

Διαβητική Νευροπάθεια. Διαταραχές Αυτονόμου

Κωνσταντίνος Γ. Παπαδόπουλος

Νευρολόγος

Ε.ΔΙ.Π.

Α' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Ορισμοί-American Diabetes Association

Test	Result
Fasting plasma glucose (FPG)	Diabetes: FPG values ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
	Prediabetes: FPG values 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)
2-Hour oral glucose tolerance test (OGTT)	Diabetes: 2-hour plasma glucose values of ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during a 75-g OGTT
	Prediabetes: 2-hour plasma glucose values of 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) during a 75-g OGTT
Glycosylated hemoglobin (A_{1c})	Diabetes: A_{1c} values $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)
	Prediabetes: A_{1c} values 5.7 to $<6.5\%$ (39–48 mmol/mol)

Επιδημιολογία-Εισαγωγή

- 2030: 366 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως θα πάσχουν από ΣΔ τύπου 2
- Επίπτωση νευροπάθειας σε ασθενείς
 - 45% των ΣΔΙΙ
 - 54-59% των ΣΔΙ
 - Αυξάνει με διάρκεια διαβήτη
 - Από 8 σε 42% σε 10 χρόνια σε ΣΔΙΙ
 - 40-55% του συνόλου των νευροπαθειών οφείλεται στο ΣΔ
- 7.5-25% των διαβητικών θα εμφανίσουν κάποια στιγμή νευροπαθητικό πόνο
- Νευροπαθητικός πόνος συχνή εκδήλωση σε ασθενείς με ΔΤΧή της ανοχής στη γλυκόζη & αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας

Παράγοντες κινδύνου

- Ρύθμιση σακχάρου
 - ΣΔΙ>>>>ΣΔΙΙ
- Διάρκεια ΣΔ
- Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου
 - ΑΥ
 - Δυσλιπιδαιμία
 - Κάπνισμα
 - Παχυσαρκία
- Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ

Unmodifiable risk factors

Advanced Age

Duration of diabetes

Height

Modifiable risk factors

Poor glucose control (HbA1c, FPG)

Obesity (BMI, weight)

Abdominal Obesity

Dyslipidemia (high LDL, hypertriglyceridemia Low HDL)

Hypertension

Smoking

Heavy alcohol intake

Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας (I)

- Συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια
 - Νευροπάθεια των λεπτών ινών
 - Νευροπάθεια των μακρών ινών
 - Μεικτή νευροπάθεια (η συχνότερη)

Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας (II)

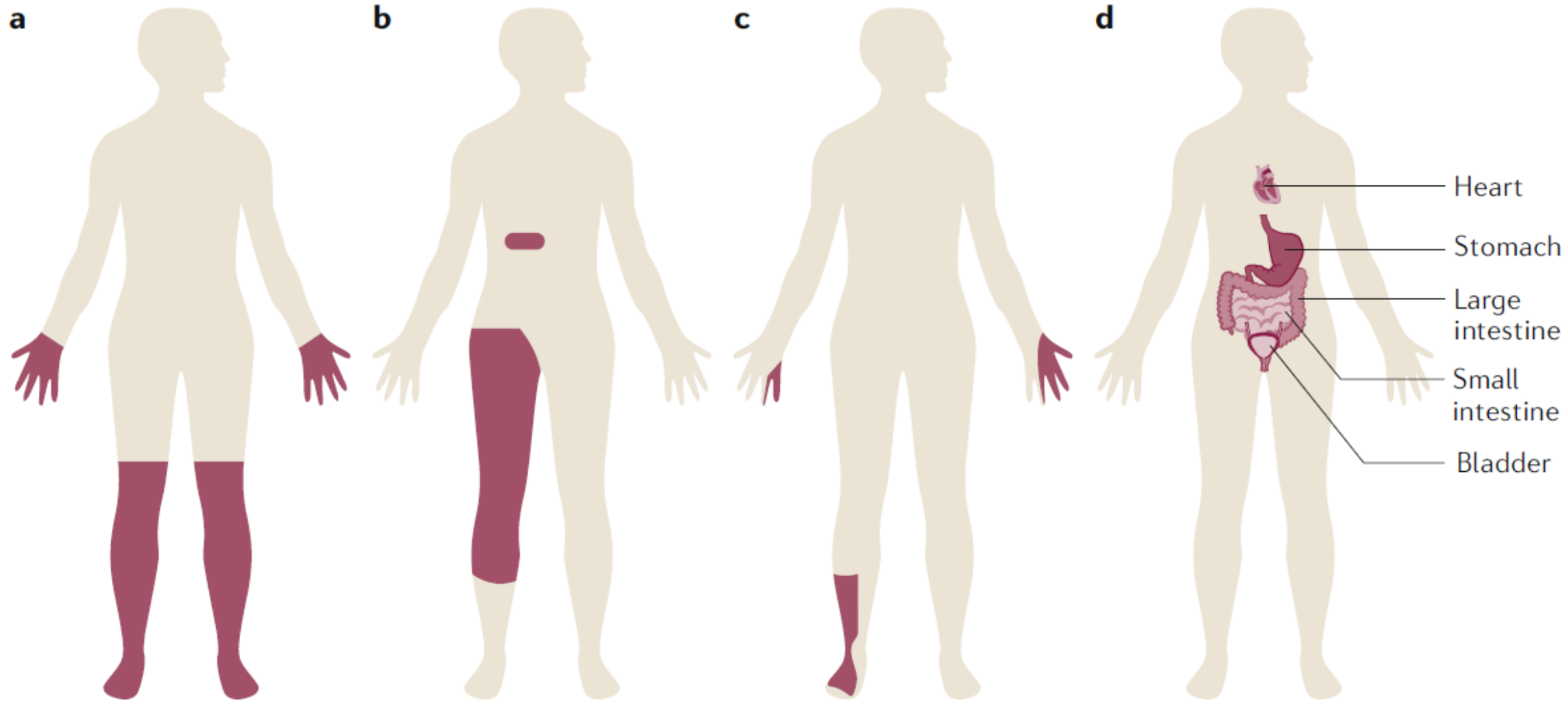
- Νευροπάθεια αυτονόμου
 - Καρδιαγγειακού
 - Μειωμένη διακύμανση καρδιακού ρυθμού
 - Ταχυκαρδία ηρεμίας
 - Ορθοστατική υπόταση
 - Αιφνίδιος θάνατος
 - Γαστρεντερικού
 - Διαβητική γαστροπάρεση (γαστροπάθεια)
 - Διαβητική εντεροπάθεια (διάρροια)
 - Υποκινησία του π.εντέρου (δυσκοιλιότητα)
 - Ουρογεννητικού
 - Νευρογενής κύστη
 - Σεξουαλική δυσλειτουργία (♂/♀)
 - ΔΤΧές ιδρώτα
 - Περιφερικά υπο-/ανιδρωσία
 - Γευστική υπεριδρωσία
 - Διαταραχές λειτουργίας της κόρης των οφθαλμών
 - Μη αντίληψη υπογλυκαιμίας

Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας (III)

- Μονονευροπάθεια/πολλαπλή μονονευροπάθεια
 - Μεμονωμένη μονονευροπάθεια κρανιακού ή περιφερικού νεύρου
 - III (κοινό κινητικό ν.)
 - Ωλένιο ν.
 - Μέσο ν.
 - Μηριαίο ν.
 - Περονιαίο ν.
 - Πολλαπλές μονονευροπάθειες (αν είναι συρρέουσες προσομοιάζουν με πολυνευροπάθεια)

Ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας (IV)

- Ριζοπάθεια/πολυριζοπάθεια/ριζοπλεξοπάθεια
 - Οσφυϊκή ριζοπλεξοπάθεια (διαβητική αμυατροφία)
 - Θωρακική ριζοπλεξοπάθεια
 - Αυχενική ριζοπλεξοπάθεια
- Οξεία αισθητική πολυνευροπάθεια
 - Διαβητική νευροπαθητική καχεξία
- Μη-διαβητικές νευροπάθειες συχνές σε διαβητικούς
 - CIDP
 - Οξεία επώδυνη νευροπάθεια των λεπτών ινών (επαγόμενη από τη θεραπεία)



Συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια

- 50% των ασθενών με διαβήτη έχουν συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια
 - Έλεγχος στους τύπου II με τη διάγνωση και μετά /έτος
 - Στους τύπου I στην 5ετία και μετά /έτος
 - Σε όλους τους ασθενείς με προ-διαβήτη
- Η συχνότερη πολυνευροπάθεια του ΣΔ
- Βραδέως προϊούσα καθ' υπεροχή αισθητική πολυνευροπάθεια
- Αρχικά απώλεια/μείωση αισθητικότητας στα δάκτυλα των ποδιών
 - Μηκοεξαρτώμενη δυσλειτουργία των περιφερικών νεύρων
 - Μικρές α(ε)μύελες νευρικές ίνες: ελαφρά αφή/άλγος/θερμοκρασία
 - Μεγάλες εμμύελες νευρικές ίνες: παλλαισθησία/αίσθηση θέσης μελών στο χώρο
- Αρνητικά συμπτώματα
 - Υπαισθησία
- Θετικά συμπτώματα
 - Καυσαλγίες/«τσιμπήματα»

