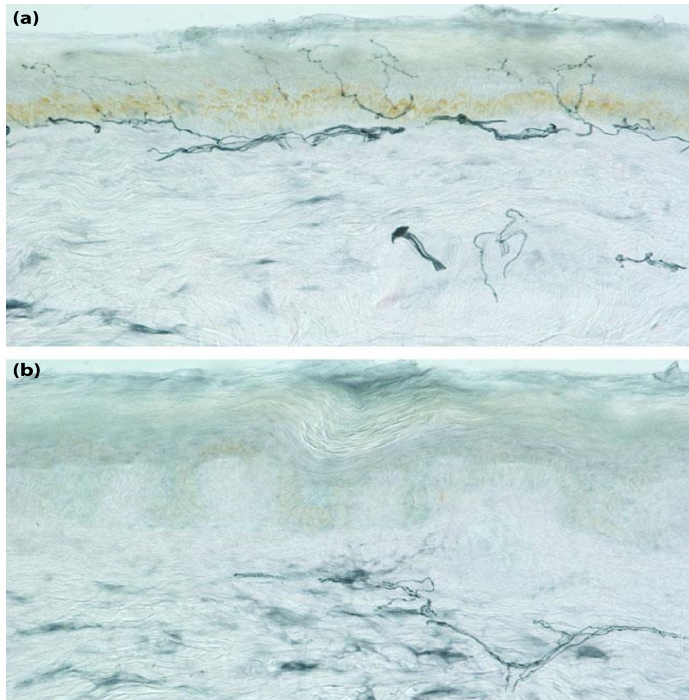
# Βιοψία δέρματος



Απαιτείται:

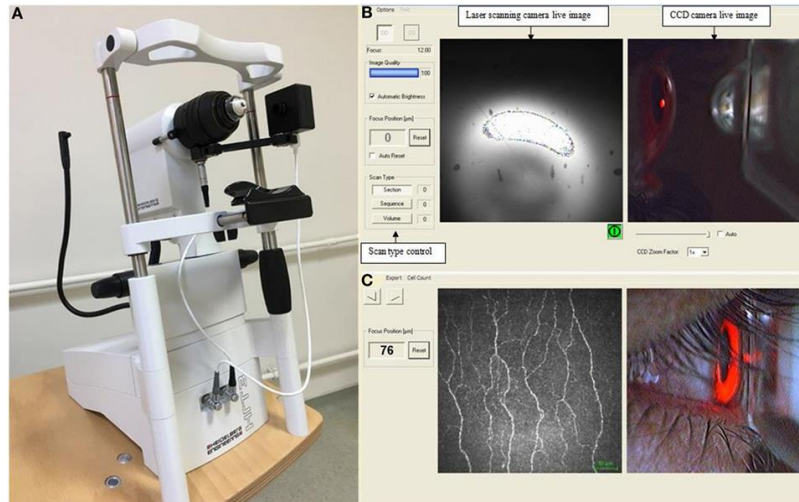
- -Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
  - -Ειδικό, έμπειρο προσωπικό
  - -Μη κατάλληλο για κλινική χρήση
- 
- Αιμορραγία
  - Δημιουργία ουλής
  - Λοίμωξη
  - Δύσκολη επούλωση σε άτομα με ΣΔ
  - Αλλεργία σε τοπικά αναισθητικά
  - Πόνος κατά την εφαρμογή αναισθησίας

## Νευροπάθεια των μικρών ινών-IEND



**Figure 1** | (a) Skin biopsy stained with PGP 9.5 shows normal intra-epidermal nerve fiber density at the distal leg in a control participant. (b) Intra-epidermal nerve fiber density is significantly reduced in a patient with distal symmetric polyneuropathy and type 2 diabetes mellitus. Images courtesy of the University of Utah Cutaneous Nerve Laboratory.

