

Νέες προσεγγίσεις στη διαχείριση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

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

Disclosures

There is no conflict of interest relates to this work

Ιστορικό

- Άνδρας 65 ετών με ΣΔτ2 από 15-ετίας
- BMI= 32,1 kg/m², HbA1c=7,8%, eGFR=85 ml/min/1,73 m²
- LDL 85 mg/dl, HDL 41 mg/dl
- ΑΠ 138/80 mmHg
- Αγωγή: Μετφορμίνη-σιταγλιπτίνη 50/1000 Χ2
- Ιρβεσαρτάνη/ΗCT 150/12,5 ατορβαστατίνη 20 mg

Συμπτώματα

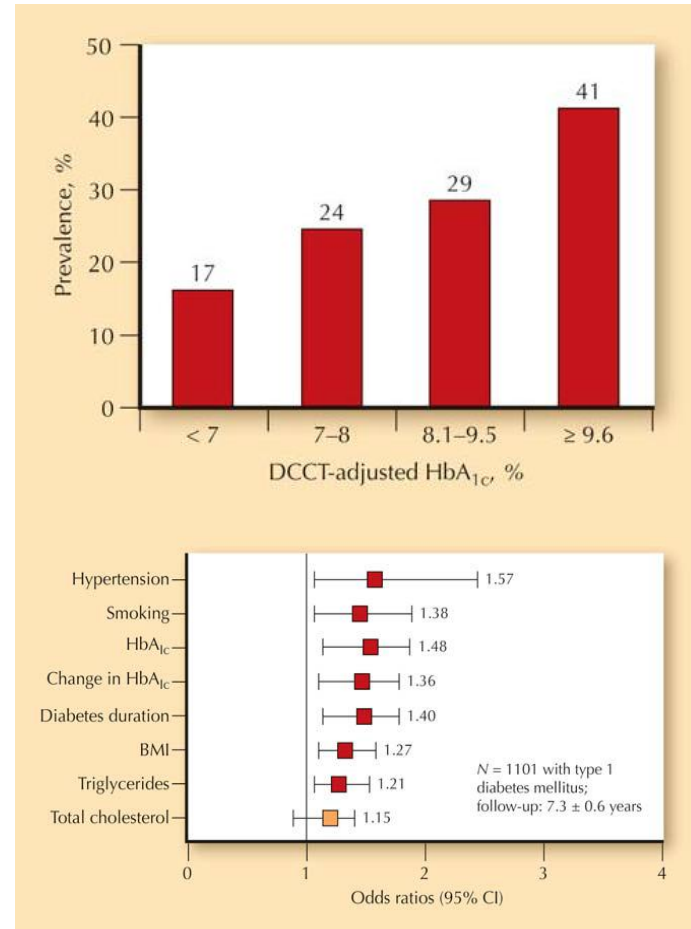
- Καυσαλγίες πελμάτων και δακτύλων κάτω άκρων
- Και στα δύο πόδια
- Διακύμανση στην ένταση
- Επιδείνωση τη νύκτα
- Τον ξυπνάνε
- Ανακουφίζεται όταν σηκώνεται και βαδίζει ή όταν βάζει τα πόδια του σε κρύο νερό