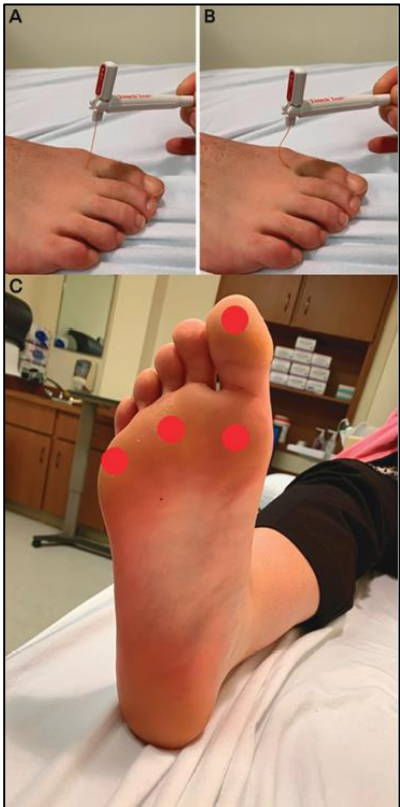
Συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια

- Δεν υπάρχει ιδιαίτερη αδυναμία στα πρώιμα στάδια
 - Αδυναμία εκτεινόντων των δακτύλων του άκρου ποδός
 - Υποκλινική προσβολή των κινητικών ινών εμφανής στον ΗΦΕ
- Αν κυριαρχεί η προσβολή των λεπτών ινών
 - Επιφανειακός καυστικός πόνος στα πόδια (προσβολή λεπτών αμύελων ινών που διαμεσολαβούν τη θερμαλγησία και τη λειτουργία του ΑΝΣ)
 - Αισθάνονται τα πόδια τους μόνιμως «παγωμένα»
 - Στην κλινική εξέταση
 - ΔΤΧή της θερμαλγησίας
 - Αγγειοκινητικές ΔΤΧές
 - **Μυϊκή ισχύς, τενόντια αντανακλαστικά: κ.φ.**
 - **ΗΦΕ: φυσιολογικός!!!**
 - Βιοψία δέρματος
 - Παρατηρείται και σε ασθενείς με ΔΤΧή της ανοχής στη γλυκόζη
- Αν κυριαρχεί η προσβολή των μεγάλων ινών
 - Αστάθεια/ΔΤΧής της αίσθησης της θέσης των μελών στο χώρο => **SOS ΠΤΩΣΕΙΣ**
 - Υπο/αρεφλεξία
 - Παθολογικός ΗΦΕ

Table 2—Symptoms and signs of DSPN

	Large myelinated nerve fibers	Small myelinated nerve fibers
Function	Pressure, balance	Nociception, protective sensation
Symptoms§	Numbness, tingling, poor balance	Pain: burning, electric shocks, stabbing
Examination (clinically diagnostic)**	Ankle reflexes: reduced/absent Vibration perception: reduced/absent 10-g monofilament: reduced/absent Proprioception: reduced/absent	Thermal (cold/hot) discrimination: reduced/absent** Pinprick sensation: reduced/absent**

§To document the presence of symptoms for diagnosis; **Documented in symmetrical, distal to proximal pattern.



Αυξημένος
κίνδυνος ελκών



Table 3—Differential diagnosis of diabetic neuropathies

Metabolic disease

- Thyroid disease (common)
- Renal disease

Systemic disease

- Systemic vasculitis
- Nonsystemic vasculitis
- Paraproteinemia (common)
- Amyloidosis

Infectious

- HIV
- Hepatitis B
- Lyme

Inflammatory

- Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

Nutritional

- B₁₂*
- Postgastroplasty
- Pyridoxine
- Thiamine
- Tocopherol

Industrial agents, drugs, and metals

Industrial agents

- Acrylamide
- Organophosphorous agents

Drugs

- Alcohol
- Amiodarone
- Colchicine
- Dapsone
- Vinka alkaloids
- Platinum
- Taxol

Metals

- Arsenic
- Mercury

Hereditary

- Hereditary motor, sensory, and autonomic neuropathies

*B₁₂ deficiency is more commonly associated with malabsorption rather than nutritional deficiency.

Συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια

- Πρόληψη
 - Καλός γλυκαιμικός έλεγχος (ΣΔΙ μείωση κινδύνου 75% > ΣΔΙΙ μείωση 5-9%?)
 - Αλλαγή τρόπου ζωής (άσκηση, δίαιτα)
- Αντιμετώπιση νευροπαθητικού πόνου
 - Δε βοηθά ο γλυκαιμικός έλεγχος και η αλλαγή τρόπου ζωής...
 - Εγκεκριμένα φάρμακα
 - Πρεγκαμπαλίνη (FDA/EMA)
 - Αναστολέας των υπομονάδων $\alpha_2\delta$ των υποδοχέων ασβεστίου
 - Βελτίωση άλγους στο 30-50%
 - Δοσοεξαρτώμενη δράση
 - Ντουλοξετίνη (FDA/EMA)
 - SSRI & SNRI
 - Άλλα φάρμακα: αντιεπιληπτικά (γκαμπαμπετίνη), αντικαταθλιπτικά (TCA/αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη, δεσιμιπραμίνη, SNRIs/βενλαφαξίνη, οπιοειδή/τραμαδόλη (σε αποτυχία όλων των άλλων))
- Προστασία από εξελκώσεις, προστασία από πτώσεις (SOS πολυπαραγοντικά αίτια + φάρμακα)

Table 4—Treatment for pain associated with DSPN (15,16,20,86,87)

Drug class	Agent	Dose		NNT range 30–50% improvement**	Common adverse events	Major adverse events
		Initial	Effective			
Anticonvulsants	Pregabalin* (15,86,88–94)	25–75 mg, 1–3×/day	300–600 mg/day	3.3–8.3	• Somnolence • Dizziness • Peripheral edema • Headache • Ataxia • Fatigue • Xerostomia • Weight gain	• Angioedema • Hepatotoxicity • Rhabdomyolysis • Suicidal thoughts and behavior • Seizures after rapid discontinuation • Thrombocytopenia
	Gabapentin (15,86,96,105–111)	100–300 mg, 1–3×/day	900–3,600 mg/day	3.3–7.2	• Somnolence • Dizziness • Ataxia • Fatigue	• Stevens-Johnson syndrome • Suicidal thoughts and behavior • Seizures after rapid discontinuation
Antidepressants						
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors	Duloxetine* (15,86,94,96,98–101)	20–30 mg/day	60–120 mg/day	3.8–11	• Nausea • Somnolence • Dizziness • Constipation • Dyspepsia • Diarrhea • Xerostomia • Anorexia • Headache • Diaphoresis • Insomnia • Fatigue • Decreased libido	• Stevens-Johnson syndrome • Hepatotoxicity • Hypertensive crisis • Gastrointestinal hemorrhage • Delirium • Myocardial infarction • Cardiac arrhythmias • Glaucoma • Suicidal thoughts and behavior • Shift to mania in patients with bipolar disorder • Seizures • Severe hyponatremia • Fragility bone fractures • Serotonin syndrome • Neuroleptic malignant syndrome
	Venlafaxine (15,16,20,86,87,126,127)	37.5 mg/day	75–225 mg/day	5.2–8.4	• Nausea • Somnolence • Dizziness • Constipation • Dyspepsia • Diarrhea • Xerostomia • Anorexia	• Same as duloxetine

Drug class	Agent	Dose		NNT range 30–50% improvement**	Common adverse events	Major adverse events
		Initial	Effective			
					• Headache • Diaphoresis • Insomnia • Fatigue • Decreased libido	
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline (16,110,112–116)	10–25 mg/day	25–100 mg/day	2.1–4.2	• Xerostomia • Somnolence • Fatigue • Headache • Dizziness • Insomnia • Orthostatic hypotension • Anorexia • Nausea • Urinary retention • Constipation • Blurred vision • Accommodation • Disturbance • Mydriasis • Weight gain • Same as above • Same as above	• Delirium • Cardiac arrhythmias • Conduction abnormalities • Myocardial infarction • Heart failure exacerbation • Stroke • Seizures • Hepatotoxicity • Bone marrow suppression • Suicidal thoughts and behavior • Shift to mania in bipolar disorder • Neuroleptic malignant syndrome • Serotonin syndrome • Severe hyponatremia • Fragility bone fractures
	Desipramine (113,118–121,122) Nortriptyline (15,16,86,87,113,114,120,121,123)					• Same as above • Same as above
Opioids	Tramadol (15,16,86,87,109,130)	50 mg, 1–2×/day	210 mg/day	3.1–6.4	• Somnolence • Nausea • Vomiting • Constipation • Light-headedness • Dizziness • Headache • Somnolence • Nausea	• Confusion • Seizures • Cardiac arrhythmias • Hypertension • Hypersensitivity reactions • Stevens-Johnson syndrome
	Tapentadol* (103,104,135)	Immediate release: 50–100 mg, 4–6×/day Extended release: 50 mg, 2×/day	Immediate-release: day 1: 700 mg; after day 1, 60 mg/day Extended release: 50 mg, 2×/day	N/A	• Vomiting • Constipation • Dizziness	• Respiratory depression • Serotonin syndrome • Seizures • Hypertension • Neonatal opioid withdrawal syndrome

NNT, number needed to treat. *FDA approved. **FDA considers 30–50% improvement to be significant.