## Corneal Confocal Microscopy (CCM) - Συνεστιακή Μικροσκοπία Κερατοειδούς



Κόστος: 60.000-70.000 €  
Δεν υπάρχουν ακόμη  
μελέτες cost-effectiveness

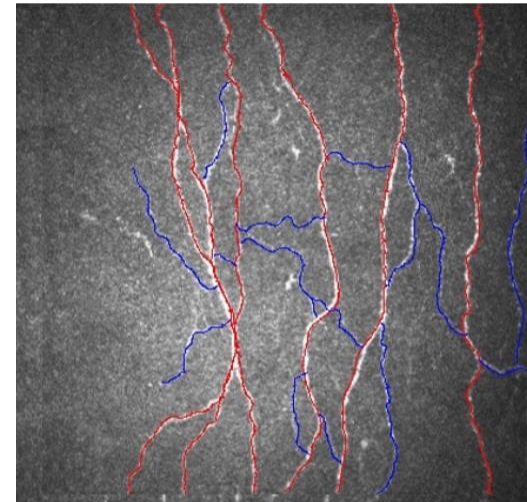
### Γιατί τον κερατοειδή χιτώνα?

- Εύκολη πρόσβαση
- Μη επεμβατική διαδικασία
- Δέρμα 200 υποδοχείς πόνου/mm<sup>2</sup>
- Κερατοειδής 7000 υποδοχείς πόνου/mm<sup>2</sup>
- Αμύελες ίνες (x70 ενέργεια)
- Ο κερατοειδής δεν έχει αγγεία