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

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%



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

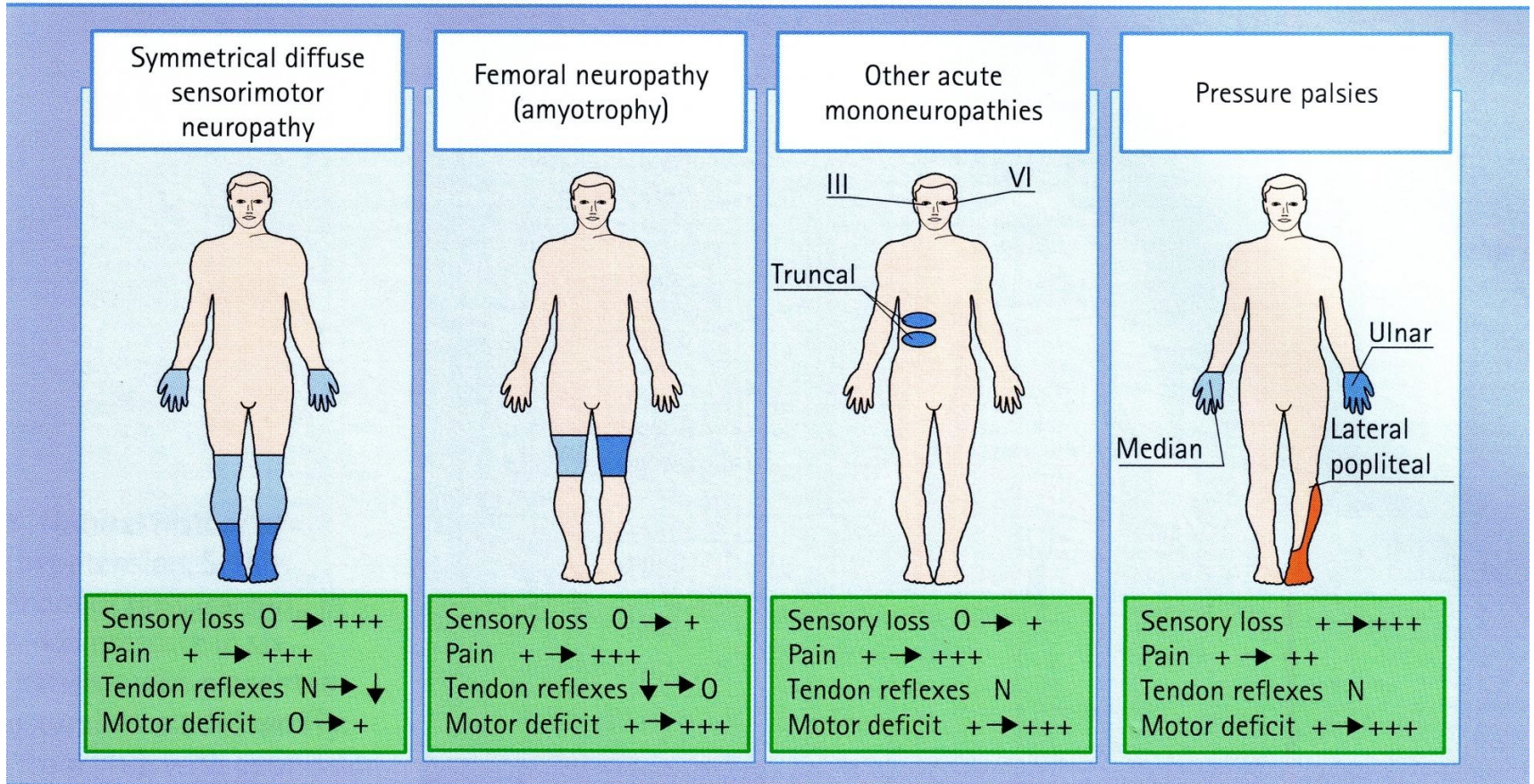
Pressure palsies

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

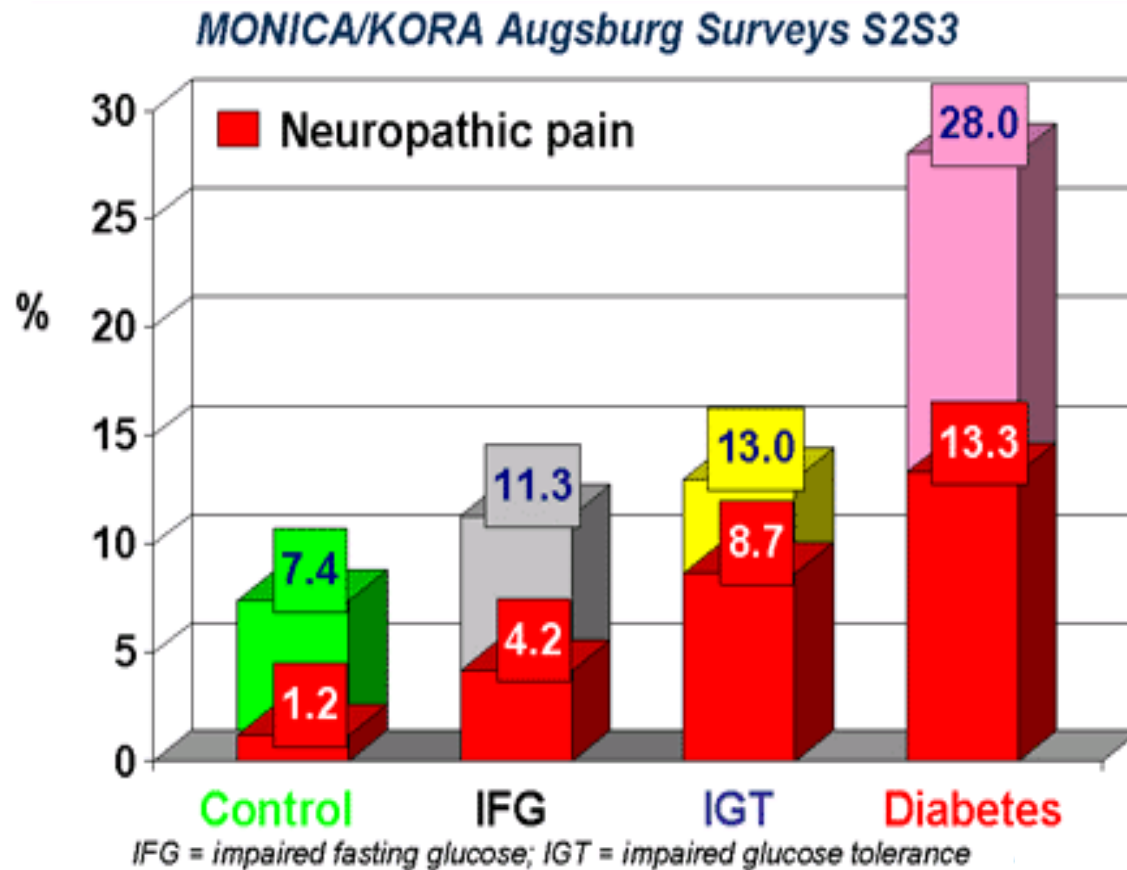
Radiculoplexus neuropathy

Acute painful small-fiber neuropathies (treatment-induced)

Διαβητικές νευροπάθειες

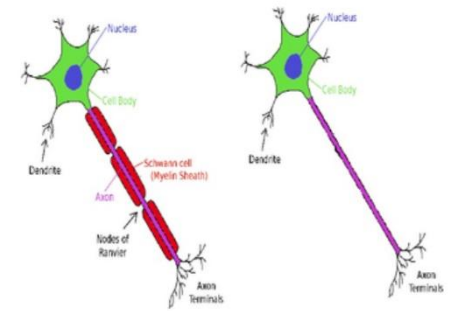
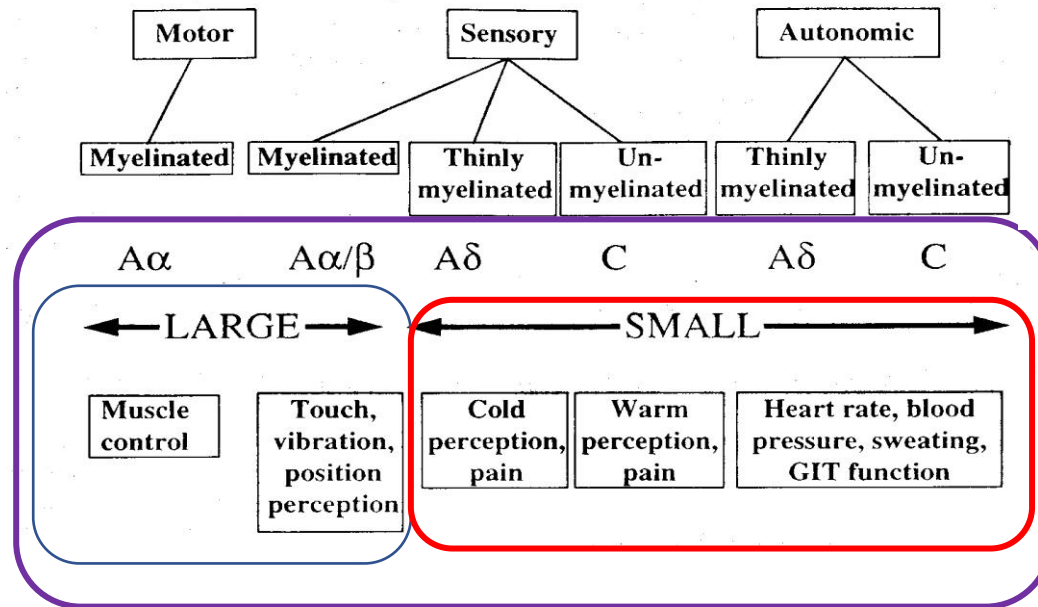