Νευροπάθεια του αυτόνομου Ν.Σ.

- Σημαντικό να αναγνωρίζεται η παρουσία διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣ
 - Παράγοντας όχι μόνο νοσηρότητας αλλά και αυξημένης θνητότητας
- Η παρουσία καρδιακής αυτόνομης νευροπάθειας σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα λόγω:
 - Καρδιακών αρρυθμιών
 - «Βουβής» καρδιακής ισχαιμίας
- Η επίπτωσή της αυξάνει με τη διάρκεια του ΣΔ
- Μπορεί μεμονωμένο εύρημα που προηγείται των άλλων επιπλοκών
- Η σοβαρότητα διαφέρει ανάμεσα σε ΣΔ Ι (>) και ΣΔΙΙ
- Σημεία δυσλειτουργίας του ΑΝΣ στο 15-20% των διαβητικών και έως το 75% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔΙ
- Συνυπάρχει συνήθως με ασθενείς με νευροπάθεια των λεπτών ινών
- Τα συμπτώματα της νευροπάθειας του ΑΝΣ σχετίζονται με το κομμάτι του ΑΝΣ έχει προσβληθεί:

CAN	Gastrointestinal	Urogenital	Sudomotor
Resting tachycardia	Gastroparesis (Gastropathy) • Nausea • Bloating • Loss of appetite • Early satiety • Postprandial vomiting • Brittle diabetes	Bladder dysfunction • Frequency • Urgency • Nocturia • Hesitancy • Weak stream • Dribbling • Urinary incontinence • Urinary retention	Dry skin • Anhidrosis • Gustatory sweating
Abnormal blood pressure regulation • Nondipping • Reverse dipping			
Orthostatic hypotension (all with standing) • Light-headedness • Weakness • Faintness • Visual impairment • Syncope	Esophageal dysfunction • Heartburn • Dysphagia for solids	Male sexual dysfunction • Erectile dysfunction • Decreased libido • Abnormal ejaculation	
Orthostatic tachycardia or bradycardia and chronotropic incompetence (all with standing) • Light-headedness • Weakness • Faintness • Dizziness • Visual impairment • Syncope	Diabetic diarrhea • Profuse and watery diarrhea • Fecal incontinence • May alternate with constipation	Female sexual dysfunction • Decreased sexual desire • Increased pain during intercourse • Decreased sexual arousal • Inadequate lubrication	
Exercise intolerance	Constipation • May alternate with explosive diarrhea		

Έλεγχος για άλλα αίτια: φάρμακα

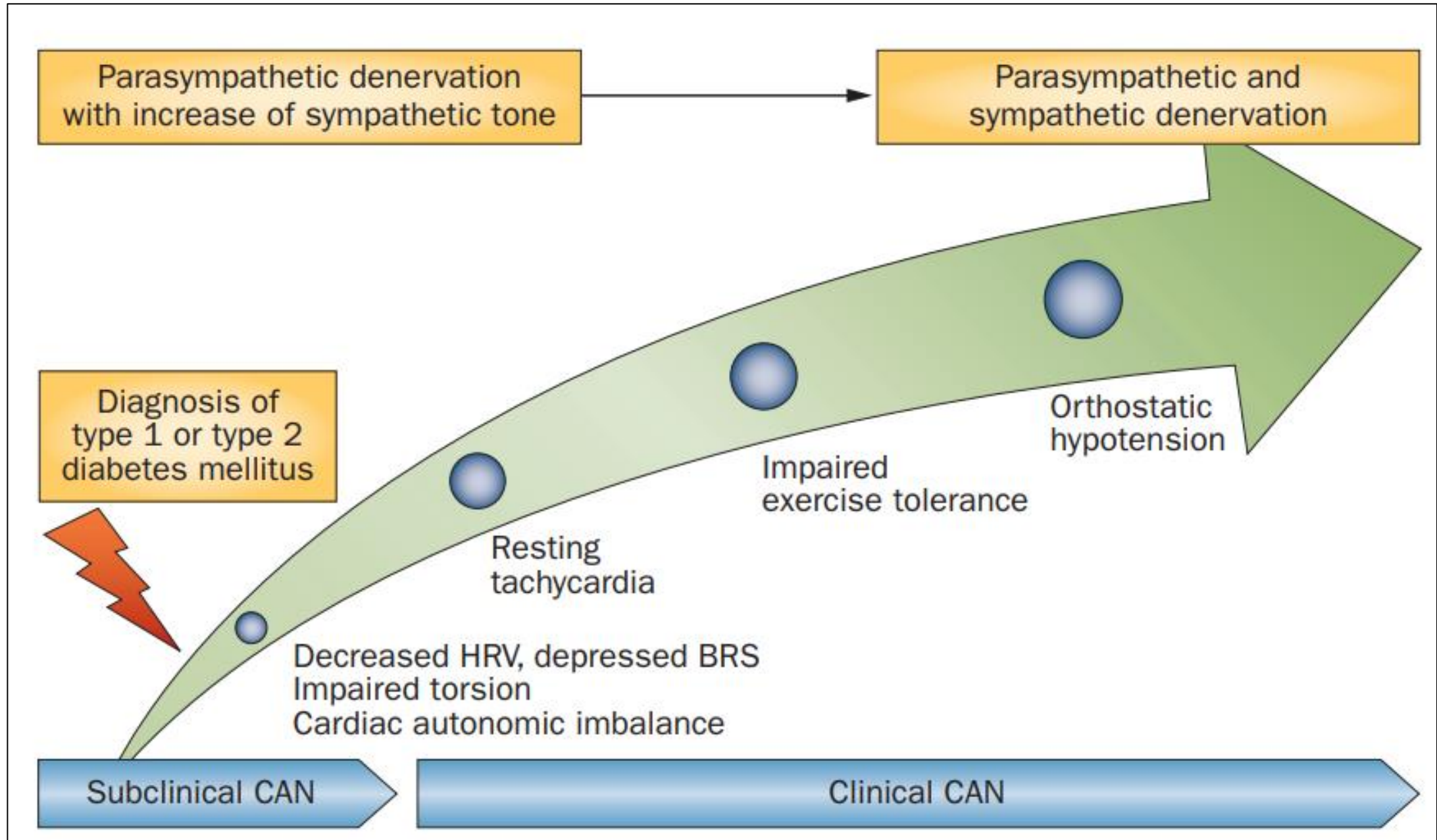
Autonomic Symptoms/Signs	Potentially Causative Agents
Orthostatic hypotension	Antidepressants, antihypertensive medications, α_1 -adrenoreceptor antagonists, antiparkinsonian dopaminergic agents
Gastroparesis	Opioids, clonidine, tricyclic antidepressants, calcium channel blockers, dopamine agonists, muscarinic cholinergic receptor antagonists, glucagonlike peptide 1 (GLP-1) agonists, phenothiazines, cyclosporine
Constipation	Calcium channel antagonists, opioids, anticholinergic medications
Diabetic diarrhea	Metformin, sorbitol-containing foods
Bladder dysfunction	Anticholinergic agents, tricyclic antidepressants, calcium channel antagonists (impair detrusor activity); α_1 -adrenoreceptor agonists (increase urethral sphincter tone), α_1 -adrenoreceptor antagonists (decrease urethral sphincter tone)
Sexual dysfunction	Antidepressants, antihypertensive medications, statins, antihistamines

Καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια

- Σχετίζεται με:
 - Αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (αρρυθμίες, ισχαιμία μυοκαρδίου)
 - Αυξημένη θνητότητα από όλα τα αίτια (όχι μόνο καρδιαγγειακά)
- Μετα-ανάλυση 19 μελετών (Chowdhury et al. BMJ Open Diabetes Res Care 2021;9(2):e002480)
 - 16,099 ασθενείς με ΣΔ
 - Σχετικός κίνδυνος 3.17 (95% CI, 2.11-4.78) αυξημένη θνητότητα από όλα τα αίτια σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια
- Σχετίζεται με την εμφάνιση και άλλων επιπλοκών της νόσου (ΧΝΑ, ΑΕΕ)

Καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια

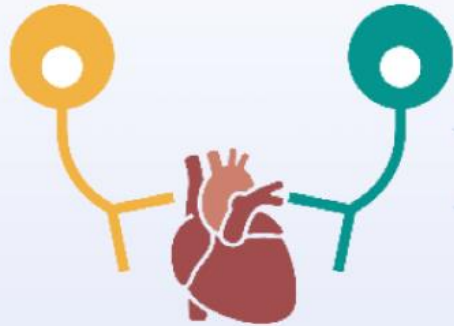
- Προσβάλλονται οι συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες
- Ακολουθεί ένα μηκοεξαρτώμενο πρότυπο προσβάλλοντας τις μακρύτερες αυτόνομες ίνες αρχικά
 - Τα πρώτα συμπτώματα λόγω προσβολής των παρασυμπαθητικών ινών του πνευμονογαστρικού νεύρου
 - Αυξημένος καρδιακός ρυθμός στην ηρεμία & ΔΤΧή της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (συχνά ασυμπτωματικά)
 - Αργότερα δυσλειτουργία του συμπαθητικού
 - Μειωμένη περιφερική αγγειοσύσπαση
 - Τελικά συνδυασμένη δυσλειτουργία
 - Μειωμένη καρδιακή παροχή
 - Συμπτώματα:
 - Αρχικά: ζαλάδα, μειωμένη ανοχή στην άσκηση
 - Αργότερα: ορθοστατική υπόταση (πτώση ΣΑΠ >20 mm Hg ή της ΔΑΠ >10 mm Hg 2 λεπτά μετά από τη μετάβαση από την ύπτια στην όρθια θέση) και συγκοπή
 - **Αυξημένη θνητότητα**



DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY

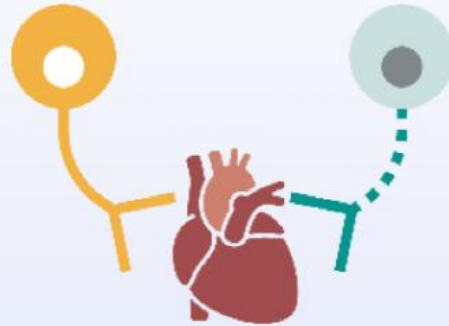
SYMPATHETIC
INNERVATION

PARASYMPATHETIC
INNERVATION



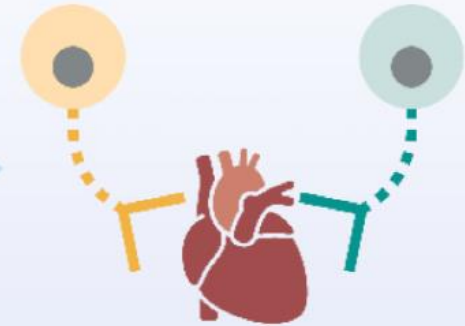
SYMPATHETIC
INNERVATION

PARASYMPATHETIC
INNERVATION



SYMPATHETIC
INNERVATION

PARASYMPATHETIC
INNERVATION



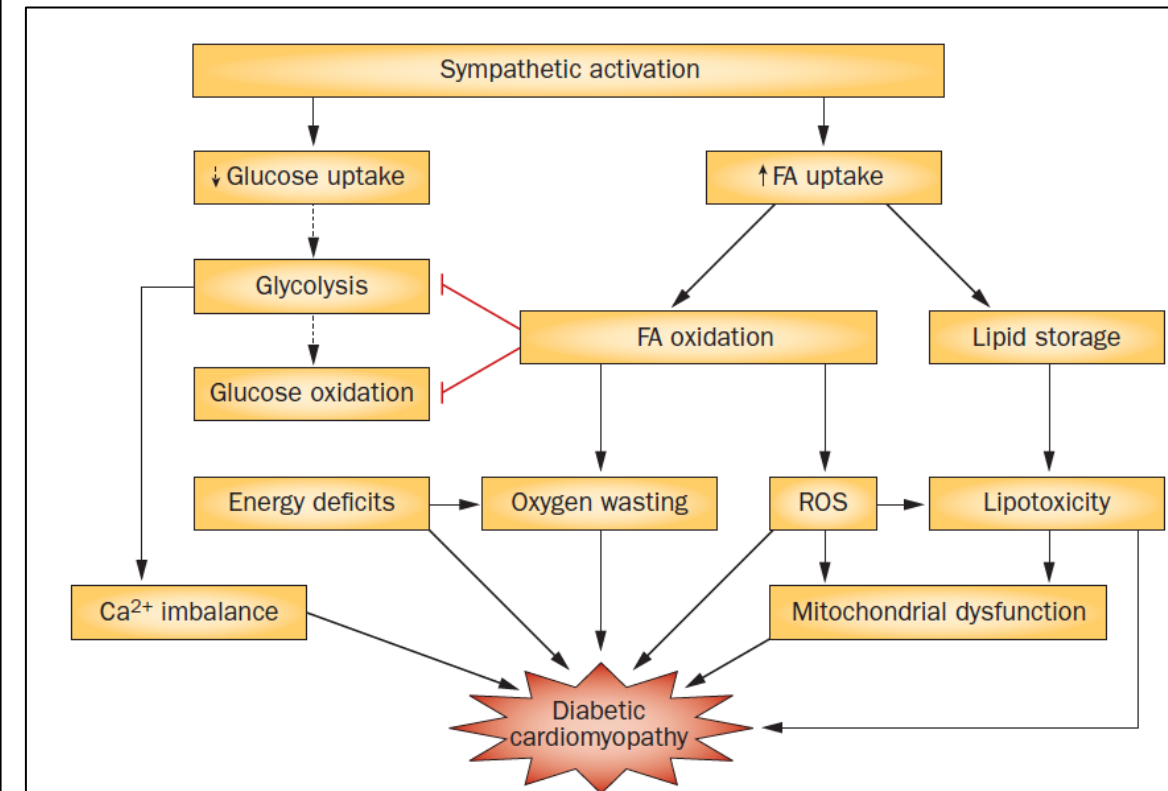
Normal heart rate
Normal heart rate variability
Normal cardiovascular function

Resting tachycardia
↓ Heart rate variability
Exercise intolerance
Fatal arrhythmias

Orthostatic hypotension
Silent myocardial ischemia
Supine hypertension

Η καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια οδηγεί σε μυοκαρδιακή βλάβη

- Συμπαθητική ενεργοποίηση => αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών => ΔΤΧή σηματοδότησης νορεπινεφρίνης => τοξικότητα κατεχολαμινών (αυξημένη παραγωγή ROS από μιτοχόνδρια/εξαρτώμενη από Ca^{2+} απόπτωση)
- Συμπαθητική δυσλειτουργία => επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη => ΔΤΧή χρησιμοποίησης γλυκόζης από καρδιακό ιστό/αυξημένη χρησιμοποίηση ελεύθερων λιπαρών οξέων από καρδιακό ιστό => αυξημένες ανάγκες O_2 και αυξημένη παραγωγή ROS από μιτοχόνδρια
- Χρήση ελεύθερων λιπαρών οξέων έναντι γλυκόζης=> προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος και ίνωση
- Οι μεταβολικές ΔΤΧές + συμπαθητική ενεργοποίηση => υπερτροφία και αναδιαμόρφωση ΑΡ κοιλίας



Symptoms		Signs/diagnostic tests	Differential workup
Resting tachycardia	Palpitations Could be asymptomatic	Clinical exam: resting heart rate >100 bpm	• Anemia • Hypothyroidism • Fever • CVD (atrial fibrillation, flutter, other) • Dehydration • Adrenal insufficiency • Medications • Sympathomimetic agents (asthma) • Over-the-counter cold agents containing ephedrine or pseudoephedrine • Dietary supplements (e.g., ephedra alkaloids) • Smoking, alcohol, caffeine • Recreational drugs (cocaine, amphetamines, methamphetamine, mephedrone)

Orthostatic hypotension	Light-headedness Weakness Faintness Visual impairment Syncope	Clinical exam: a reduction of >20 mmHg in the systolic blood pressure or >10 mmHg in diastolic blood pressure	• Adrenal insufficiency • Intravascular volume depletion • Blood loss/acute anemia • Dehydration • Pregnancy/postpartum • CVD • Arrhythmias • Heart failure • Myocarditis • Pericarditis • Valvular heart disease • Alcohol • Medication • Antiadrenergics • Antianginals • Antiarrhythmics • Anticholinergics • Diuretics • ACE inhibitors/angiotensin receptor blocker • Narcotics • Neuroleptics • Sedatives
-------------------------	---	---	---

