

Ενημερωτικό άρθρο

Διαβητική νευροπάθεια: Η άποψη του διαβητολόγου

Περίληψη

A. Βέβες
X. Μανές
AJM. Boulton

Η περιφερική νευροπάθεια και οι επιπλοκές της, που είναι δυνατόν να προληφθούν, όπως το έλκος του ποδιού, είναι συνηθισμένο πρόβλημα του Διαβητολόγου. Αν και η πολύ καλή ρύθμιση των τιμών γλυκόζης αίματος από την αρχή της νόσου σε ινσουλινοεξαρτούμενους ασθενείς μπορεί να μειώσει την πιθανότητα για την εμφάνιση νευροπάθειας αργότερα, πολλοί ασθενείς ιδίως μη ινσουλινοεξαρτούμενοι εμφανίζουν νευροπάθεια με πιθανή διαπίστωση και έλκος κατά το χρόνο διάγνωσης του ΣΔ. Είναι υποχρέωση λοιπόν του διαβητολόγου η εξέταση όλων των διαβητικών ασθενών κατ' έτος για την πιθανή εμφάνιση νευροπάθειας, με σκοπό να εντοπισθούν οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης νευροπαθητικών ελκώσεων. Αρκεί να αναλογισθεί κανείς πως οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν αργότερα τελείως «αναισθητό» πόδι χωρίς την εκδήλωση νευροπαθητικών συμπτωμάτων.

Η πρώτη περιγραφή διαβητικής νευροπάθειας (ΔΝ) αποδίδεται στον Rollo¹, ο οποίος περιέγραψε έναν ασθενή με πόνο και παραισθησίες στα κάτω άκρα. Από τότε έχουν προταθεί πολλές ταξινομήσεις της ΔΝ που βασίζονται στην κλινική εικόνα ή σε υποθετικούς αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες. Μια τροποποιημένη ταξινόμηση που έχει προταθεί από τους Boulton και Ward² αναφέρεται στον Πίνακα 1. Ο πιο κοινός τύπος ΔΝ είναι η χρόνια αισθητικοκινητική νευροπάθεια που θα συζητηθεί εκτενώς στην παρούσα ανασκόπηση.

Ορισμός της διαβητικής αισθητικοκινητικής νευροπάθειας

Σε μια πρόσφατη συγκέντρωση που έγινε με την υποστήριξη της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολόγων η ΔΝ ορίστηκε ως ένας περιγραφικός όρος που σημαίνει μια έκδηλη διαταραχή, κλινική ή υποκλινική, η οποία εμφανίζεται στο σακχαρώδη διαβήτη χωρίς την ύπαρξη άλλων αιτίων περιφερικής νευροπάθειας (ΠΝ)³. Η διαταραχή αυτή του νευρικού ιστού περιλαμβάνει εκδηλώσεις από το ζωικό (somatic) ή και το φυτικό (autonomic) περιφερικό νευρικό σύστημα.

Έχει προταθεί πως για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της χρόνιας αισθητικοκινητικής νευροπάθειας πρέπει να χρησιμοποιούνται τόσο η κλινική εικόνα (συμπτώματα και ευρήματα)

Πίνακας 1. Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας

Ζωϊκού Νευρικού Συστήματος (Somatic)		Ψυχικού Νευρικού Συστήματος (Autonomic)
Πολυνευροπάθειες	Μονονευροπάθειες	''
Αισθητικοκινητική	Μερικώς	Καρδιαγγειακό σύστημα
Κεντρομελική	Κρανιακή	Γαστρεντερικό σύστημα
Κορμική	Κορμική Πολλαπλή	Ουροποιογεννητικό Μεικτές

όσο και η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη μαζί με κλινικές δοκιμασίες για την ποσοτική εκτίμηση της αισθητικότητας. Είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί το σκορ των συμπτωμάτων της νευροπάθειας και της μειωμένης λειτουργικότητας των νεύρων, όπως πρότεινε ο Dyck και συν.⁴ για την ποσοτική έκφραση της βαρύτητας της νευροπάθειας. Είναι ένα πολύ χρήσιμο διαγνωστικό μέσο για την ακριβή διάγνωση και ταξινόμηση της εν λόγω διαταραχής.