Επιπολασμός πολυνευροπάθειας στο ΣΔ και τον προδιαβήτη



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

Δομή και λειτουργία των νεύρων

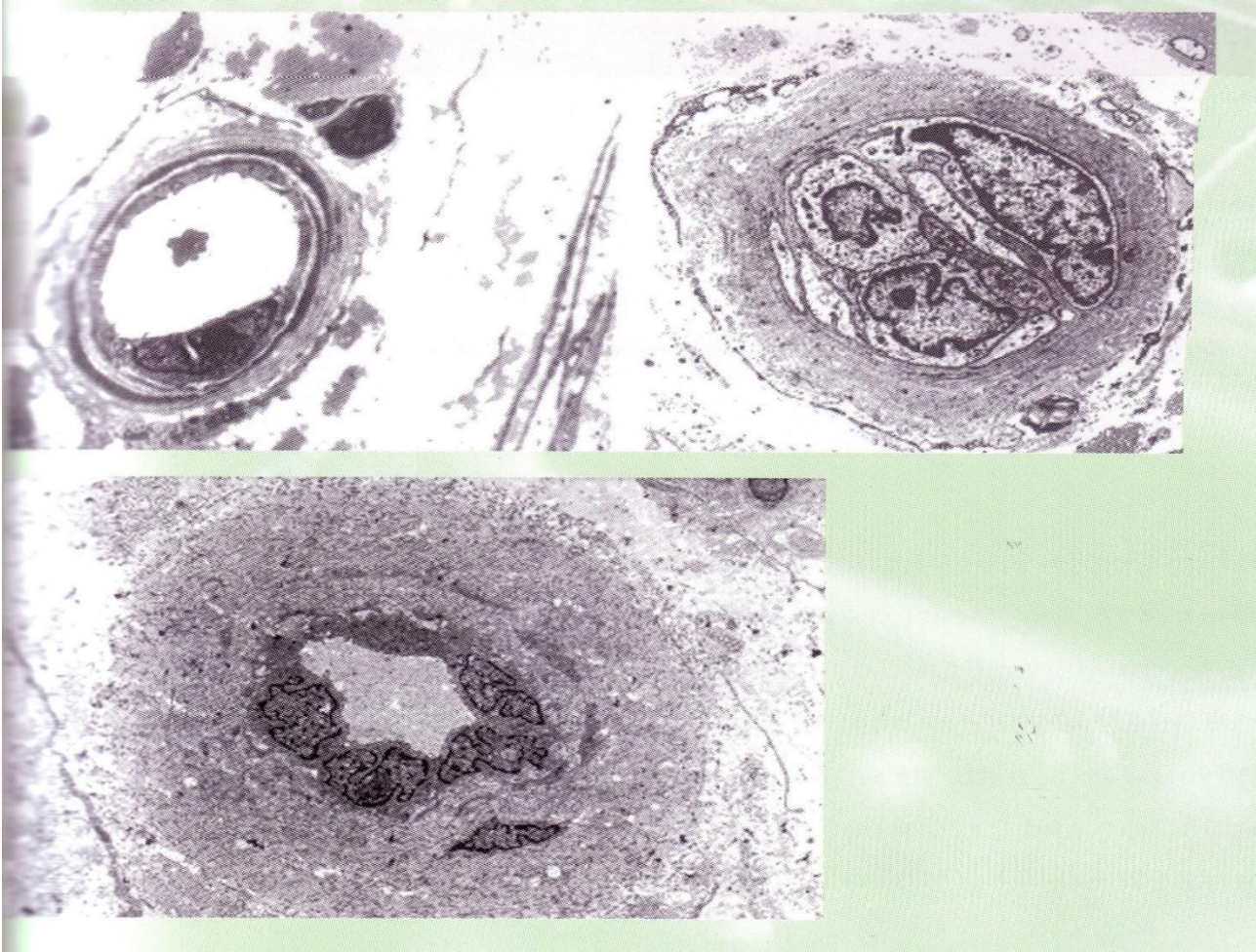


Παθογένεια

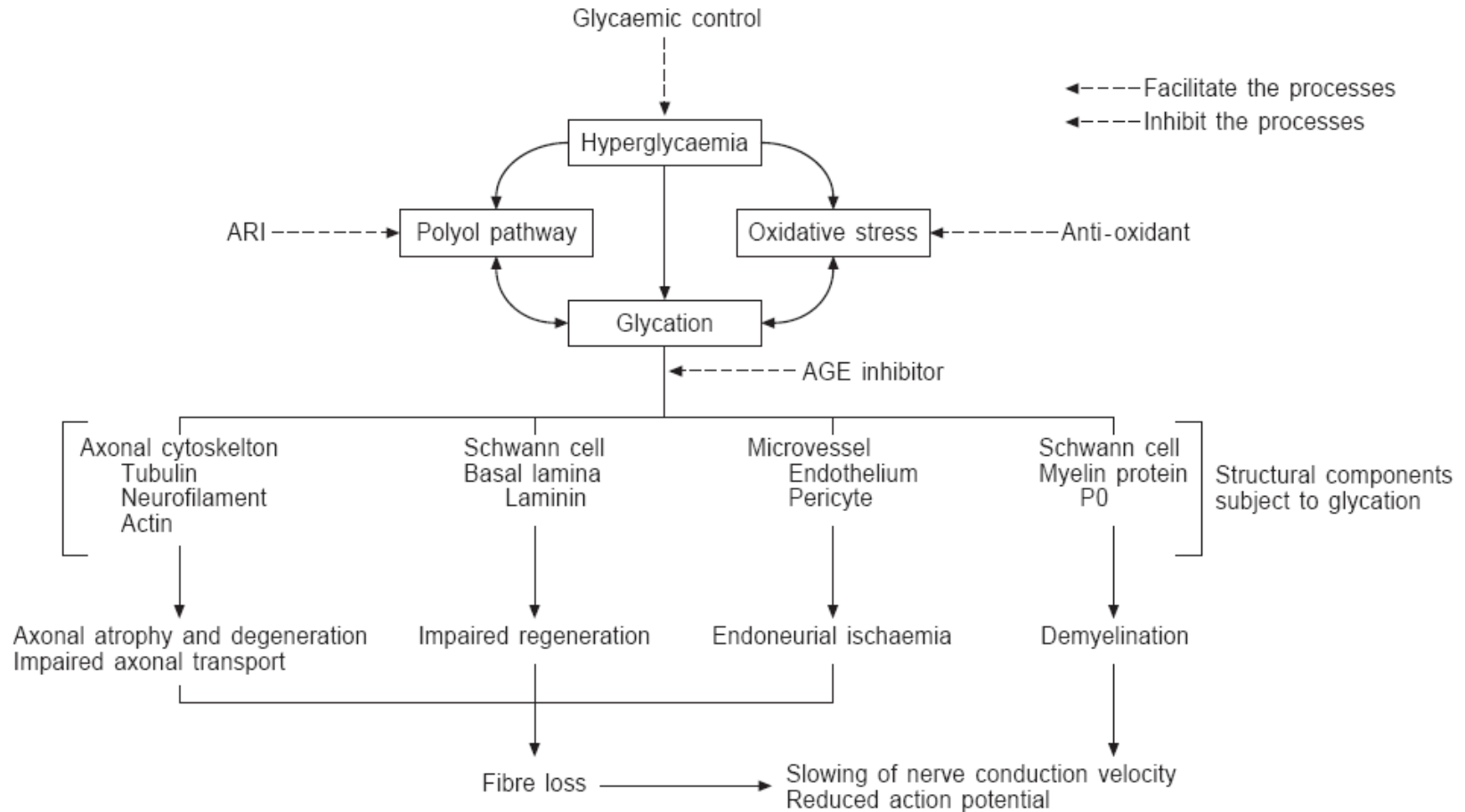
- Διαταραχές της μικροκυκλοφορίας
- Μεταβολικές διαταραχές

Άλλες διαταραχές?

Πάχυνση της βασικής μεμβράνης



Η παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας



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

Διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας

Κλινική εξέταση

- Συμπτώματα (ΔΣΝ)
- Αντικειμενικά ευρήματα (ΔΝΑ)

Ειδικές ποσοτικές δοκιμασίες

- Ουδός αντίληψης των δονήσεων (βιοθεσιόμετρο)
- Ουδός αντίληψης της θερμοκρασίας
- Ουδός αντίληψης του πόνου
- Ταχύτητες αγωγής των νεύρων

Συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας

- **Παραισθησίες** (αντίληψη ερεθισμάτων τα οποία 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

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

Η συχνότητα της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας

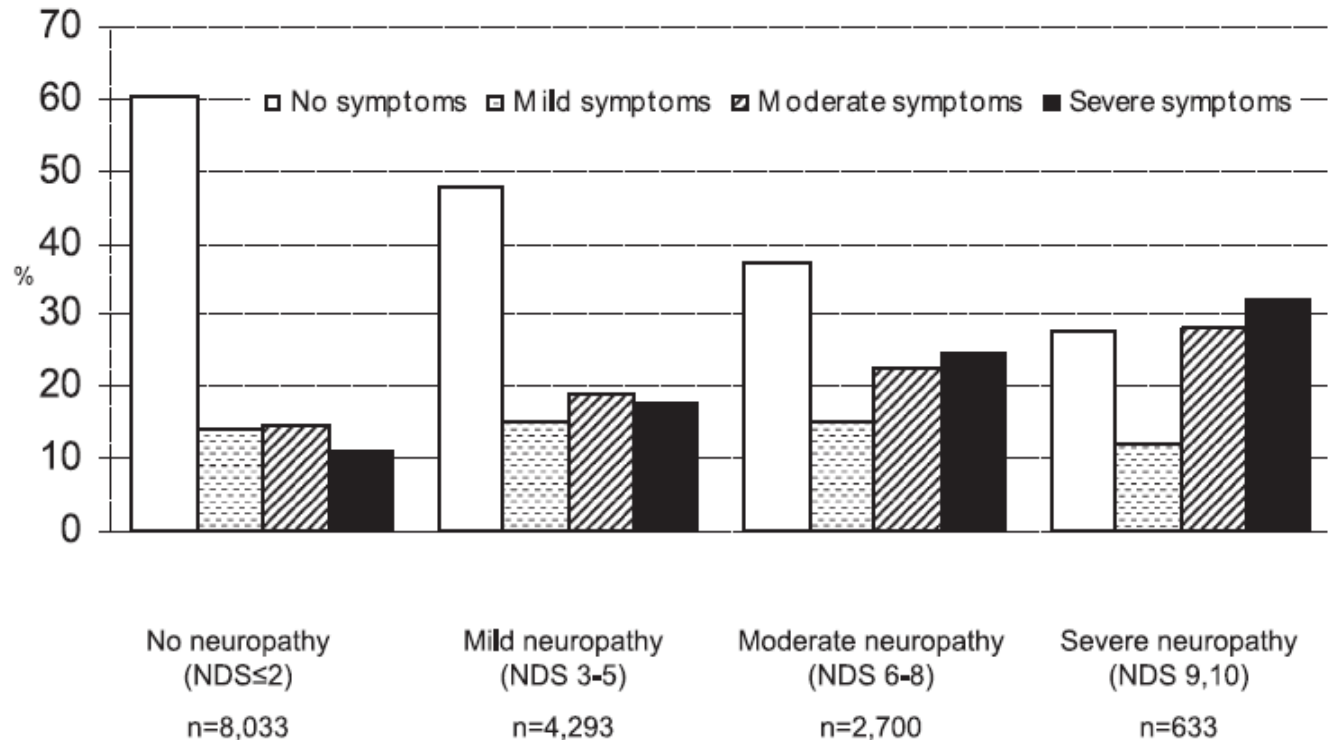


Figure 1—Percentage prevalence of neuropathic symptoms in 15,659 diabetic patients characterized by their level of clinical neuropathy.

Περιφερική νευροπάθεια-επισκόπηση

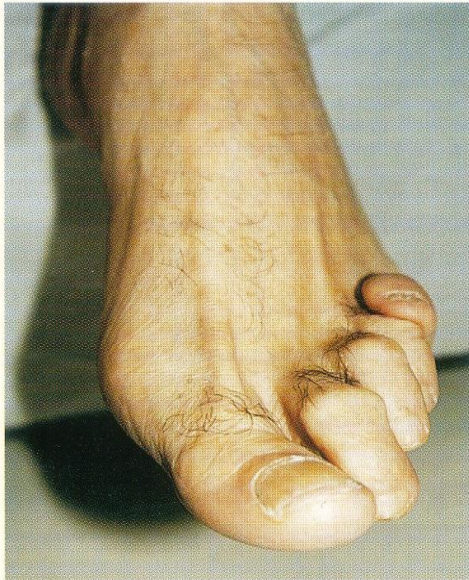
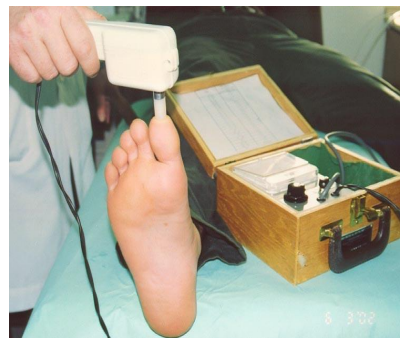
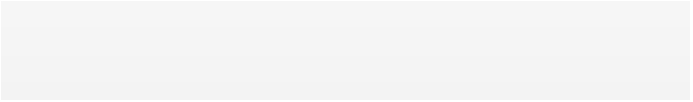