Καρδιαγγειακή θνητότητα

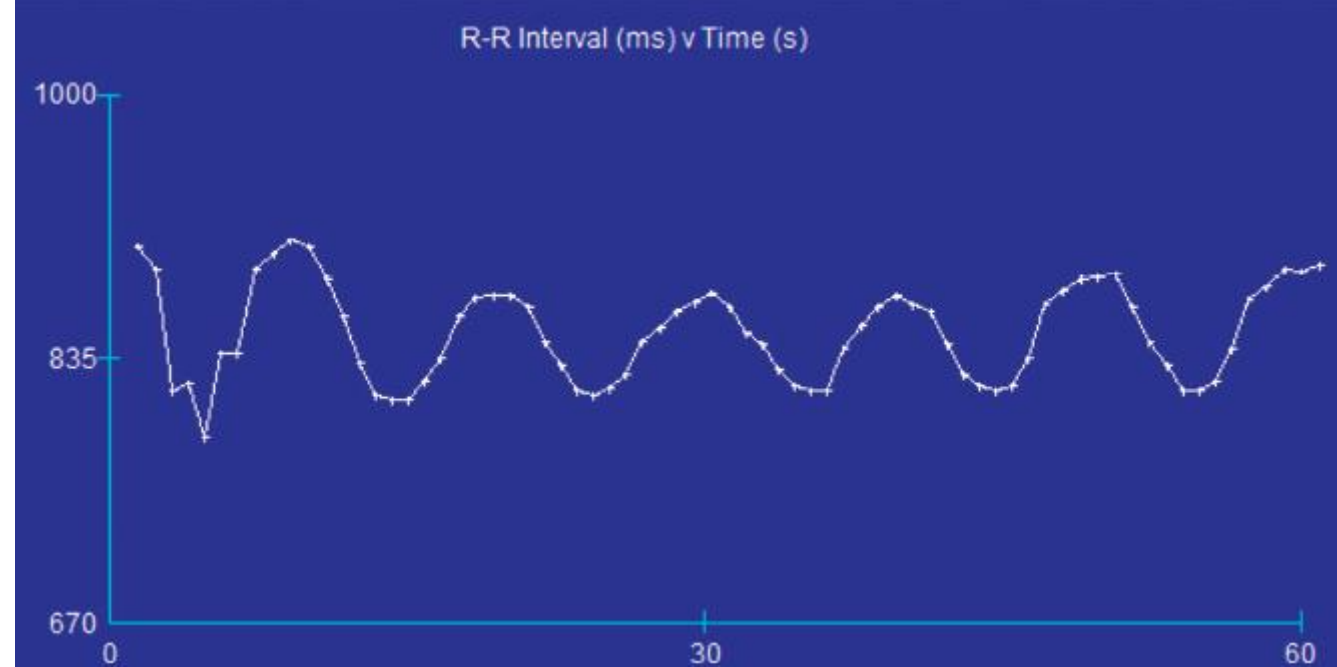
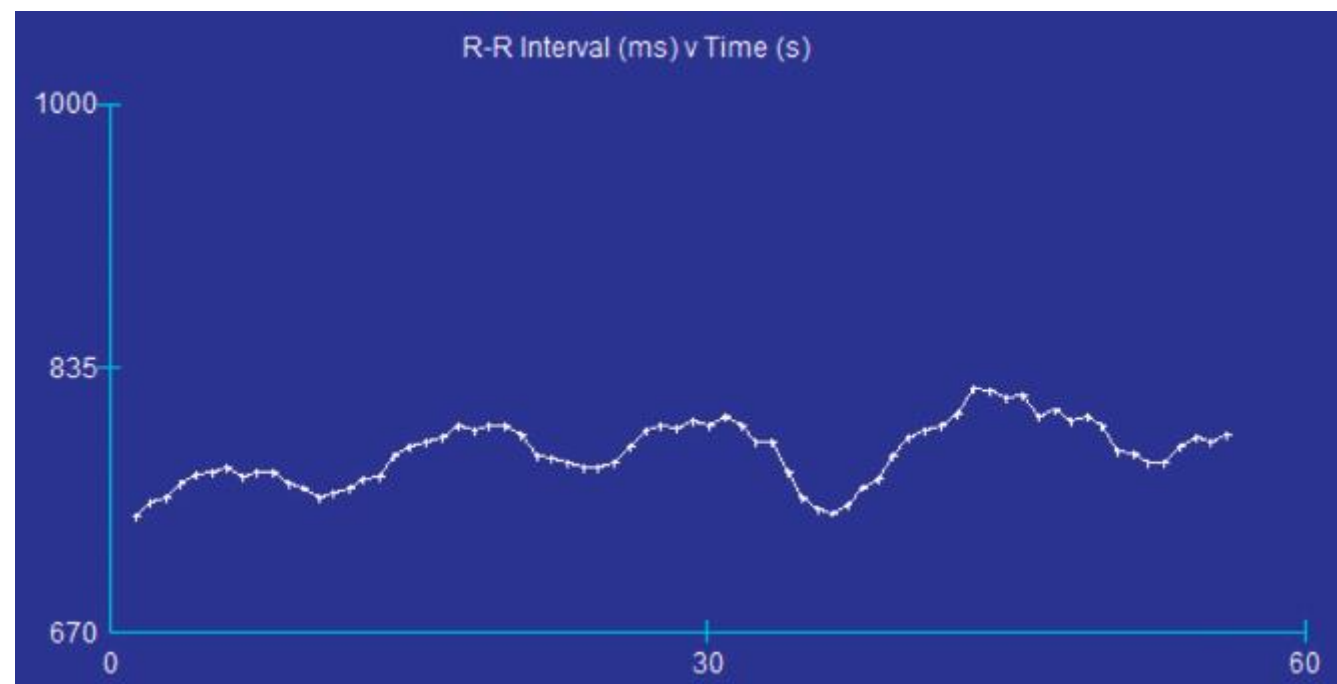
- Καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια σχετίζεται με 5ετή θνητότητα 16-50% (συχνός ο αιφνίδιος θάνατος)
- Ακόμα και σε υποκλινικά στάδια (ΔΤΧή μεταβλητότητας καρδιακού ρυθμού) => ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένης θνητότητας μετά από OEM
- Παρουσία καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας αυξημένος παράγοντας θνητότητας ανεξάρτητα της παρουσίας άλλων Κ/Δ παραγόντων
- Αίτια αιφνίδιου θανάτου
 - Ανισορροπία μεταξύ παρασυμπαθητικού/συμπαθητικού => ΔΤΧή σηματοδότησης νορεπινεφρίνης και καρδιακού μεταβολισμού => αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών
 - Παράταση διαστήματος QT
 - Ανάπτυξη καρδιομυοπάθειας
 - ΔΤΧή φυσιολογικής παρασυμπαθητικής νυχτερινής δραστηριότητας
 - Νυχτερινή υπέρταση => υπερτροφία ΑΡ κοιλίας

Καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια

- Κύριος παράγοντας ανάπτυξης η παρατεταμένη υπογλυκαιμία
 - Κακή ρύθμιση σακχάρου (HbA1c)
 - Διάρκεια διαβήτη
- Ασθενείς με ΣΔΙΙ έχουν και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ΔΣΛ, ΑΥ, παχυσαρκία) που σχετίζονται, επίσης με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια
- Έλεγχος σε όλους τους ασθενείς με μικροαγγειακές και νευροπαθητικές επιπλοκές
- Σε ανάδειξη σημείων/συμπτωμάτων αποκλεισμός άλλων αιτίων/φαρμάκων που μπορεί να δώσουν δυσλειτουργία του ΑΝΣ
- Ενεργητική αναζήτηση δυσλειτουργίας ΑΝΣ, καθώς τα συμπτώματα εμφανίζονται όψιμα
 - Παρασυμπαθητικό: απάντηση καρδιακού ρυθμού σε Valsava/έγερση σε όρθια θέση/βαθιά εισπνοή
 - Συμπαθητικό: απάντηση ΑΠ στην έγερση στην όρθια στάση/παρατεταμένη λαβή

Έλεγχος αυτόνομου Ν.Σ.