**Η ελάχιστη μεταβολική/τοξική/φλεγμονώδης προσβολή  
θα είναι έκδηλη**

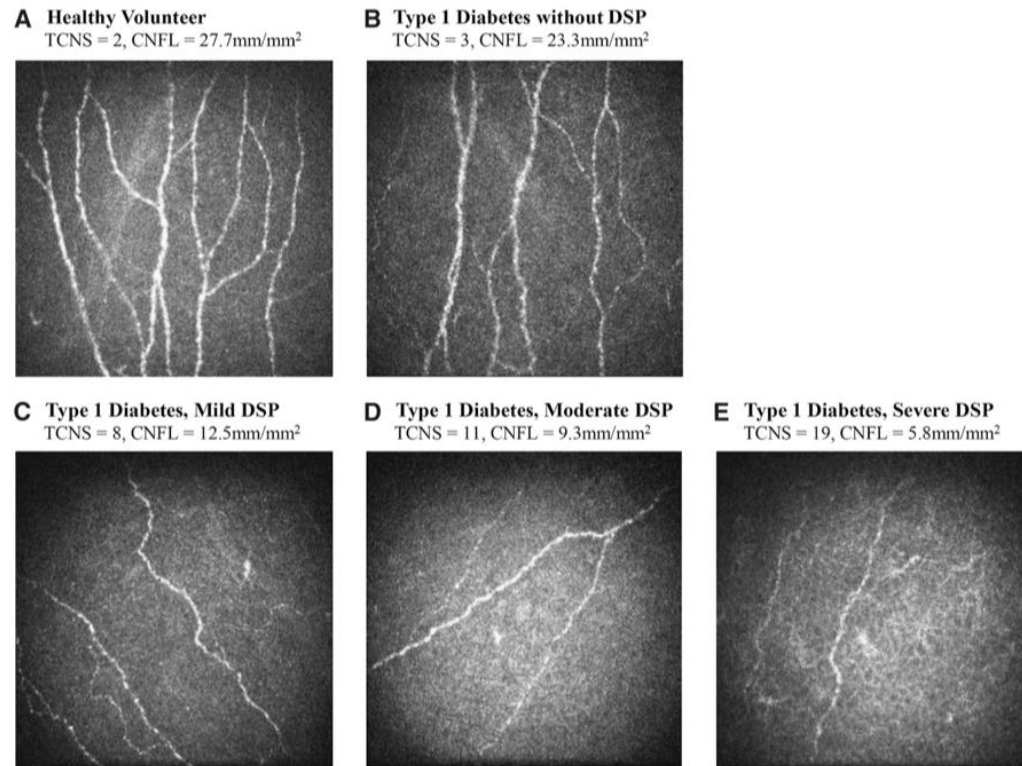
# Ποσοτικοποίηση αποτελεσμάτων CCM

- **CNFD** (corneal nerve fiber density):  
the total number of major nerves per  $\text{mm}^2$  ( $\text{no}/\text{mm}^2$ )
- **CNFL** (corneal nerve fiber length): the total length of all nerve fibers and branches ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ )
- **CNBD** (corneal nerve branch density): the number of branches emanating from major nerves per  $\text{mm}^2$
- **CNFTo** (corneal nerve fiber tortuosity): mathematically calculated as total nerve fiber curvature reflecting the variability of nerve fiber directions



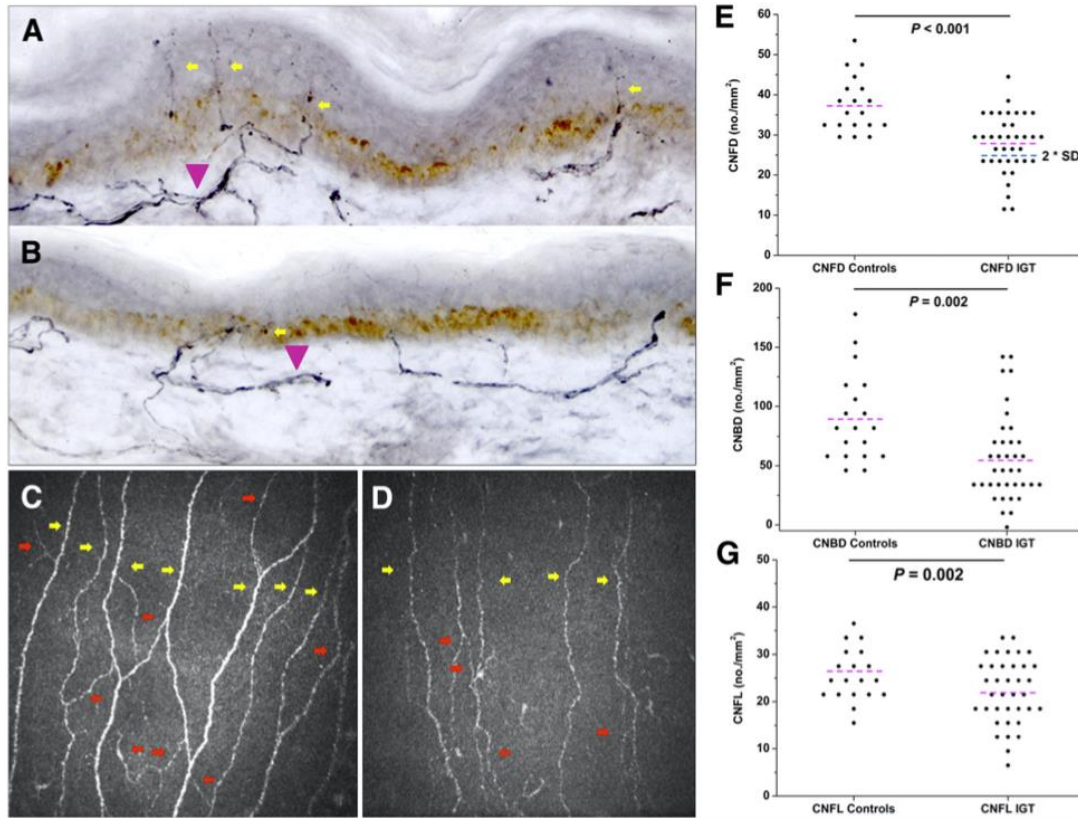
CCMetrics®, M. A. Dabbah, University of Manchester, Imaging Science and Biomedical Engineering, School of Cancer and Enabling Sciences.