Figure 3.11 Varus and claw toes deformity





Δείκτης νευρολογικής ανικανότητας

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

Semmes-Weinstein monofilaments

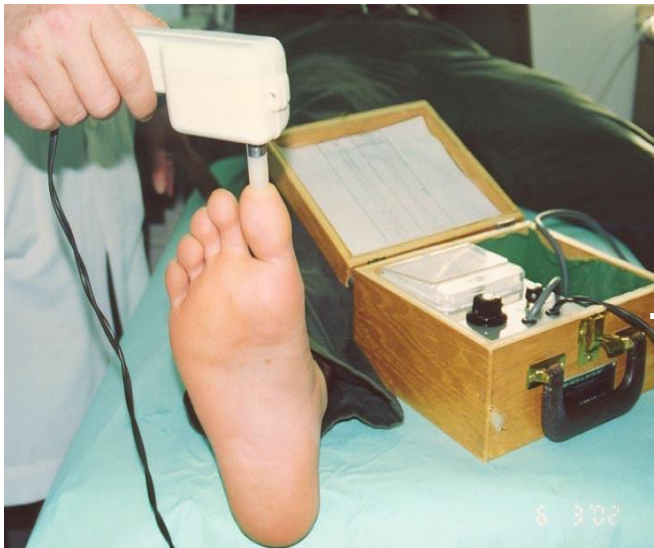


Insensation of 5.07
monofilament and risk of foot
ulceration over 1-4 years

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

Κλινική διάγνωση της περιφερικής νευροπάθειας

Neuropathy symptom score (NSS) (δείκτης συμπτωμάτων νευροπάθειας)	
<3	Απουσία νευροπάθειας
3-4	Ήπια συμπτώματα
5-6	Μέτρια συμπτώματα
7-9	Σοβαρά συμπτώματα
Neuropathy disability score (NDS) (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**

Διάγνωση σοβαρής νευροπάθειας

- Αντίληψη της δερματικής πίεσης (ίνες Semmes-Weinstein)
- VPT > 25 Volts
- NDS \geq 6

NDS and risk of foot ulceration

- North-West study
- 9,710 people with diabetes
- FU: 2 years

HR for foot ulceration

NDS=6-10

2.32 (95% CI 1.61-3.35)

Εκτίμηση της ικανότητας του ποδιού για εφίδρωση με τη χρήση του Neuropad®

- Μέσο εκτίμησης της ικανότητας του ποδιού για εφίδρωση

Παθολογικό



Φυσιολογικό



- Το Neuropad αποδείχθηκε έγκυρο για τη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας

Zick R et al *Klinikerzt* 2003;32:192-94

Papanas N et al *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:195-98

Η διαγνωστική αξία του Neuropad στη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας

- Ευαισθησία 86.0%
- Ειδικότητα 67.2%
- Θετική διαγνωστική αξία 66.2%
- Αρνητική διαγνωστική αξία 86.5%

Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

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

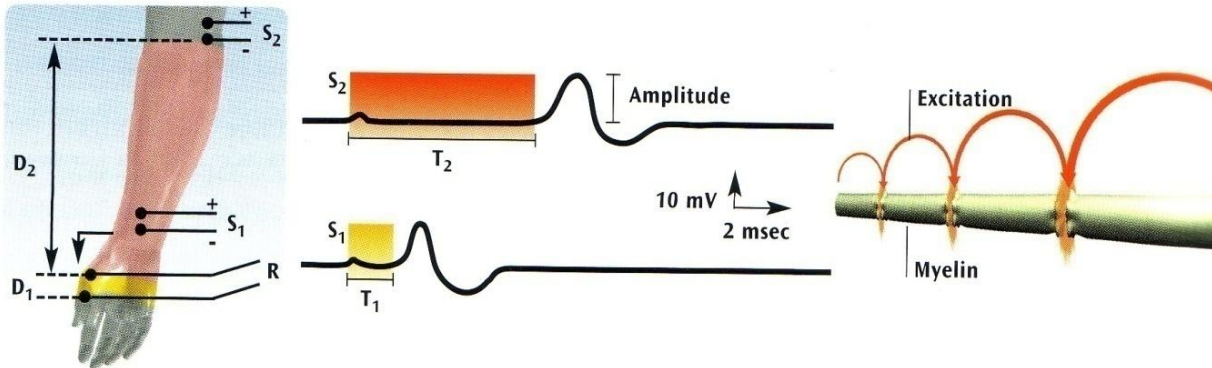
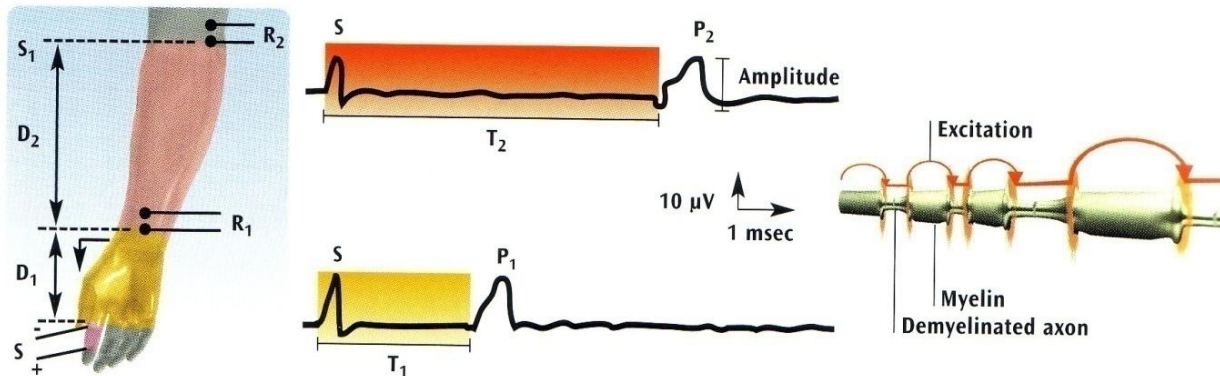
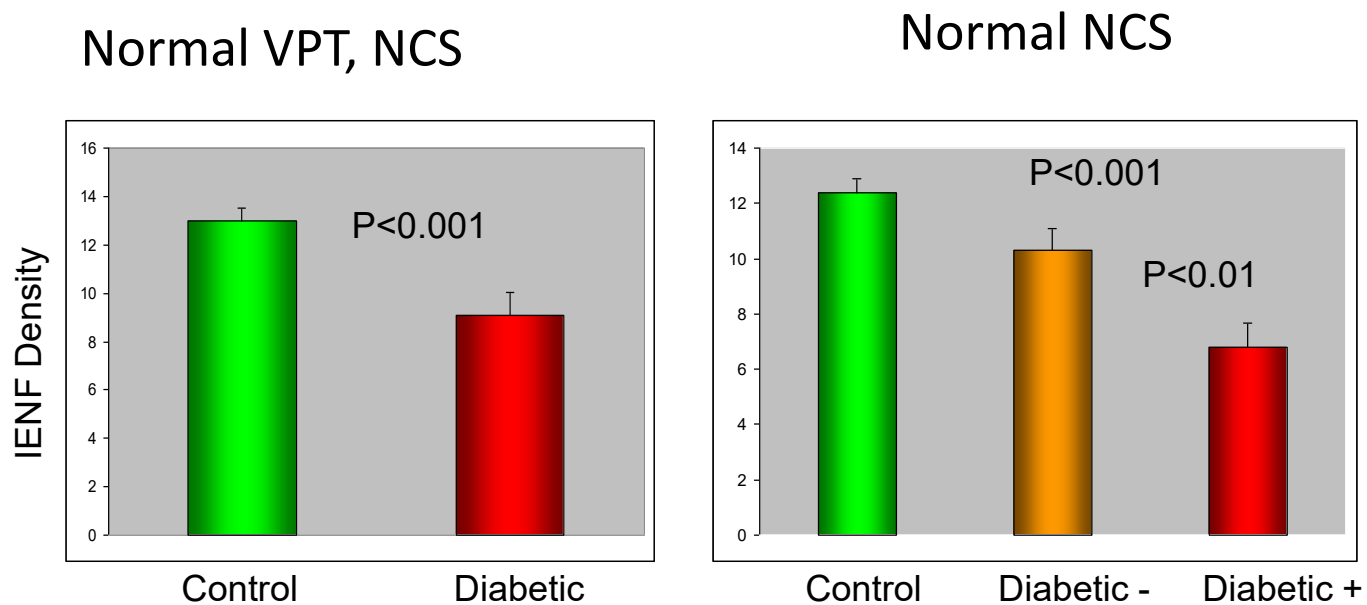


Figure 9
Median nerve sensory conduction study schematic showing parameters of latency (T_1), amplitude with different sites of stimulation (S_1, S_2).