Ωστόσο οι ταξινομήσεις αυτού του είδους, αν και θεωρούνται αναγκαίες στα θεραπευτικά προγράμματα, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πρακτική. Οι λόγοι είναι οι εξής: α) η χρονοβόρα διαδικασία και β) η ανάγκη ύπαρξης εξειδικευμένου προσωπικού που δεν είναι συνήθως διαθέσιμο έξω από τα καλά οργανωμένα κέντρα. Για να ξεπεραστεί το πρόβλημα αυτό και προκειμένου όλες οι διαβητολογικές κλινικές ή τμήματα να χρησιμοποιούν μια εύκολη και εφαρμόσιμη μέθοδο, μια υποεπιτροπή της πρόσφατα ιδρυθείσας ομάδας μελέτης για τη νευροπάθεια της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Εταιρείας (Neurodiab) πρότεινε, σε μια προκαταρκτική συζήτηση, μια κατά βάση κλινική προσέγγιση στη διάγνωση της ΔΝ. Σύμφωνα με την πρόταση αυτή η κλινική διάγνωση της ΔΝ είναι δυνατό να βασισθεί στην ύπαρξη δύο τουλάχιστον από τα επόμενα τέσσερα κριτήρια: 1) συμπτώματα, 2) σημεία διαταραχής της αισθητικότητας, 3) διαταραχή κινητικού νεύρου και 4) ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα. Ωστόσο η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της ΔΝ, που μπορεί να τεθεί μόνο από τα κλινικά σημεία, ιδίως σε μικρές νοσοκομειακές μονάδες.

Τα συμπτώματα της διαβητικής νευροπά-

θειας διακρίνονται σε α) θετικά όπως π.χ. αίσθημα καύσου, συνεχούς ή και διαξιφιστικού άλγους, παραισθησίες ή δυσαισθησίες και σε β) αρνητικά π.χ. νέκρωση ή πλήρη κατάργηση της αισθητικότητας του ποδός. Συχνά υπάρχει νυκτερινός παροξυσμός των θετικών συμπτωμάτων, σημείο που πρέπει ειδικά να ερευνηθεί στο ιστορικό του ασθενή. Τα σημεία της αισθητικής νευροπάθειας περιλαμβάνουν τη μειωμένη ή ακόμα και την πλήρως καταργημένη αντίληψη του πόνου, της αφής (ελαφράς) και των δονήσεων. Στα σημεία της κινητικής νευροπάθειας περιλαμβάνονται ατροφία των μικρών μυών των άκρων και κατάργηση των αχίλλειων αντανακλαστικών.

Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είναι μέθοδος εκλογής και οφείλει να περιλαμβάνει την εξέταση της ταχύτητας αγωγής κινητικών και αισθητικών νεύρων και το ύψος των δυναμικών. Η δοκιμασία χαρακτηρίζεται παθολογική αν οι ανευρισκόμενες τιμές είναι μικρότερες κατά το διπλάσιο της σταθερής απόκλισης από το μέσο όρο αντίστοιχων φυσιολογικών ατόμων που εξετάζονται στο ίδιο εργαστήριο.

Συχνότης Διαβητικής Νευροπάθειας

Η συχνότητα της ΔΝ δεν είναι επακριβώς γνωστή. Σε προηγούμενες μελέτες ποικίλλει από 10 έως 100% ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για να τεθεί η διάγνωση.⁵

Σε μια προοπτική μελέτη μεγάλου πληθυσμού διαβητικών ασθενών διαπιστώθηκε πως το 50% των ασθενών με διάρκεια νόσου άνω των 25 ετών εμφάνισε αντικειμενικά σημεία νευροπάθειας⁶. Άλλη μελέτη σε ασθενείς μιας μεγάλης διαβητολογικής κλινικής έδειξε πως το 11% των ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών παρουσίαζε σημεία και συμπτώματα διαταραχής της λειτουργίας των νεύρων με ανάλογα ευρήματα στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη ενώ ποσοστό 20% εμφάνιζε μόνο αντικειμενικά ευρήματα χωρίς υποκειμενικά συμπτώματα⁷.

Ο Franklin εξετάζοντας διαβητικούς ασθενείς τύπου II και χρησιμοποιώντας μόνο κλινικά κριτήρια διαπίστωσε πως η συχνότητα της χρόνιας αισθητικοκινητικής νευροπάθειας ήταν 25,8%⁸.

Ανάλογα αποτελέσματα βρέθηκαν σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην οποία συμπεριλήφθησαν 118 νοσοκομεία. Εξετάστηκαν 6.425 νοσοκομειακοί ασθενείς με τύπου I ή II σακχαρώδη διαβήτη και η διάγνωση της ΔΝ στηρίχθηκε σε κλινικά κριτή-

ρια όπως απουσία αχιλλείων αντανακλαστικών και αντίληψης του πόνου, αφής και των δονήσεων. Νευροπάθεια διαπιστώθηκε σε ποσοστό 28,5% των ασθενών και το ποσοστό αυτό εμφάνιζε θετική συσχέτιση με την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου και τον τύπο II του σακχαρώδη διαβήτη. Ήταν δε αυξημένο (44%) στους τύπους II διαβητικούς που ήταν μεγαλύτεροι των 65 ετών.

Η νευροπάθεια λοιπόν μπορεί να είναι η πιο κοινή μακροχρόνια επιπλοκή του ΣΔ καθιστώντας ένα μεγάλο αριθμό ασθενών τύπου II, ιδίως ηλικιωμένων ανδρών, επιρρεπή στην εμφάνιση ελκών στα πόδια.