# Corneal Confocal Microscopy (CCM)



**Figure 3**—Representative images of CCM according to membership in the following groups: healthy volunteers (A), diabetic control subjects without DSP (B), and diabetic case subjects with varying DSP severity (C–E). TCNS scores of 0–5 are considered to represent low likelihood of DSP, 6–8 likelihood of mild neuropathy, 9–12 likelihood of moderate neuropathy, and 13–19 likelihood of severe neuropathy.

# CCM σε άτομα με προδιαβήτη



# Συστάσεις ADA 2022

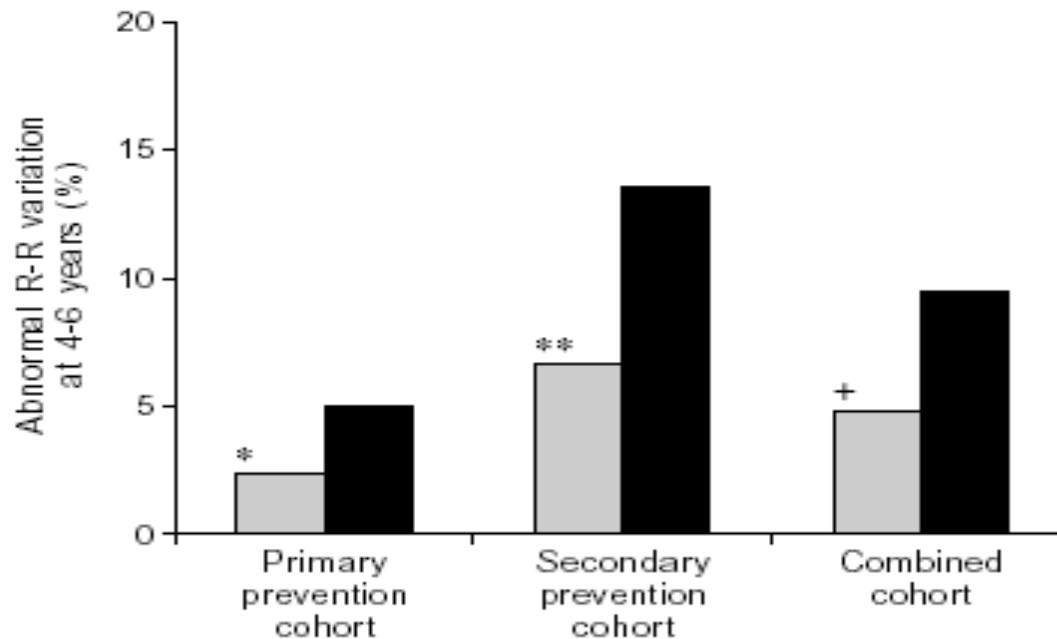
- All patients should be assessed for diabetic peripheral neuropathy starting at **diagnosis of type 2 diabetes and 5 years after the diagnosis of type 1 diabetes** and at least annually thereafter. B
- Assessment for distal symmetric polyneuropathy should include a careful **history** and assessment of **either temperature or pinprick sensation** (small fiber function) **and vibration sensation** using a 128-Hz tuning fork (for large-fiber function). B
- **All patients** should have **annual 10-g monofilament testing** to identify feet at risk for ulceration and amputation. B
- Symptoms and signs of autonomic neuropathy should be assessed in patients with microvascular complications. E

# Αντιμετώπιση της περιφερικής νευροπάθειας

- Πρόληψη
- Αιτιολογική θεραπεία
- Συμπτωματική θεραπεία της επώδυνης νευροπάθειας
- Πρόληψη των απώτερων επιπλοκών-διαβητικό πόδι

## The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group\*



**Fig. 1.** Prevalence of abnormal R-R variation after 4 to 6 years of DCCT therapy. ■ Intensive treatment; ■ Conventional treatment. \*  $p = 0.17$ ; \*\*  $p = 0.0041$ ; +  $p = 0.0017$

# Efforts for aetiologic treatment

Table 2—Treatment of diabetic neuropathy based on the putative pathogenetic mechanisms