Diabetic patients: normal VPT, NCS



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

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

Corneal Confocal Microscopy (CCM)

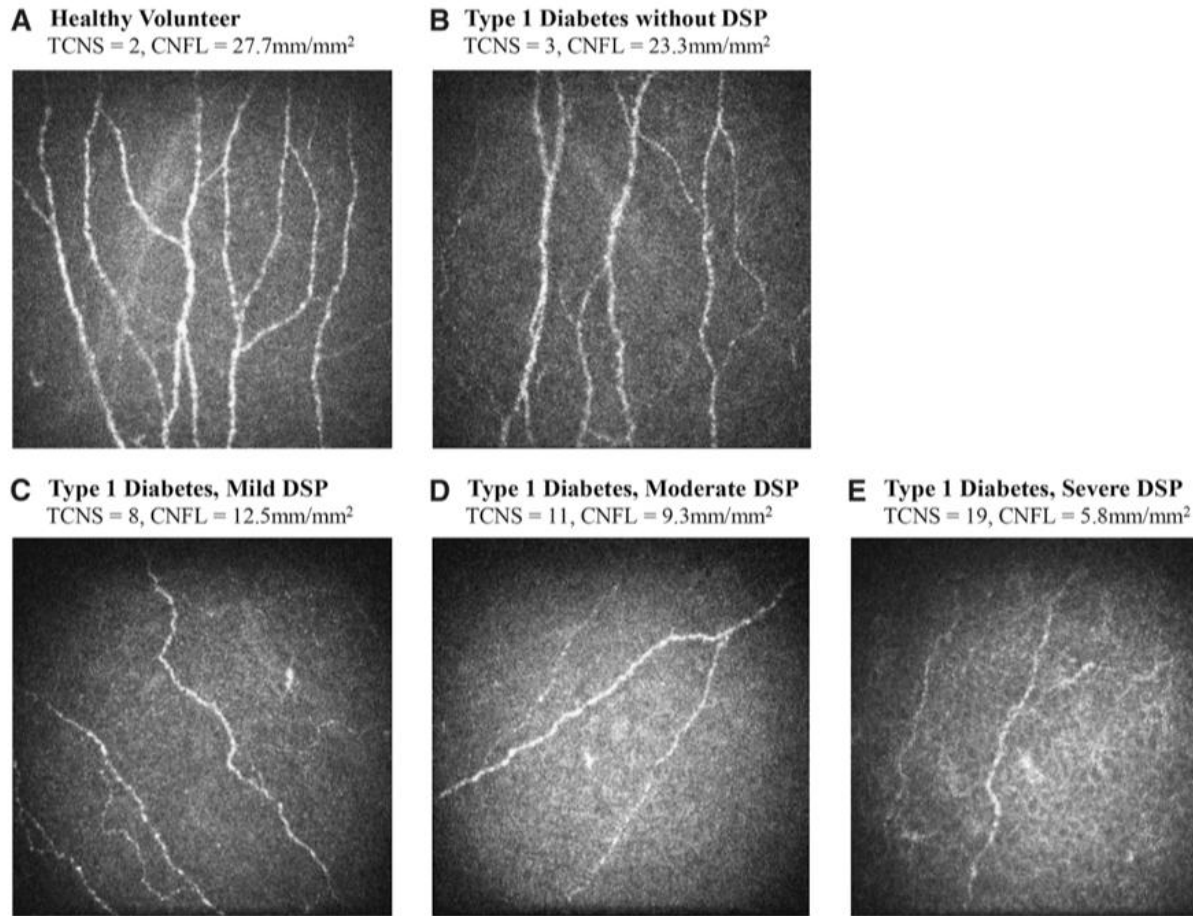


Figure 3—Representative images of CCM according to membership in the following groups: healthy volunteers (A), diabetic control subjects without DSP (B), and diabetic case subjects with varying DSP severity (C–E). TCNS scores of 0–5 are considered to represent low likelihood of DSP, 6–8 likelihood of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

ΕΔΕ/ADA-2025 συστάσεις για έλεγχο

- Όλα τα άτομα με ΣΔ πρέπει να ελέγχονται για ύπαρξη ΠΝ Άτομα με ΣΔτ2 κατά το χρόνο της διάγνωσης και κατόπιν 1 φορά το χρόνο τουλάχιστον
 - Άτομα με ΣΔτ1 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του διαβήτη και κατόπιν 1 φορά το χρόνο τουλάχιστον **B**
- Τα άτομα με προδιαβήτη που έχουν νευροπαθητικά συμπτώματα πρέπει να ελέγχονται για ύπαρξη ΠΝ **B**
- Η εξέταση για ΠΝ πρέπει να περιλαμβάνει:
 - Προσεκτική λήψη του **ιστορικού**
 - Αντίληψη της δερματικής πίεσης με τη χρήση 10 g monofilament κάθε χρόνο
 - Και έλεγχο της λειτουργίας **μικρών ινών** με την αντίληψη του πόνου και της θερμοκρασίας και των **μεγάλων ινών** με εξέταση του ουδού αντίληψης των δονήσεων, της ιδιοδεκτικής αισθητικότητας και των Αχίλλειων αντανακλαστικών **B**

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

Ο ασθενής μας

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

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*

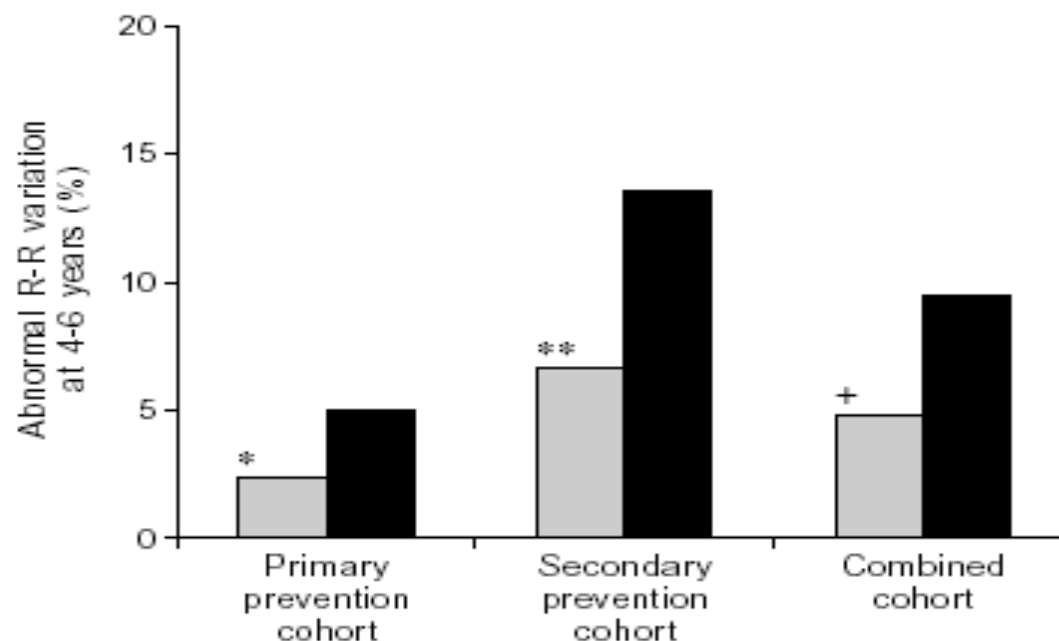


Fig. 1. Prevalence of abnormal R-R variation after 4 to 6 years of DCCT therapy. ■ Intensive treatment; ■ Conventional treatment. * $p = 0.17$; ** $p = 0.0041$; + $p = 0.0017$

Αιτιολογική Θεραπεία

Διαταραχή	Κατηγορία	Σκοπός	Παρούσα κατάσταση
↑ οδού πολυολών	Αναστολείς της αναγωγάσης της αλδόζης	↓ σορβιτόλης νεύρων	Φινταρεστάτη Ρανιρεστάτη Επαλρεστάτη
↑ οξειδωτικό stress	α-λιποϊκό οξύ	↓ των O^{2-}	Βελτίωση συμπτωμάτων
↑ PKC	Αναστελείς της PKC-β (ρομπουξισταυρίνη)	↑ NGF	Μη αποτελεσματικά