Αιτιολογία διαβητικής νευροπάθειας

Στην παθογένεια της ΔΝ έχουν εμπλακεί μεταβολικοί και αγγειακοί μηχανισμοί¹⁰. Η μικροαγγειοπάθεια με τη συνοδό υποξία έχει προταθεί εδώ και 30 χρόνια ως κοινός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός όλων των μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔ¹¹. Βλάβες του τύπου της μικροαγγειοπάθειας έχουν διαπιστωθεί σε ευρεία έκταση στις βιοψίες του γαστροκνημιαίου νεύρου ασθενών με πρώιμη νευροπάθεια, γεγονός που υποστηρίζει την προηγούμενη θεωρία¹², ενώ έχει βρεθεί in vivo ενδονευρική υποξία του γαστροκνημιαίου νεύρου στους νευροπαθητικούς ασθενείς¹³.

Η θεωρία αυτή δηλαδή της ισχαιμικής ή υποξαιμικής αιτιοπαθογένειας της ΔΝ βρήκε περαιτέρω υποστήριξη με την εμφάνιση ήπιας υποκλινικής νευροπάθειας σε μη διαβητικά άτομα με χρόνια υποξία¹⁴. Ο Dycck¹⁵ αναφέρει πως η κατά τύπους απώλεια ινών που διαπιστώθηκε σε βιοψίες γαστροκνημιαίου νεύρου συνηγορεί για την ισχαιμία ως βασικό αίτιο της νευρικής βλάβης. Αυτή η άποψη εν τούτοις, μεταβλήθηκε στη συνέχεια, διότι βρέθηκε πως ανάλογη εικόνα απώλειας ινών υπήρχε και σε ασθενείς με κληρονομικές νευροπάθειες οι οποίες σίγουρα δεν συσχετίζονται με αγγειακές βλάβες¹⁶.

Από την άλλη πλευρά ο ανεπαρκής μεταβολικός έλεγχος συσχετίζεται με την εμφάνιση ΝΔ. Ο Bouillon¹⁷ αφού μελέτησε δύο αντίστοιχες ομάδες διαβητικών ασθενών με και χωρίς νευροπάθεια, ανέφερε πως οι τιμές της γλυκόζης αίματος τόσο κατά τη διάρκεια της μελέτης όσο και στα χρόνια από τη διάγνωση της νόσου ως την εμφάνιση της επιπλοκής αυτής, ήταν σημαντικά υψηλότερες στους νευροπαθητικούς ασθενείς συγκριτικά με όσους δεν εμφάνισαν νευροπάθεια. Δεν ήταν δυνατό όμως να διαπιστωθούν και να υπο-

λογισθούν οι γενετικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην εργασία αυτή¹⁷. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη 5 (πέντε) ετών που αφορούσε νεοδιαγνωσθέντες τύπου I ασθενείς ο Ziegler διαπίστωσε ότι η ανεπαρκής ρύθμιση του ΣΔ προδίκαιζε την εμφάνιση ΔΝ¹⁸.

Το εύρημα, ότι δηλαδή οι ιστοί που προσβάλλονται από τις χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ (φακός, αμφιβληστροειδής, νεφροί και νεύρα) είναι τόποι μεταβολισμού των πολυολών, οδηγεί στην υπόθεση πως οι δύο παραπάνω παθογενετικοί μηχανισμοί πιθανόν να συσχετίζονται μεταξύ τους¹⁹. Αναφορικά με την οδό των πολυολών το πρώτο βήμα, ως γνωστό, είναι η μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη με τη δράση του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε ενδοκυτάρια συσσώρευση σορβιτόλης και άλλων μεταβολιτών. Δεν είναι όμως γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα παράγωγα αυτά έχουν νευροτοξική επίδραση, αν και μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν πως η βλάβη των νεύρων συνδέεται με την εξαφάνιση της μυοϊνσοιτόλης και τη μειωμένη δραστηριότητα της Na⁺-K⁺ ΑΤΡάσης²⁰.

Στους διαβητικούς ασθενείς δεν έχει επιβεβαιωθεί η απώλεια της μυοϊνσοιτόλης π.χ. ο Dycck¹⁵ δεν βρήκε διαφορά στη συγκέντρωση της μυοϊνσοιτόλης σε νεύρα διαβητικών ασθενών και αντίστοιχης ομάδας ελέγχου. Ωστόσο έχει διαπιστωθεί πως η δράση των αναστολέων της αναγωγής της αλδόζης έχει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο σε πειραματικό διαβήτη²¹ όσο και στον άνθρωπο²². Πιθανολογείται λοιπόν η ύπαρξη συσχέτισης αυξημένου μεταβολικού ρυθμού των πολυολών και νευροπάθειας. Έτσι σε αρκετές χώρες χρησιμοποιούνται οι εν λόγω αναστολείς στη θεραπεία της ΔΝ.