Abnormality	Compound	Aim of treatment	Status of RCTs
Polyol pathway ↑	Aldose reductase inhibitors	Nerve sorbitol ↓	
	Sorbitinil		Withdrawn (AE)
	Tolrestat		Withdrawn (AE)
	Ponalrestat		Ineffective
	Zopolrestat		Withdrawn (marginal effects)
	Zenarestat		Withdrawn (AE)
	Lidorestat		Withdrawn (AE)
	Fidarestat		Effective in RCTs, trials ongoing
	AS-3201		Effective in RCTs, trials ongoing
	Epalrestat	Marketed in Japan	
Myo-inositol ↓	Myo-inositol	Nerve myo-inositol ↑	Equivocal
Oxidative stress ↑	α-Lipoic acid	Oxygen free radicals ↓	Effective in RCTs, trials ongoing
Nerve hypoxia ↑	Vasodilators	NBF ↑	
	ACE inhibitors		Effective in one RCT
	Prostaglandin analogs		Effective in one RCT
	phVEGF <sub>165</sub> gene transfer	Angiogenesis ↑	RCTs ongoing
Protein kinase C ↑	Protein kinase C-β inhibitor (ruboxistaurin)	NBF ↑	RCTs ongoing
C-peptide ↓	C-peptide	NBF ↑	Studies ongoing
Neurotrophism ↓	Nerve growth factor (NGF)	Nerve regeneration, growth ↑	Ineffective
	BDNF	Nerve regeneration, growth ↑	Ineffective
LCFA metabolism ↓	Acetyl-L-carnitine	LCFA accumulation ↓	Ineffective
GLA synthesis ↓	γ-Linolenic acid (GLA)	EFA metabolism ↑	Withdrawn
NEG ↑	Aminoguanidine	AGE accumulation ↓	Withdrawn

AE, adverse event; AGE: advanced glycation end product; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; EFA: essential fatty acid; LCFA, long-chain fatty acid; NBF, nerve blood flow; NEG, nonenzymatic glycation; RCT, randomized clinical trial.

ADA Statement, Diabetes Care 2005, 28: 956

# Συμπτωματική Θεραπεία

<b>Τρικυκλικά</b>			
<b>Φάρμακο</b>	<b>Δοσολογία</b>	<b>Δόση (mg/d)</b>	<b>NNT</b>
Amitriptyline	25, 75 mg	25-150	2.7 (2.1-3.9)
Imipramine	10, 25, 75 mg	25-150	2.7 (2.1-3.9)
<b>SSRIs</b>			
Paroxetin 20 mg		40	-
Citalopram	20 mg	40	-
-			
<b>SNRIs</b>			
Duloxetine 60 mg		60-120	
Venlafaxin	75, 150 mg	75-300	-
<b>Αντιεπιληπτικά</b>			
Carbamazepine	200 mg	200-400	1.9 (1.4-2.8)
Gabapentin	300-800 mg	900-1800	2.7 (2.2-3.4)
Pregabalin	25-300 mg	150-600	3.7
Topiramate	25-200 mg	25-400	9
Λακοσαμίδη	200-600 mg	400-600	
<b>Οπιοειδή</b>			
Tramadol	-	50-400	7.8
Codein CR	-	10-60	-

# Μείωση σημείων στην κλίμακα Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs (NIS-LL)

Σχετικές διαφορές ομάδας άλφα-λιποϊκού οξέος 600mg vs placebo την 3 εβδομάδα χορήγησης

	Άλγος από τσίμπημα βελόνας στο μεγάλο δάκτυλο ποδιού OR (95% CI)	Αίσθηση πίεσης-αφής OR (95% CI)	Αντανακλαστικά αχίλλειου τένοντα OR (95% CI)
ALADIN I	1.32 (0.61, 2.86)	1.78 (0.87, 3.65)	1.38 (0.49, 3.91)
ALADIN III	1.12 (0.75, 1.68)	1.22 (0.82, 1.82)	1.08 (0.69, 1.68)
SYDNEY	2.56 (1.13, 5.80)	1.17 (0.49, 2.79)	5.07 (1.36, 18.88)
NATHAN II	1.65 (1.03, 2.66)	0.99 (0.62, 1.56)	1.70 (0.84, 3.46)
<b>Meta-analysis</b>	<b>1.57 (1.21, 2.05)</b>	<b>1.35 (1.05, 1.75)</b>	<b>1.69 (1.22, 2.35)</b>