ADA Statement, Diabetes Care 2005, 28: 956

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 ↓	<u>Myo-inositol</u>	Nerve myo-inositol ↑	<u>Equivocal</u>
Oxidative stress ↑	<u>α-Lipoic acid</u>	<u>Oxygen free radicals ↓</u>	<u>Effective in RCTs, trials ongoing</u>
Nerve hypoxia ↑	Vasodilators	NBF ↑	
	ACE inhibitors		Effective in one RCT
	Prostaglandin analogs		Effective in one RCT
	phVEGF ₁₆₅ 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

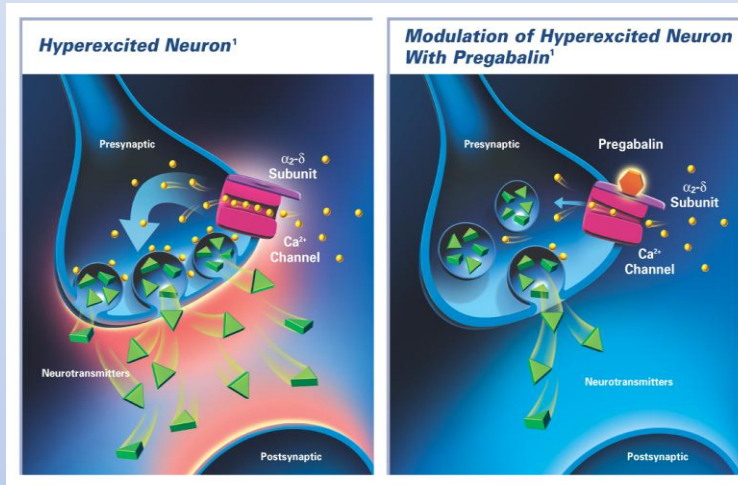
AE, adverse event; AGE: advanced glycation end product; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; EFA: essential fatty acid; LCFA, long-chain fatty acid; NBF, nerve blood flow; NEG, nonenzymatic glycation; RCT, randomized clinical trial.

ADA Statement, Diabetes Care 2005, 28: 956

Συμπτωματική Θεραπεία

Τρικυκλικά	Φάρμακο	Δοσολογία	Δόση (mg/d)	NNT
	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)
SSRIs				
	Paroxetin 20 mg		40	-
	Citalopram	20 mg	40	-
	-			
SNRIs				
	Duloxetine 60 mg		60-120	-
	Venlafaxin	75, 150 mg	75-300	-
Αντιεπιληπτικά				
	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	
Οπιοειδή				
	Tramadol	-	50-400	7.8
	Codein CR	-	10-60	-

Νεότερα αντιεπιληπτικά: Μηχανισμός Δράσης



- Σύνδεση μόνο με $\alpha 2\delta$ -1 και 2
- Καμία κλινικά σημαντική δέσμευση με άλλους υποδοχείς
- Φαίνεται να μειώνει κατά 15– 35% την απελευθέρωση γλουταμικού από προσυναπτικούς νευρώνες

Βενζοδιαζεπίνες, μερικοί 5-HT_{1A} αγωνιστές και άλλα κατασταλτικά - υπναγωγικά φάρμακα

Αντικαταθλιπτικά : αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, τρικυκλικά, TCA, MAO-AI, SNRI

Φάρμακα που εξετάστηκαν

Αντιεπιληπτικά και σταθεροποιητές της διάθεσης

Κλασσικά και άτυπα αντιψυχωσικά

- Η θέση δέσμευσης της πρεγκαμπαλίνης είναι μοναδική σε σχέση με άλλες κατηγορίες φαρμακευτικών αγωγών

Taylor CP, et al. Epilepsy Res. 2007;73(2):137-50/ Dooley et al. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295:1086-93/ Mico JA & Prieto R. CNS Drugs 2012; 26 (8): 637-648/ Tuchman, M. et al. J. Pain 11, 1241–1249

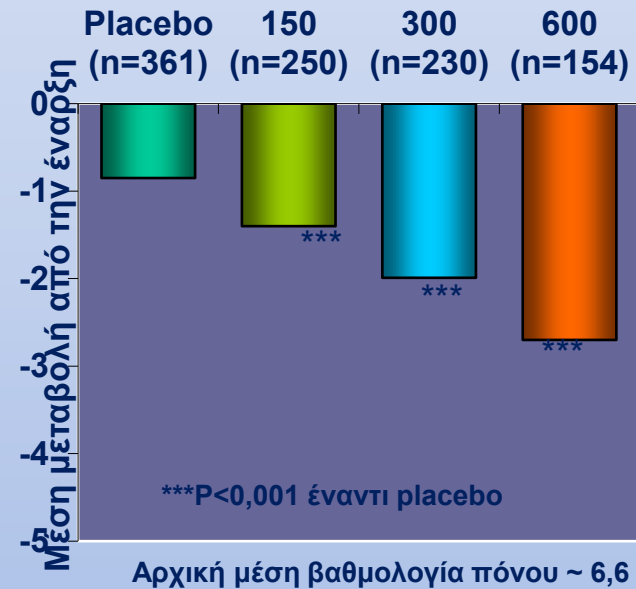
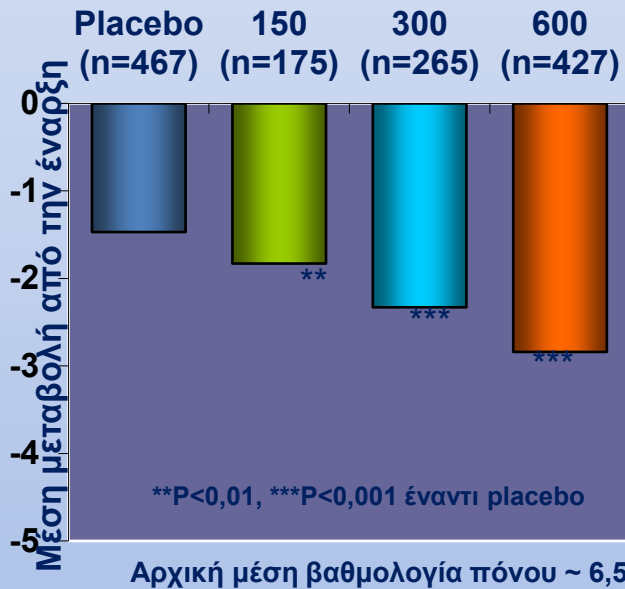
Αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο στη ΕΔΠΝ και ΜΝ

ΔΠΝ

ΜΝ

Δόση πρεγκαμπαλίνης (mg/ημ.)

Δόση πρεγκαμπαλίνης (mg/ημ.)



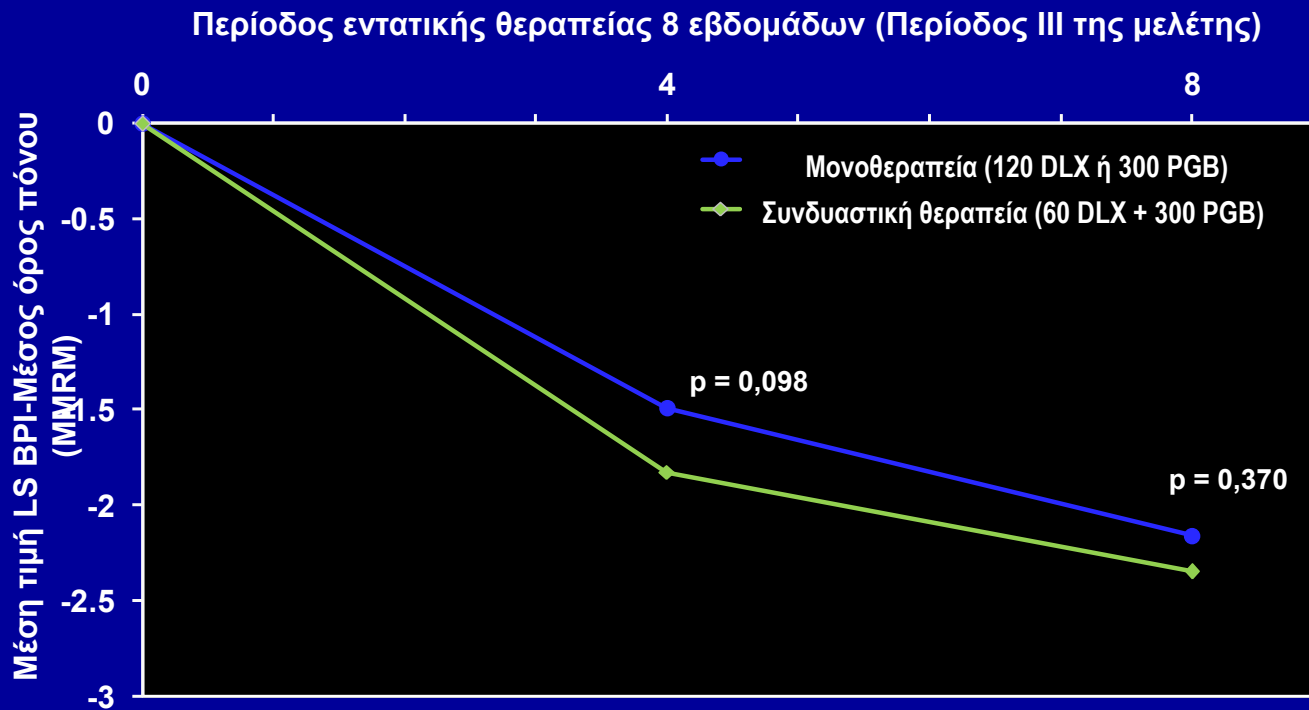
Συγκεντρωτικά, ασθενείς ΔΠΝ από 6 μελέτες, ασθενείς ΜΝ από 5 μελέτες
Data on file, Pfizer Inc