Σχέση μεταξύ μορφομετρικών ευρημάτων και των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών

Οι ιστοπαθολογικές μελέτες των βιοψιών νεύρων είναι οι πιο ακριβείς μέθοδοι για τη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της ΔΝ, όμως η χρήση τους ως μέσο έρευνας είναι περιορισμένη μόνο σε πειραματικές μελέτες και ευκαιριακά σε περιπτώσεις, όπου πρέπει να αποκλεισθεί η πιθανότητα ύπαρξης άλλων τύπων νευροπάθειας.

Η σχέση μεταξύ των μορφολογικών ευρημάτων, που θεωρούνται πολύ σταθερά κριτήρια και των ανάλογων ευρημάτων από τις δοκιμασίες

που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση και την ποσοτική εκτίμηση της ΔΝ μελετήθηκε από διάφορους ερευνητές παρέχοντας χρήσιμες πληροφορίες για την αξιοπιστία των δοκιμασιών αυτών, και τη συσχέτισή τους με το βαθμό της υπάρχουσας νευρικής βλάβης.

Ο Dyck²³ έδειξε πως τα ιστοπαθολογικά ευρήματα βιοψιών του γαστροκνημιαίου νεύρου σε 32 διαβητικούς ασθενείς εμφάνιζαν σημαντική συσχέτιση με το συνολικό σκορ των συμπτωμάτων της νευροπάθειας που υπολογίσθηκε με βάση την κλινική εξέταση και την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.

Σε άλλη μελέτη²⁴ που περιελάμβανε κυρίως ασθενείς με σοβαρή νευροπάθεια έχει αναφερθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παθολογοανατομικών ευρημάτων και των αποτελεσμάτων των ποσοτικών δοκιμασιών (ουδός αντίληψης των δονήσεων και διάκρισης θερμού - ψυχρού). Σε πρόσφατη εργασία²⁵ όπου μελετήθηκαν ασθενείς με πρώιμη νευροπάθεια ερευνήθηκε η σχέση της πυκνότητας των εμυέλων ινών, του σημαντικότερου παθολογοανατομικού κριτηρίου για την ποσοτική εκτίμηση της βλάβης στη ΔΝ με τις μετρήσεις της λειτουργικότητας των περιφερικών νεύρων. Σημαντικές συσχετίσεις του παθολογοανατομικού αυτού ευρήματος βρέθηκαν με την ταχύτητα της αισθητικής αγωγής του γαστροκνημιαίου νεύρου, με το ύψος των δυναμικών του ίδιου νεύρου και με την κινητική ταχύτητα αγωγής του περιτοναίου νεύρου. Αντίθετα δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ μίας οποιασδήποτε ποσοτικής δοκιμασίας (ουδός αντίληψης δονήσεων και διάκρισης θερμού - ψυχρού) και της πυκνότητας των εμυέλων ινών.

Οι ταχύτητες αγωγιμότητας των νεύρων μετρούν την λειτουργία των μεγαλύτερων ινών που είναι άλλωστε και αυτές που μεταδίδουν ταχύτερα το ερέθισμα, ενώ η πυκνότητα των ινών που βρίσκεται στα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα ανταναικλά το ποσό των ινών που εξακολουθούν να λειτουργούν. Παρά τους περιορισμούς αυτούς η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είναι αντικειμενική, αξιόπιστη και αναπαραγωγίμη μέθοδος που μπορεί να εκφράσει ποσοτικά τη δυσλειτουργία των περιφερικών νεύρων χωρίς να απαιτείται η απόλυτη συνεργασία του ασθενή. Αντίθετα οι ποσοτικές δοκιμασίες αισθητικότητας των νεύρων είναι ψυχοσωματικές και εξαρτώνται από την απόλυτη συνεργασία και συγκέντρωση του ασθενούς, όροι που οδηγούν σε υψηλό συντελεστή μεταβλητότητας²⁶. Αυτή η υψηλού

βαθμού μεταβλητότητας των τιμών θα μπορούσε να εξηγήσει την έλλειψη συσχέτισης με τα μορφομετρικά ευρήματα στην παραπάνω μελέτη. Σε ασθενείς με περισσότερο σοβαρή νευρική βλάβη η συσχέτιση των μορφομετρικών ευρημάτων και των ποσοτικών δοκιμασιών δείχνει πως, όσο επιδεινώνεται η νευροπάθεια, βελτιώνεται ο συντελεστής μεταβλητότητας.