- Απάντηση καρδιακού ρυθμού στη βαθιά εισπνοή
 - Μέτρηση HRV στην ύπτια θέση ανάμεσα σε καρδιακό σφυγμό
 - 6 αναπνοές/λεπτό με ρυθμό (μετρονόμος) και ταυτόχρονη ΗΚΓ καταγραφή
 - Υπολογισμός λόγου εκπνοής/εισπνοής (αναλογία ανάμεσα σε 3 μέγιστα διαστήματα R-R και 3 ελάχιστα σε κάθε αναπνευστικό κύκλο)
 - Ο λόγος εκπνοής/εισπνοής σχετίζεται με την ηλικία και προοδευτικά φθίνει 1.17 στα 20–24 έτη σε 1.02 στα 70–75 έτη
 - Διαφορές στον καρδιακό ρυθμό κάτω από 10/min και λόγος εκπνοής/εισπνοής χαμηλότερος από τα όρια της ηλικίας => παθολογικά
- Απάντηση καρδιακού ρυθμού στη δοκιμασία Valsava
 - Εκπνοή (40 mmHg σε μανόμετρο) για 15'' και ταυτόχρονη ΗΚΓ καταγραφή
 - Φυσιολογικά άτομα: ταχυκαρδία κατά την εκπνοή και βραδυκαρδία με το πέρας της δοκιμασίας
 - Αναλογία ανάμεσα στο μεγαλύτερο και το βραχύτερο RR διάστημα ($>1,2$)
- Απάντηση καρδιακού ρυθμού κατά τη μετάβαση από την ύπτια στην όρθια στάση
 - Συνεχής ΗΚΓ καταγραφή και ο ασθενής μεταβαίνει από την ύπτια στην όρθια στάση
 - Υπολογίζεται το μέγιστο RR διάστημα ανάμεσα στην 25°-35° καρδιακό σφυγμό και το βραχύτερο ανάμεσα στον 10° και 20° σφυγμό μετά την αλλαγή στάσης
 - Παθολογικά τιμές $<1,03$ και λόγος $<30:15$
- Απάντηση ΑΠ στην ορθοστάτηση
 - Μέτρηση ΑΠ στην ύπτια θέση
 - Ασθενής μεταβαίνει στην όρθια στάση και μετά από 2' γίνεται νέα μέτρηση
 - Παθολογικά: πτώση ΣΑΠ >20 mm Hg ή της ΔΑΠ >10 mm Hg

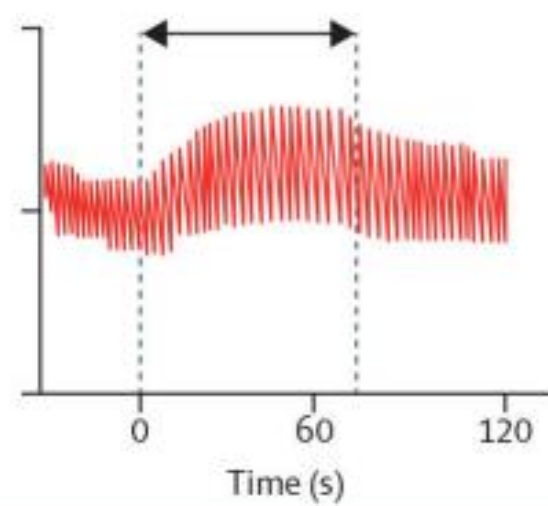
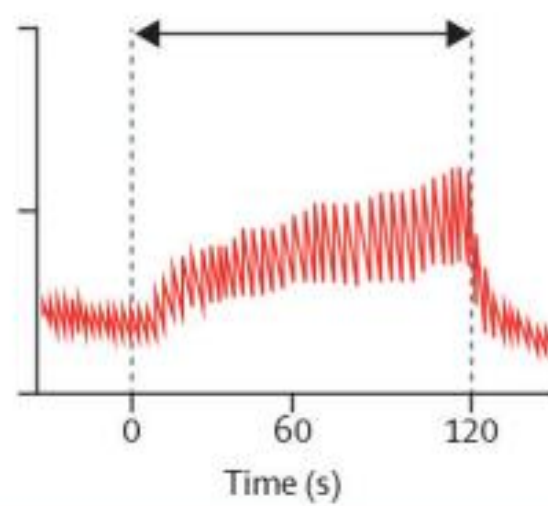
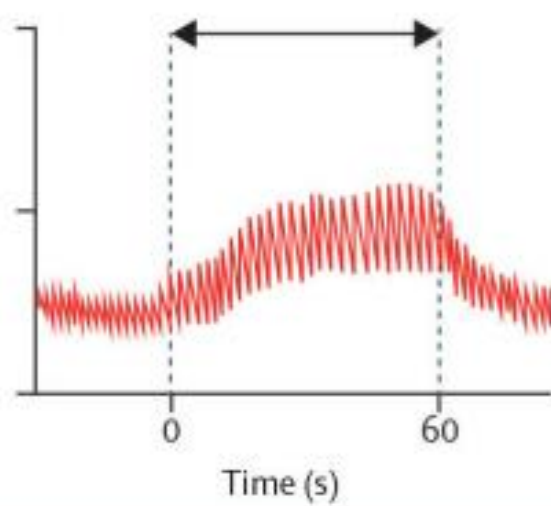
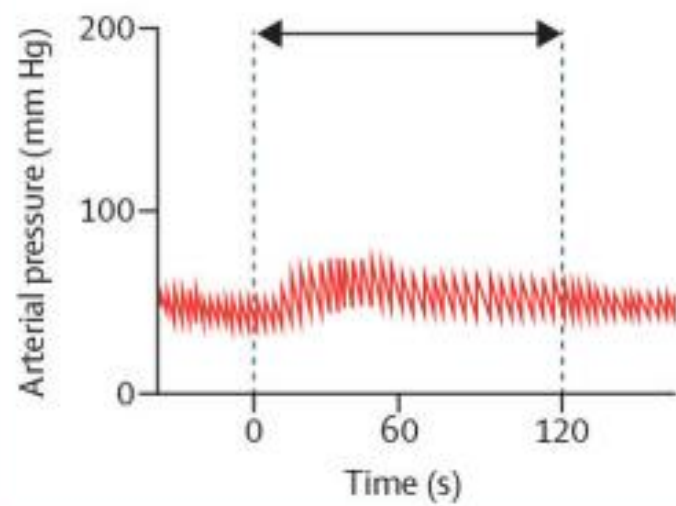


Καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια

- Πρόληψη
 - Καλός γλυκαιμικός έλεγχος
 - Αλλαγή τρόπου ζωής (άσκηση, δίαιτα)
 - Έλεγχος αγωγής για φάρμακα που επιδεινώνουν ΟΥ
- Η θεραπεία είναι κυρίως συμπτωματική
- Αντιμετώπιση ορθοστατικής υπότασης
 - Μη φαρμακευτικά μέτρα
 - Φαρμακευτικά μέτρα

Καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια- Μη φαρμακευτικά μέτρα για την ΟΥ

- Αύξηση ενδοαγγειακού όγκου
 - Αύξηση πρόσληψης υγρών (1,5-3l/d νερό)
 - Αύξηση πρόσληψης αλατιού (έως 6-10gr/d)
 - Κάλτσες συμπίεσης
- Συμπεριφορικά μέτρα
 - Αργή έγερση (ιδίως το πρωί)
 - Ανύψωση κεφαλής κρεβατιού 30-45° για αποφυγή ύπτιας υπέρτασης και νυκτερινής ουρησης
 - Αποφυγή εκλυτικών παραγόντων (Valsava, υπερβολική αύξηση θερμοκρασίας, αποφυγή γευμάτων πλούσιων σε Η/Σ)
 - Πρόγραμμα άσκησης
 - Ειδικοί χειρισμοί/στάσεις:



Καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια- Φαρμακευτικά μέτρα για την ΟΥ

Medication and mechanism of action	Dosing	Potential adverse effects
Fludrocortisone Synthetic mineralocorticoid, expands volume by increasing sodium and water reabsorption	0.1-0.2 mg/d administered as 1 or 2 doses; start with 0.05 mg/d	Hypokalemia, supine hypertension, peripheral edema, renal failure; use cautiously in patients with congestive failure
Midodrine Direct α_1 -adrenergic receptor agonist	2.5-10 mg 3 times a day administered every 3-4 hours during daytime hours	Severe supine hypertension, piloerection, urinary retention; do not use within 4 hours of bedtime; use cautiously in patients with congestive heart failure and chronic renal failure
Droxidopa Synthetic norepinephrine precursor	100-600 mg, 3 times a day, the last dose needs to be administered at least 3 hours before sleep	Headache, supine hypertension, nausea, fatigue; use cautiously in patients with congestive heart failure and chronic renal failure
Pyridostigmine Acetylcholinesterase inhibitor	Start with a 30-mg test dose; if well tolerated, increase to 60 mg, can be administered up to 3 times daily; rarely use more than 120 mg per dose	Wheezing, abdominal pain, diarrhea, hyperhidrosis