Values >1 favour a-lipoic acid

Values < 1 favour placebo

# Ανεπιθύμητες ενέργειες & Ασφάλεια

Non significant versus placebo

	TESS (%) (Treatment emerged signs & symptoms)		Headache (%)		Nausea (%)	
	a-Lipoic acid (n=715)	Placebo (n=542)	a-Lipoic acid	Placebo	a-Lipoic acid	Placebo
ALADIN I	18.2	19.8	7.8	8.6	2.6	1.2
ALADIN III	51.8	57.0	3.3	2.4	3.6	3.6
SYDNEY	1.7	3.3	0	0	0	0
NATHAN II	54.8	50.8	11.2	13.1	6.2	4.7
<b>Meta-analysis</b>	<b>45.0</b>	<b>42.8</b>	<b>6.1</b>	<b>7.7</b>	<b>4.1</b>	<b>3.3</b>

**Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ίδιες με το placebo Βραχυπρόθεσμα & Μακροπρόθεσμα (4 έτη συνεχούς χορήγησης, NATHAN I)**

# Συμπεράσματα-φαινότυποι της νευροπάθειας (1)

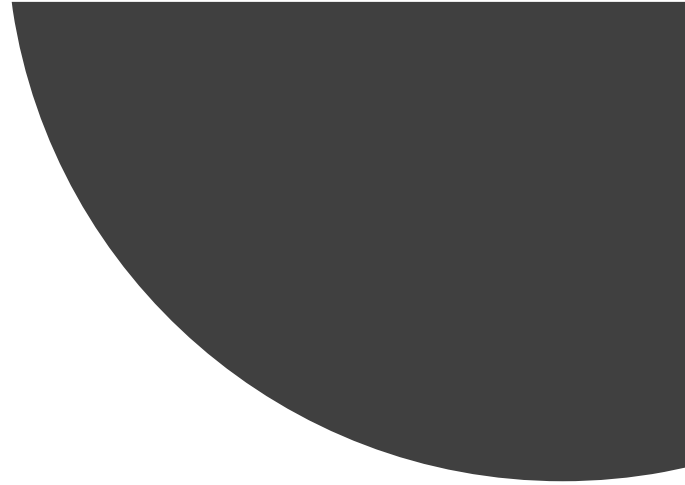
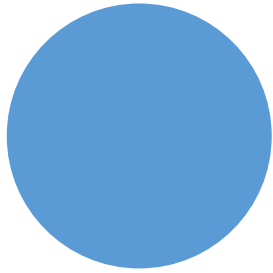
- Η διαβητική νευροπάθεια είναι συχνή επιπλοκή του διαβήτη

Βαρύτητα της νευροπάθειας:

- **Συμπτώματα** ναι/όχι: ανάλογα με το είδος των νευρικών ινών που προσβάλλονται
- Δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία
- Η καλή γλυκαιμική ρύθμιση μειώνει την εμφάνιση και αναστέλλει την επιδείνωση

# Συμπεράσματα-φαινότυποι της νευροπάθειας (2)

- Ήπια-ασυμπτωματική ή με λίγα συμπτώματα
- Χωρίς ευρήματα αλλά με έντονα επώδυνα συμπτώματα (οξεία αισθητική)-**συμπτωματική θεραπεία**
- Χωρίς συμπτώματα αλλά με LOPS
  - **πρόληψη των απώτερων επιπλοκών (έλκη-ακρωτηριασμοί)**
- Με συμπτώματα και ευρήματα νευροπάθειας
  - **συμπτωματική θεραπεία + πρόληψη των απώτερων επιπλοκών (έλκη-ακρωτηριασμοί)**



Ευχαριστώ για την  
προσοχή σας