Ωστόσο φαίνεται λογικό να υποστηριχθεί ότι για την ακριβή διάγνωση και κατάταξη της ΔΝ, ιδίως όσον αφορά τη διεξαγωγή μακροχρόνιων κλινικών ερευνών στα πρώτα στάδια της νόσου είναι πολύ σημαντική η διενέργεια της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης, διότι τα ευρήματα που προκύπτουν ανταναικλούν ικανοποιητικά στις παθολογοανατομικές βλάβες. Οι ποσοτικές αισθητικές δοκιμασίες μπορεί να είναι χρήσιμες στην ποσοτική εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου ιδιαίτερα όταν εξετάζεται χωριστά η λειτουργία μικρών και μεγάλων ινών. Ωστόσο δεν θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά οι δοκιμασίες αυτές για τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών.

Κεντρομελική κινητική νευροπάθεια

Κεντρομελική μυική αδυναμία, πόνος, απόλυτη αισθητικότητα και απόλυτη βίρσις με βραδεία ανάρρωση ύστερα από μήνες είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της διαταραχής αυτής. Η συνδρομή αυτή κυρίως εμφανίζεται σε τύπου II διαβητικούς άνω των 65 ετών². Η αιτιολογία της δεν έχει διεκρινισθεί, αλλά οι υπάρχουσες ενδείξεις συνηγορούν όπως και στις μονονευρίτιδες, ότι πρόκειται για ισχαιμική βλάβη που αποδίδεται στην απόφραξη των vasa nervorum. Ο σταθερά ικανοποιητικός μεταβολικός έλεγχος βοηθά πολύ στην αντιμετώπιση της συνδρομής αυτής, ενώ η θεραπεία με ινσουλίνη δεν είναι πάντοτε αναγκαία. Η ενθάρρυνση και η διαβεβαίωση του ασθενούς ότι η κατάσταση αυτή θα βελτιωθεί, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη θεραπεία και είναι ίσως το μόνο που απαιτείται²⁷.

Μονονευρίτιδες

Πολλά είδη μονονευρίτιδων διαπιστώθηκαν στους διαβητικούς ασθενείς. Κυρίως προσβόλιονται τα κρνιακά νεύρα (τοπική είναι η προσβολή των νεύρων των οφθαλμοκινητικών μυών), αλλά μπορεί να εμφανίζεται προσβολή και άλλων περιφερικών νεύρων μεμονωμένων ή κατά ομάδες. Η

διάγνωση ΔΝ τίθεται μόνο όταν έχουν αποκλεισθεί οι άλλες πιθανές αιτίες. Η πρόγνωση των μονονευρίτιδων είναι καλή διότι βελτιώνονται και υποχωρούν ύστερα από λίγους μήνες ενώ δεν χρειάζονται και ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση²⁸. Εφόσον το νεύρο έχει συμπίεσθεί (κυρίως το μέσο νεύρο) απαιτείται χειρουργική άρση της πίεσης, όπως και στους μη διαβητικούς ασθενείς.

Αυτόνομη νευροπάθεια

Η αυτόνομη νευροπάθεια στους διαβητικούς ασθενείς προσβάλλει κυρίως το καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό και ουροποιητικό σύστημα. Κύριες κλινικές εκδηλώσεις είναι η ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση των διαβητικών (ανορεξία, αίσθημα πληρότητας στομάχου και έμετοι), διάρροια ή δυσκοιλιότητα και η γευστική εφίδρωση.

Αν και είναι κοινό εύρημα σε έρευνες ρουτίνας συνήθως η αυτόνομη νευροπάθεια είναι ασυμπτωματική και μόνο σπάνια χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση²⁹.

Θεραπεία διαβητικής νευροπάθειας

Έχει αποδειχθεί εδώ και 20 χρόνια³⁰ πως η καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ βελτιώνει τα ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα και από τότε έχει καθιερωθεί ο αποτελεσματικός έλεγχος των τιμών γλυκόζης αίματος ως απαραίτητος παράγοντας για την πρόληψη ή τον περιορισμό της νευρικής βλάβης. Σε ασθενείς μετά από επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος και ακόλουθη νορμογλυκαιμία η νευροπάθεια παρέμεινε βελτιωμένη 42 μήνες μετά από την αρχική βελτίωση³¹. Αυτό το γεγονός είναι ενδεικτικό για την ανασταλτική επίδραση της νορμογλυκαιμίας στην επιδείνωση της νευρικής βλάβης αλλά είναι αμφίβολο κατά πόσον η καλή ρύθμιση μπορεί να αναστρέψει τις ήδη εγκατεστημένες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις.

Σε εξέλιξη βρίσκεται εντατική κλινική έρευνα, με αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, σχετικά με ποικίλλες θεραπευτικές δυνατότητες όπως π.χ. το γ-λινολεϊκό οξύ²³ και τους αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης²². Ελπίζεται ότι τα επόμενα λίγα χρόνια θα υπάρξει ακλόνητη μαρτυρία για τον ευνοϊκό ρόλο των αναστολέων αυτών στη θεραπεία της ΔΝ.

Θεραπεία της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας ασθενών που παραπονούνται για επώδυνη νευροπάθεια, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες νευροπάθειας όπως η υπερβολική χρήση αλκοόλ, ανεπάρκεια Β12, και η τοξική επίδραση φαρμάκων (Πίν. 2).