Νευροπάθεια του ΓΕΣ

- Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε σημείο του ΓΕΣ
 - ΔΤΧή κινητικότητας οισοφάγου
 - Γαστροπάρεση
 - Δυσκοιλιότητα
 - Διάρροια
 - Ακράτεια κοπράνων
- Άγνωστη η επίπτωση αλλά συχνότερη σε ΣΔΙ από ΙΙ
- Μπορεί να επηρεάσει τη ρύθμιση του σακχάρου...
- Συχνά κλινικά σιωπηλή και τα συμπτώματά της ομοιάζουν με αυτά του ΣΔ (SOS φάρμακα: οπιοειδή, GLP1 αγωνιστές)
- Αποκλεισμός άλλων αιτίων (γάστρο/κολονοσκόπηση)
- #: αποφυγή φαρμάκων που επιδεινώνουν την κινητικότητα του ΓΕΣ (οπιοειδή, αντιχολινεργικά, TCA, GLP1)
- # μετοκλοπραμίδη για γαστροπάρεση (SOS: παρκινσονισμός)

Ουρογεννητική νευροπάθεια

- Σεξουαλική δυσλειτουργία/δυσλειτουργία της κύστης
- Σεξουαλική δυσλειτουργία συχνότερη τόσο σε άνδρες με ΣΔ (x3), όσο και σε γυναίκες
- Συχνές λοιμώξεις κατ.ουροποιογεννητικού
 - Ακράτεια ούρων/δυσλειτουργία κύστης (νυκτουρία/έπείξη για ούρηση)
- Άνδρες
 - Στυτική δυσλειτουργία
 - Αποκλεισμός και έλεγχος άλλων αιτίων αγγειακές βλάβης (ΑΥ, ΔΣΛ, κάπνισμα, παχυσαρκία)/φάρμακα
 - Σχετίζεται με άλλες επιπλοκές ΣΔ (ιδίως καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια)
 - Αποκλεισμός υπογοναδισμού
 - Καλός γλυκαιμικός έλεγχος και αντιμετώπιση Κ/Δ παραγόντων κινδύνου βελτιώνουν το σύμπτωμα
 - # Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 κ.α.
- Γυναίκες σεξουαλική δυσλειτουργία
 - Συχνότερη σε διαβητικές γυναίκες
 - Μειωμένη σεξουαλική επιθυμία/μειωμένη σεξουαλική διέγερση/άλγος κατά τη συνουσία

ΔΤΧές του ιδρώτα

- Ξηροδερμία/ανιδρωσία/δυσανεξία στη ζέστη
- Γευστική εφίδρωση
 - Υπερβολικός ιδρώτας στην περιοχή του λαιμού και της κεφαλής
 - Πυροδοτείται από την κατανάλωση φαγητού ή/και από την οσμή
 - Σχετίζεται εκτός από τις ΔΤΧές του ΑΝΣ και με την διαβητική νεφροπάθεια

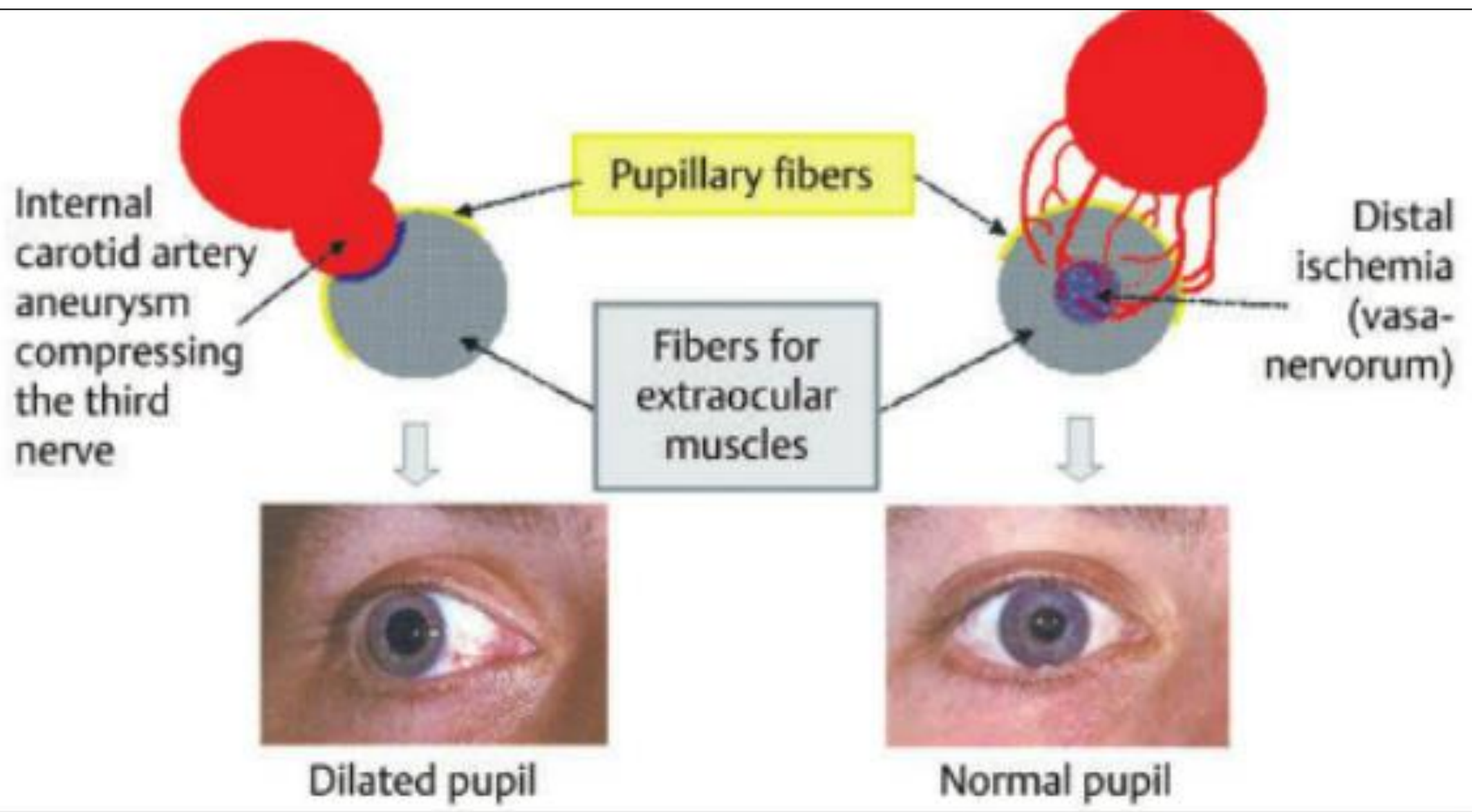
Διαβητική μονονευροπάθεια

- Κρανιακές μονονευροπάθειες (1% των διαβητικών/×10 σε σχέση με γενικό πληθυσμό)
 - III (κοινό κινητικό, χωρίς προσβολή της κόρης δ.δ. από πιεστική βλάβη του νεύρου)
 - VII (φείδεται συνήθως της αίσθησης της γεύσης) >IV, VI,
- Περιφερικές μονονευροπάθειες
 - Μέσο, ωλένιο, κερκιδικό, κοινό περονιαίο νεύρο, σπάνια **φρενικό (SOS)**
- Οξείες, επώδυνες, συνήθως αυτοπεριοριζόμενες σε διάστημα 2-3 μηνών
- Πιθανώς μικροαγγειακή βλάβη των νεύρων
- Σε περιόδους «μετάβασης» της νόσου
 - Μετά από επεισόδιο υπερ/υπογλυκαιμίας
 - Έναρξη ή αλλαγή δοσολογίας ινσουλινοθεραπείας
 - Μεγάλη απώλεια Σ.Β.
 - Μπορεί συρρέουσες
 - Πολλαπλή μονονευροπάθεια
 - Δ.δ αγγειίτιδα
- Συχνές και οι πιεστικές νευροπάθειες (1/3 των διαβητικών)
 - Η υπεργλυκαμία αυξάνει την ωσμωτικότητα και το οξειδωτικό stress με αποτέλεσμα δομικές και λειτουργικές αλλαγές στα νεύρα που τα καθιστούν ευάλωτα στην πίεση