5-12 εβδομάδες

**Η μελέτη COMBO–DN:
Συνδυαστική θεραπεία έναντι
μονοθεραπείας με πρεγκαμπαλίνη και
ντουλοξετίνη σε ασθενείς με διαβητικό
περιφερικό νευροπαθητικό πόνο**

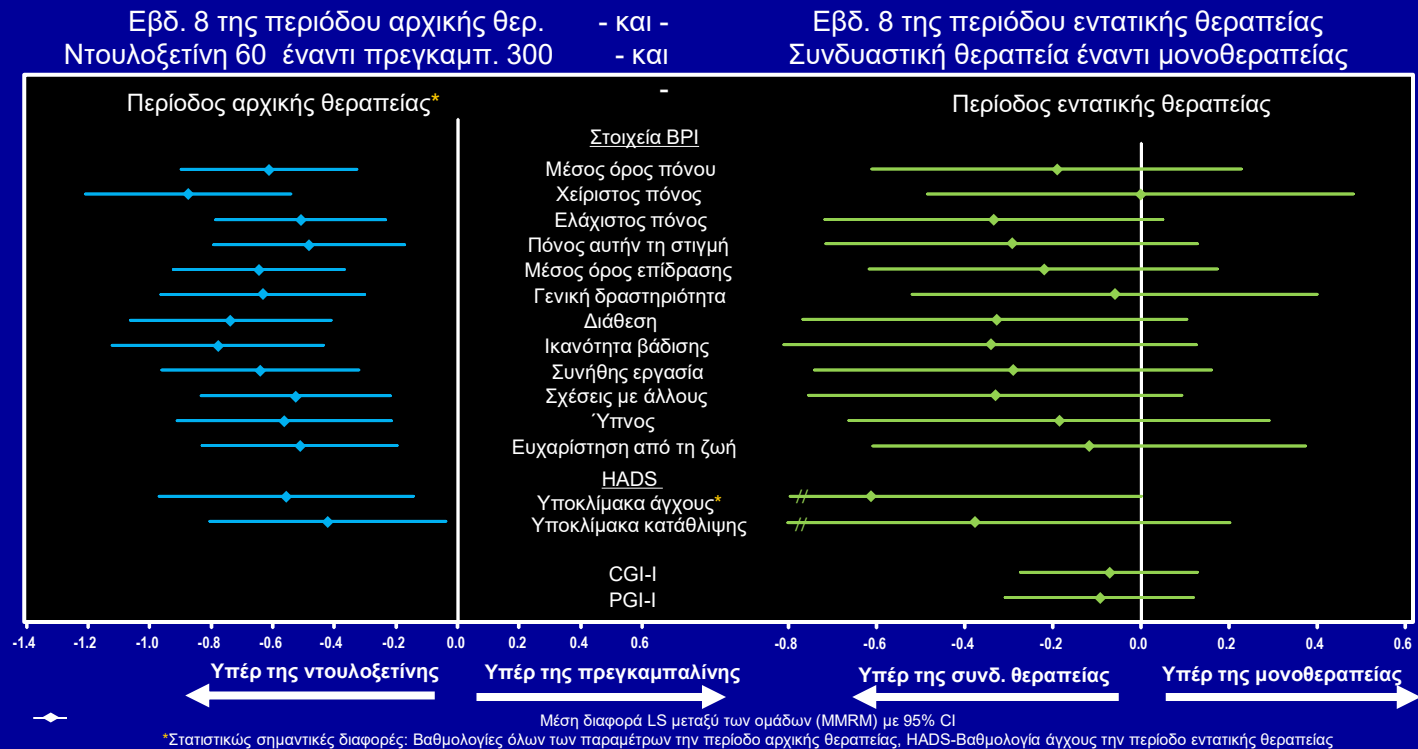
**Μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων
ομάδων μελέτη**

Η μελέτη COMBO-DN – Κύρια έκβαση: BPI-Μέσος όρος πόνου – Συνδυαστική θεραπεία έναντι μονοθεραπείας



Η μελέτη COMBO-DN

Αποτελεσματικότητα – Διαφορές μεταξύ θεραπειών



Ο ασθενής μας

- Συνταγογραφήθηκε πρεγκαμπαλίνη 75 mg βράδυ με οδηγίες για προοδευτική (ανά εβδομάδα) αύξηση της δόσης στα 150 mg X2
- Μετά από 4 εβδομάδες μείωση της έντασης των συμπτωμάτων κατά 60%, μπορεί και κοιμάται χωρίς να ξυπνάει

Περιστατικό

- Γυναίκα 25 ετών με ΣΔΤ1 από την ηλικία των 12 ετών
- Τωρινή HbA1c 6,8% με MDI
- Προηγούμενη ρύθμιση κακή [HbA1c πριν 12 και 6 μήνες 9-12%]
- Αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος
- Χωρίς αλβουμινουρία

Περιστατικό

- Έντονα επώδυνα συμπτώματα 9/9
- Δεν μπορεί να κοιμηθεί παρά τη χρήση αναλγητικών
- Στην εξέταση
 - Χωρίς αισθητικά ή κινητικά ελλείμματα
 - NDS 0/10

Ο ασθενής μας

- Συνταγογραφήθηκε πρεγκαμπαλίνη 75 mg βράδυ με οδηγίες για προοδευτική (ανά εβδομάδα) αύξηση της δόσης στα 150 mg X2
- Μετά από 4 εβδομάδες μερική βελτίωση
- Προστέθηκε Ντουλοξετίνη 60 mg/d
- Προοδευτική βελτίωση των συμπτωμάτων και μείωση της δόσης των φαρμάκων
- 6 μήνες μετά χωρίς συμπτώματα, πλήρης διακοπή της αγωγής

Ο νευροπαθητικός πόνος
δεν προστατεύει και μπορεί να είναι
βασανιστικός





Exploring Structural and Molecular Features of Sciatic Nerve Lesions in Diabetic Neuropathy: Unveiling Pathogenic Pathways and Targets

- Lesioned fascicles (LFs) in the sciatic nerves of individuals with diabetic neuropathy (DN) correlate with clinical symptom severity
- To characterize the structural and molecular composition of LF to better understand DN pathogenesis
- Sciatic nerves from amputees with and without type 2 diabetes (T2D) were examined using ex vivo magnetic resonance neurography, in vitro imaging, and proteomic analysis

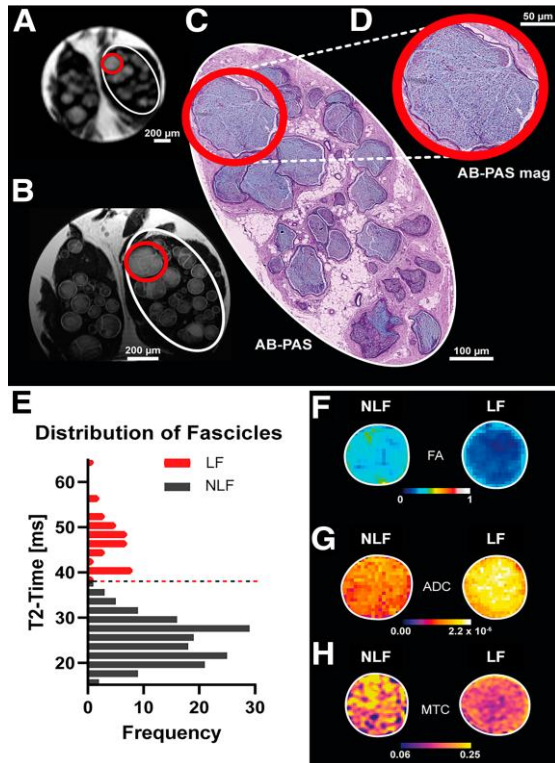
Exploring Structural and Molecular Features of Sciatic Nerve Lesions in Diabetic Neuropathy: Unveiling Pathogenic Pathways and Targets

Table 1 – Baseline characteristics of study participants

Parameter	No diabetes, NLF-Ctrl (<i>n</i> = 4)	T2D without lesions, NLF-T2D (<i>n</i> = 4)	T2D with lesions, LF-T2D (<i>n</i> = 7)
Age (years)	65 ± 5	63 ± 10	75 ± 10
Sex (male/female), <i>n</i>	2/2	3/1	1/6
BMI (kg/m ²)	21.2 ± 4.6	26.6 ± 1.8	26.5 ± 5.4
Diabetes duration (years)	N/A	12.5 ± 5.3	10.5 ± 6.7
Blood glucose (mg/dL)	106 ± 35	164 ± 89	130 ± 40
Complications (yes/no), <i>n</i>			
Cardiovascular disease	2/4	4/4	5/7
Retinopathy	0/4	2/4	3/7
Nephropathy	1/4	3/4	5/7
Neuropathy	0/4	2/4	7/7
Lesions (yes/no)	N/A	0/4	7/7
Reason for amputation	Ischemia/infection	Ischemia/infection	Ischemia/infection
Ischemia/infection status	Localized/systemic	Localized/systemic	Localized/systemic

Data are presented as mean ± SD unless indicated otherwise as *n*. N/A, not applicable.