Η ρύθμιση του ΣΔ πρέπει να σταθεροποιηθεί σε ικανοποιητικό επίπεδο, δεν είναι δε πάντοτε αναγκαία η ινσουλινοθεραπεία, για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος. Οφείλει κανείς να προσπαθήσει με απλά αναλγητικά φάρμακα ή με χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (τις βραδυνές κυρίως ώρες) ημιπραμίνη 50-150 mg, μιανσερίνη 30-90 mg ή αμιτριπυλίνη 50-100 mg. Αυτά θεωρούνται ως φάρμακα εκλογής για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της συνδρομής αυτής³³. Αν η θεραπευτική αυτή αντιμετώπιση δεν ηρεμήσει τον ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθούν επίσης η φεντοϊνη, καρβαμαζεπίνη και η μεξιλετίνη. Τα ναρκωτικά αναλγητικά δεν προσφέρουν μεγάλη βοήθεια στον ασθενή και πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους διότι συνυπάρχει ο κίνδυνος εξάρτησης.

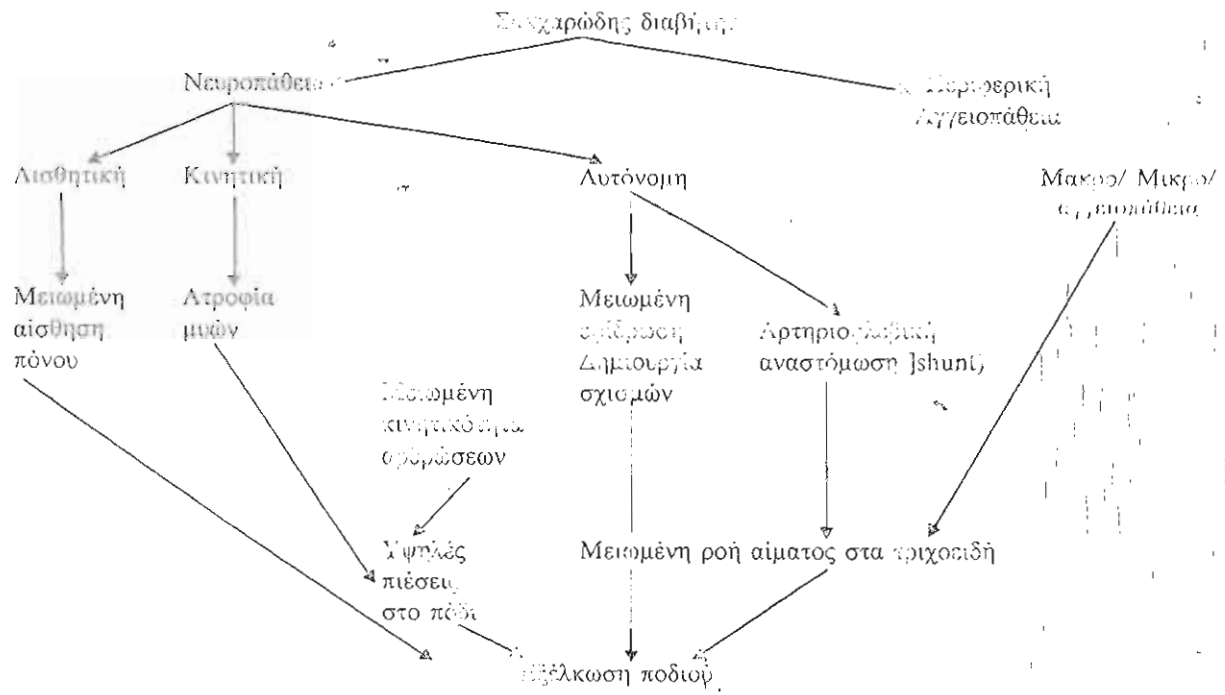
Προβλήματα στα πόδια

Τα προβλήματα στα πόδια και ιδίως τα έλκη και οι ακρωτηριασμοί είναι οι πιο επικίνδυνες επιπλοκές της ΔΝ.

Η παθογενετική οδός για την προσβολή φαίνεται στο σχήμα 1. Η κινητική νευροπάθεια οδηγεί

Πίνακας 2. Θεραπευτική αντιμετώπιση της επώδυνης ΔΝ

1. Αποκλεισμός άλλων πιθανών αιτιών νευροπάθειας (αλκοόλ, έλλειψη Β₁₂, φάρμακα κλπ.)
2. Επίτευξη καλού μεταβολικού ελέγχου
3. Χορήγηση αναλγητικών (παρακεταμόλη, ασπιρίνη)
4. Επί αποτυχίας των αναλγητικών χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (ημιπραμίνη 50-100 mg το βράδυ, αμιτριπυλίνη 75-150 mg το βράδυ)
5. Δεν βοηθούν τα ναρκωτικά αναλγητικά. Πρέπει να αποφεύγονται



Σχ. 1. Αιτιοπαθογένεση ελκών στα πόδια των διαβητικών.

γεί σε ατροφία των μικρών μυών. Αυτό οδηγεί σε κάμψη των δακτύλων και προεξοχή του πρόσθιου άκρου των μετωπιαίων οστίων, κάτω από τα οποία αναπτύσσονται υψηλές πιέσεις κατά την όρθια στάση και τη βόδιση³⁴. Η περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων, που προκαλείται από τη γλυκοσυλιώση του κολλαγόνου, συντελεί επίσης στην ανάπτυξη υψηλών πιέσεων στο πόδι³⁵. Οι υψηλές πιέσεις σε συνδυασμό με το ξερό στίλβον δέρμα, αποτέλεσμα της αυτόνομης νευροπάθειας, οδηγούν στο σχηματισμό τύλων (κάλων) που ενεργούν σαν ξένα σώματα.

Η αισθητική νευροπάθεια με μειωμένη ή απουσία την αντίληψη του πόνου επιτρέπει τη συνεχή χρήση του ποδιού έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ανώδυνου έλκους που μπορεί να είναι καλυμμένο από τον κάλο. Η περιορισμένη αιμάτωση που οφείλεται σε βλάβη των μικρών και μεγαλύτερων αγγείων όπως επίσης και στην αυτόνομη νευροπάθεια και οι μειωμένοι αμυντικοί μηχανισμοί, όσον αφορά τις λοιμώξεις, επιπλέκουν ακόμη περισσότερο την κατάσταση με τελικό αποτέλεσμα την εικόνα ενός ποδιού με έλκος ή έλκη που φλεγμούνται και που συχνά οδηγείται σε ακρωτηριασμό. Όπως όμως απέδειξε ο Brand³⁶ εξέλκωση προκαλούν όχι μόνον οι υψη-

λές πιέσεις που ασκούνται στο πόδι συνεχώς, αλλά και η διαλείπουσα μέτρια καταπόνηση για μεγάλο χρονικό διάστημα: η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή και στη συνέχεια σε εξέλκωση. Αν και η παθογένεση του έλκους είναι συνήθως μεικτή, η νευροπάθεια μόνη μπορεί να αποτελεί την κύρια αιτία εφόσον υπάρχει καλή αιμάτωση στην εν λόγω περιοχή³⁷.

Ωστόσο αν και υπάρχει ο κίνδυνος να μειωθεί η σημασία και ο ρόλος της βλάβης των περιφερικών αγγείων στην παθογένεια του έλκους του ποδιού, πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι το θερμό «αναίσθητο» πόδι του διαβητικού ασθενούς διατρέχει μεγάλο κίνδυνο να εμφανίσει εξελκώσεις και ότι η πρόληψη παρά τη θεραπεία οφείλει να αποτελεί τον κύριο σκοπό της αγωγής του διαβητικού ασθενούς.

Μια προσέγγιση του προβλήματος από ομάδα ειδικών (χειροποδιστή, νοσηλεύτρια για την εκπαίδευση, ορθοπεδικό και αγγειοχειρουργό) μαζί με το διαβητολόγο σε μια ανάλογη νοσηλευτική μονάδα είναι ο καλύτερος τρόπος για να επιτευχθεί ο πυρριτάνιο σκοπός. Γεγονός που όπως απέδειξε ο Edmonds³⁸ μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης ελκών και μεγάλων ακρωτηριασμών.

Summary

Veves A, Manes Ch., Boulton AJM. Diabetic neuropathy: The diabetologist's view. *Hellen Diabetol Chron* 1992; 1: 1-8.

In summary peripheral neuropathy and its preventable complication, the insesitive foot ulcer, are common problems for the diabetologist. Whereas optimal glycaemic control from the diagnosis of diabetes in insulin dependent cases may reduce the chances of ultimately developing neuropathy, many patients have evidence of neuropathy by the time of diagnosis of non-insulin dependent diabetes, and may even be present with a foot ulcer. It is the role of diabetologist to screen all patients for evidence of neuropathy at least annually, in order to identify those patients at risk of neuropathic ulceration, remembering that some patients may progress to the completely insensitive foot without even experiencing neuropathic symptoms.