Exploring Structural and Molecular Features of Sciatic Nerve Lesions in Diabetic Neuropathy: Unveiling Pathogenic Pathways and Targets



- Sciatic nerves of individuals with T2D without lesions show no morphological differences related to T2D but do **exhibit activation of neuroprotective pathways** compared with individuals without diabetes
- However, **LFs lack these pathways** and display structural abnormalities, including:
 - **reduced fiber integrity,**
 - **axonal degeneration,**
 - **demyelination,**
 - **and signs of impaired blood-nerve-barrier**

Exploring Structural and Molecular Features of Sciatic Nerve Lesions in Diabetic Neuropathy: Unveiling Pathogenic Pathways and Targets

- Spatial proteomics revealed enrichment in **proinflammatory and complement activation pathways** in LFs
- **Many proteins associated with these pathways, specifically in the acute phase proteins, originate from the liver.** This suggests that impaired BNB function facilitates harmful interorgan communication between the nerve and the liver. Furthermore, in T2D, this communication may be exacerbated by the onset of MASLD

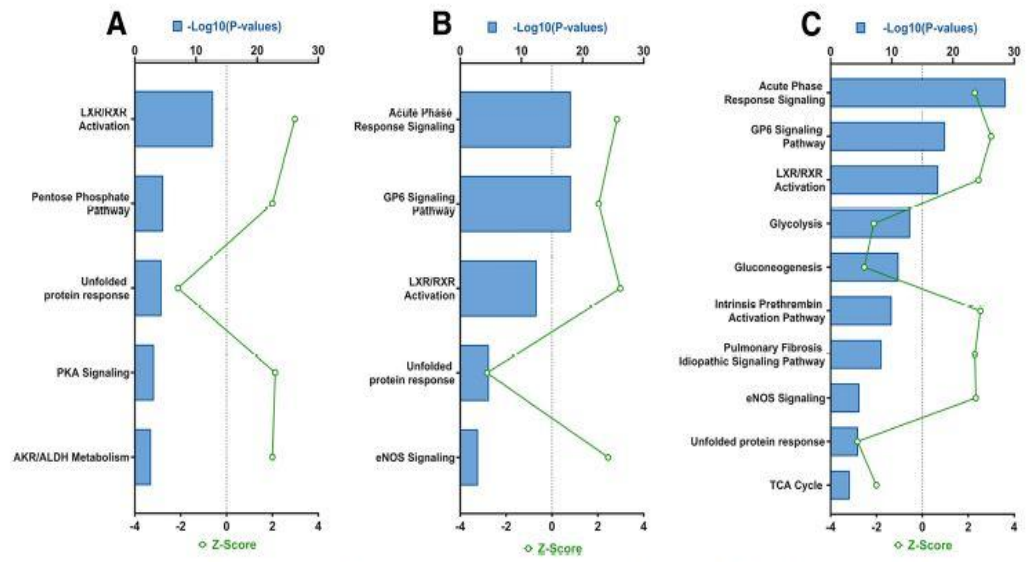


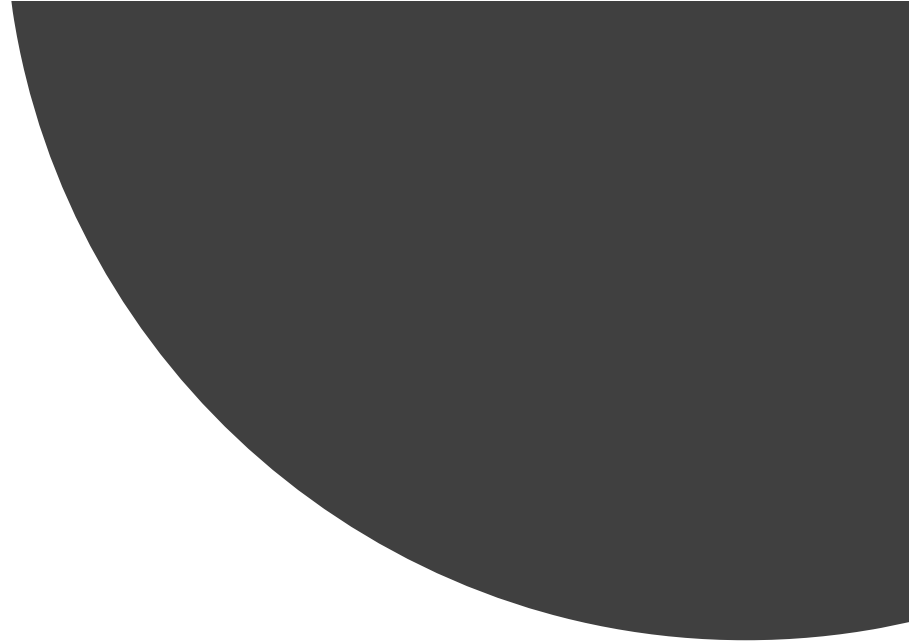
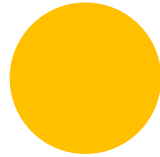
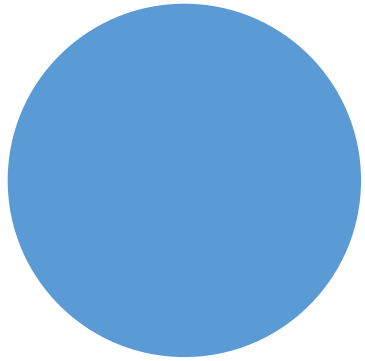
Figure 4—Functional enrichment analysis. NLF-Ctrl vs. NLF-T2D (A); NLF-Ctrl vs. LF-T2D (B); and NLF-T2D versus LF-T2D (C). TCA, tri-carboxylic acid cycle.

Exploring Structural and Molecular Features of Sciatic Nerve Lesions in Diabetic Neuropathy: Unveiling Pathogenic Pathways and Targets

- Σε άτομα με διαβητική νευροπάθεια παρατηρούνται:
 - μη ενεργοποίηση των νευροπροστατευτικών μηχανισμών,
 - υποκλινική φλεγμονή με πρωτεΐνες οξείας φάσης που παράγονται από το ήπαρ,
 - ενεργοποίηση του συμπληρώματος.
- Αυτές οι διαταραχές προκαλούν βλάβη των αξόνων των νεύρων, απομυελίνωση και διαταραχές του αιματο-νευρικού φραγμού
- Η αναστολή της ενεργοποίησης του συμπληρώματος με νέους παράγοντες ίσως προσφέρει στην αιτιολογική θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας

Συμπεράσματα

- Η διαβητική νευροπάθεια:
 - είναι συχνή
 - έχει πολλά πρόσωπα
 - Ευρήματα σοβαρής περιφερικής νευροπάθειας χωρίς συμπτώματα
 - Ευρήματα περιφερικής νευροπάθειας με ήπιας-μέτριας έντασης συμπτώματα
 - Έντονα επώδυνα συμπτώματα και ευρήματα σοβαρής νευροπάθειας
 - Έντονα επώδυνα συμπτώματα χωρίς ευρήματα σοβαρής νευροπάθειας (οξεία αισθητική νευροπάθεια)
- Δεν υπάρχει δυνατότητα αιτιολογικής θεραπείας
- Υπάρχει η δυνατότητα συμπτωματικής θεραπείας
- Σε όλες τις περιπτώσεις απαιτείται τακτική εξέταση των ποδιών και εκπαίδευση των ασθενών στη φροντίδα του διαβητικού ποδιού



Ευχαριστώ για την
προσοχή σας