Βιβλιογραφία

1. *Rollo J.* Cases of Diabetes Mellitus, 2nd edn, London: Dilly 1798: 17-62.
2. *Boulton AJM, Ward JD.* Diabetic Neuropathies and Pain. Clinics in Endocrinology and Metabolism. 1986; 15: 917-931.
3. *Consensus Statement.* Report and recommendations of the San Antonio Conference of Diabetic Neuropathy. Diabetes 1988; 37: 1000-1004.
4. *Dyck PJ.* Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: Assessed in diabetics. Muscle and Nerve 1988a; 11: 21-32.
5. *Melton LJ, Dyck PJ.* Clinical Features of Diabetic Neuropathies, Epidemiology, in: Dyck PJ, Thomas PK et al. Diabetic Neuropathy (Eds) Saunders Philadelphia 1987; 527-535.
6. *Phart J.* Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978; 1: 166-188.
7. *Boulton AJM, Knight G, Drury J, Ward JD.* The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin treated population. Diabetes Care 1985; 125-128.
8. *Franklin GM, Kahn LH, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF.* Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. American Journal of Epidemiology 1990; 31: 633-643.
9. *Boulton AJM, McLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH.* The prevalence of diabetic neuropathy in patients attending UK hospital clinics. Diabetologia 1991; 34(Suppl 2): A36.
10. *Editorial.* Understanding diabetic neuropathy. Lancet 1991; ii: 1496-1497.
11. *Fagerberg SE.* Diabetic neuropathy: a clinical and histologic study on the significance of vascular affections. Acta Medica Scandinavica 1959; (suppl 345): 1-80.
12. *Malik RA, Veves A, Masson EA, et al.* Endoneurial capillary abnormalities in mild human diabetic neuropathy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1992; (in press).
13. *Newrick PG, Wilson AJ, Jacobowski J, Boulton AJM, Ward JD.* Sural nerve oxygen tension in human diabetes. British Medical Journal 1986; 293: 1053-1054.
14. *Malik RA, Masson EA, Sharma AK et al.* Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy. Diabetologia 1990; 31: 311-318.
15. *Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, et al.* Nerve glucose, fructose, sorbitol, myoinositol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. New England Journal of Medicine 1988b; 319: 542-548.
16. *Llewelyn JG, Thomas PK, Gilbey SG, Watkins PJ, Muddle JR.* Pattern of myelinated fibre loss in the sural nerve in neuropathy related to Type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1988; 31: 162-167.
17. *Boulton AJM, Worth RC, Drury J, et al.* Genetic and metabolic studies in diabetic neuropathy. Diabetologia 1984; 26: 15-19.
18. *Ziegler D, Mayer P, Muhlen H, Gries FA.* The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1991; 34: 822-829.
19. *Gabbay KH.* The sorbitol pathway and complications of diabetes. New England Journal of Medicine 1973; 194: 1085-1087.
20. *Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF.* Are disturbances of sorbitol phosphoinositide and Na - K ATPase regulation involved in the pathogenesis of diabetic neuropathy? Diabetes 1988; 37: 688-694.
21. *Tomlinson DR, Moriarty RJ, Mayer JH.* Prevention and reversal of defective axonal transport and motor nerve conduction velocity in rats with experimental diabetes by treatment with the aldose reductase inhibitor Sorbinil. Diabetes 1984; 33: 470-476.
22. *Sima AAF, Bril V, Nathaniel V.* Regeneration and repair of myelinated fibres in sural nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. New England Journal of Medicine 1988; 319: 548-555.
23. *Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ.* Clinical and neuropathologic criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. Brain 1985; 108: 861-880.
24. *Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, et al.* Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. Diabetologia 1989; 32: 92-100.
25. *Veves A, Malik RA, Lye RH, et al.* The relationship between sural nerve morphometric findings and meas-

- res of peripheral nerve function in mild diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 917-921.
26. Attali JR, Valensi P, and the French group for research and study of diabetic neuropathy. Reproducibility of the parameters of nerve function investigations in diabetics. *Diabetologia* 1990; 33: A15.
 27. Coppack SW, Watkins PJ. The natural history of diabetic femoral neuropathy. *The Quarterly Journal of Medicine* 1991; 79: 307-311.
 28. Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. *Annals of Neurology* 1984; 15: 2-12.
 29. Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1078.
 30. Ward JD, Fisher DJ, Barnes CG, Jessop JD. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. *Lancet* 1971; 1: 428-430.
 31. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DER, Navarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1031-1037.
 32. Jamal GA, Carmichael H. The effect of γ -linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 319-323.
 33. Young RJ, Clark BF. Pain relief in diabetic neuropathy: The effectiveness of imipramine and related drugs. *Diabetic Medicine* 1985; 2: 262-266.
 34. Boulton AJM. The diabetic foot: *Medical Clinics of North America* 1988; 72: 1513-1530.
 35. Fernando DJS, Masson EA, Veves A, Boulton AJM. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 1991; 14: 8-11.
 36. Brand PW. Repetitive stress in the development of diabetic foot ulcers. In: Levin ME, O'Neal LW (eds): *The Diabetic Foot*. Mosby, St Louis 1988: 83-90.
 37. Boulton AJM. The diabetic Foot: neuropathic in origin? *Diabetic Medicine* 1990; 7: 852-858.
 38. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, et al. Improved survival of the diabetic foot: The role of a specialist clinic. *The Quarterly Journal of Medicine* 1986; 232: 763-771.