EyeRounds.org



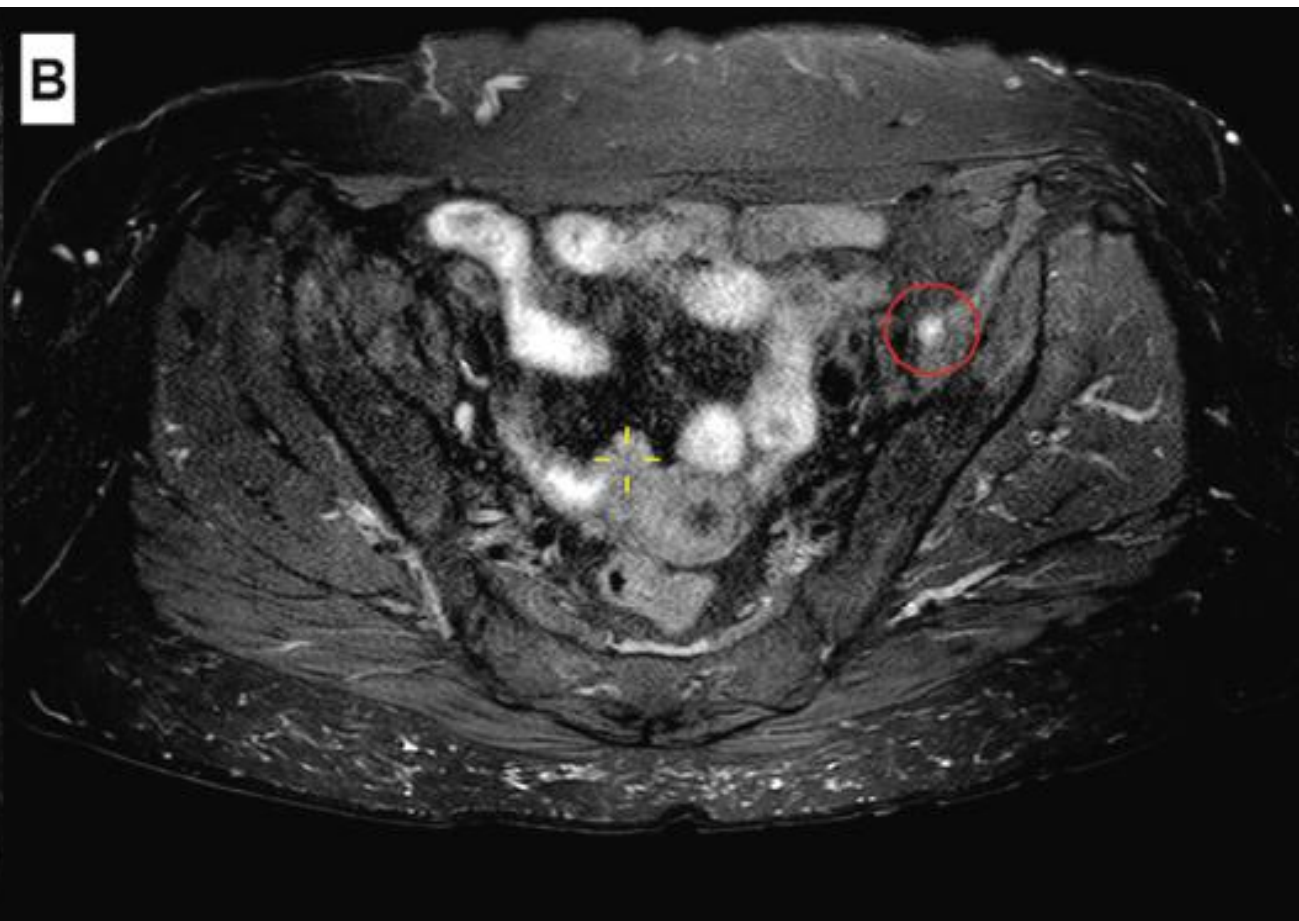
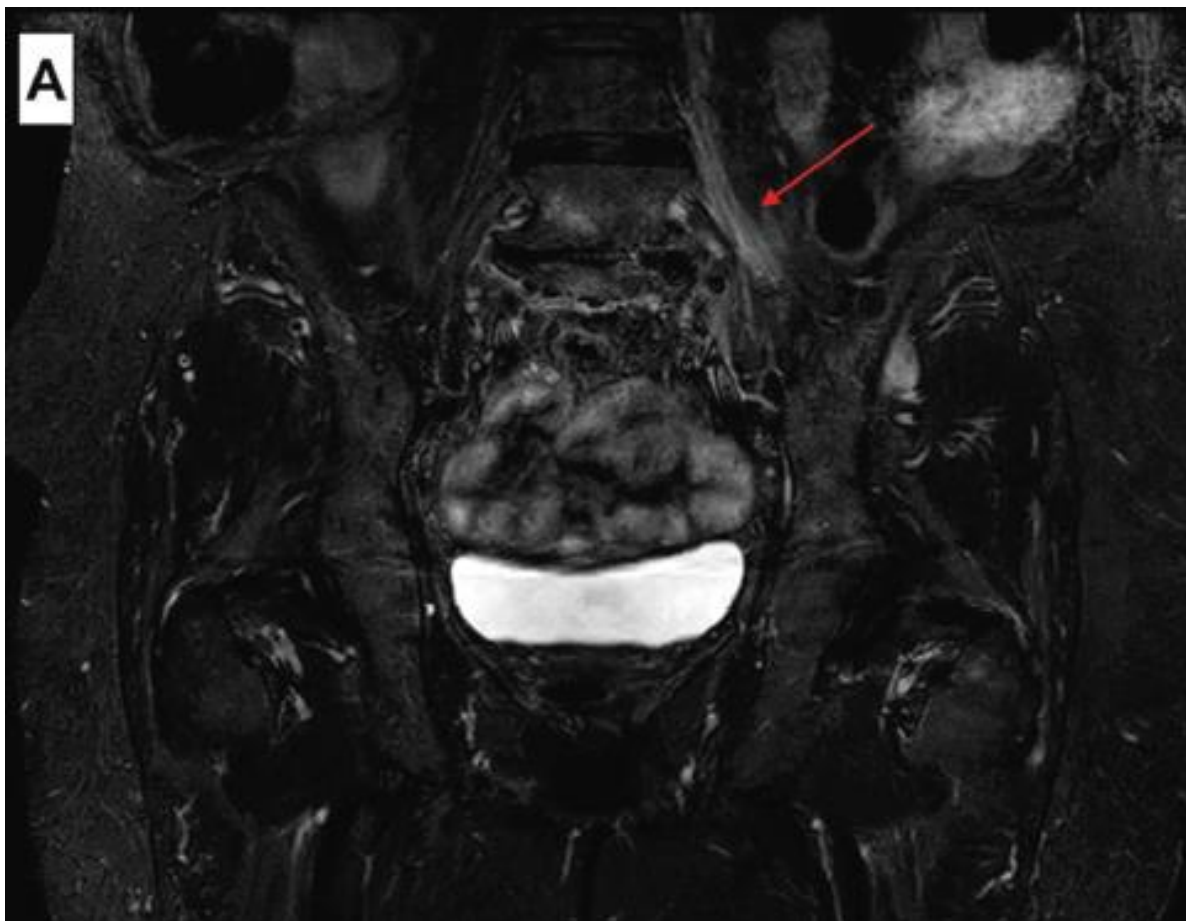


Διαβητική ριζοπλεξοπάθεια: διαβητική αμυατροφία

- Οσφυϊερή ριζοπλεξοπάθεια (διαβητική αμυατροφία, σύνδρομο Bruns-Garland)
 - Σπάνια νόσος
 - Ασθενείς με ΣΔ τύπου II
 - Σχετικά καλή ρύθμιση του σακχάρου (μέση τιμή Hba1c=7.5%)
 - Συχνά προηγείται σημαντική απώλεια Σ.Β. (>4.5 kg)
 - Άλλοι παράγοντες κινδύνου
 - Ιστορικό ΑΕΕ, αυξημένο BMI, συνυπάρχουσες αυτοάνοσες νόσοι (θυρεοειδίτιδα, ΙΦΕΝ, ψωρίαση...)
- Οξύς, σοβαρός πόνος σε γλουτό ή μηρό (καυσαλγία/σφίξιμο/αλλοδυνία)
- Συχνά μπορούν να προσδιορίσουν την ακριβή ημέρα έναρξης των συμπτωμάτων
- Ακολουθεί μυϊκή αδυναμία (αρχικά εστιακή και εν συνεχεία διάχυτη στο μέλος) που εξελίσσεται σε βάθος μηνών
- Προοδευτικά υποχωρεί ο πόνος και μένει αδυναμία και ατροφία
- Απόντα/μειωμένα τενόντια αντανakλαστικά στα κάτω άκρα
- Όχι εμφανής αισθητική απώλεια στη Ν/Λ εξέταση (SOS πολυνευροπάθεια)
- Η αποκατάσταση είναι βραδεία (έως και 2 έτη) και συχνά παραμένει Ν/Λ έλλειμμα

Διαβητική ριζοπλεξοπάθεια: διαβητική αμυατροφία

- Πιθανώς μικροαγγειακή βλάβη
 - Βιοψία νεύρου: εστιακή ή πολυεστιακή απώλεια νευρικών νών, περιαγγειακή διήθηση από μονοκύτταρα, νεοαγγείωση του επινεύριου, τμηματική απομυελίνωση και αξονική εκφύλιση
- ΟΝΠ: αυξημένο λεύκωμα => συμμετοχή ρίζας
- ΗΦΕ (ασύμμετρη προσβολή)
- Μαγνητική νευρογραφία
- Συμπτωματική/υποστηρικτική αγωγή (?IV στεροειδή/IVIIG?)



Διαβητική ριζοπλεξοπάθεια

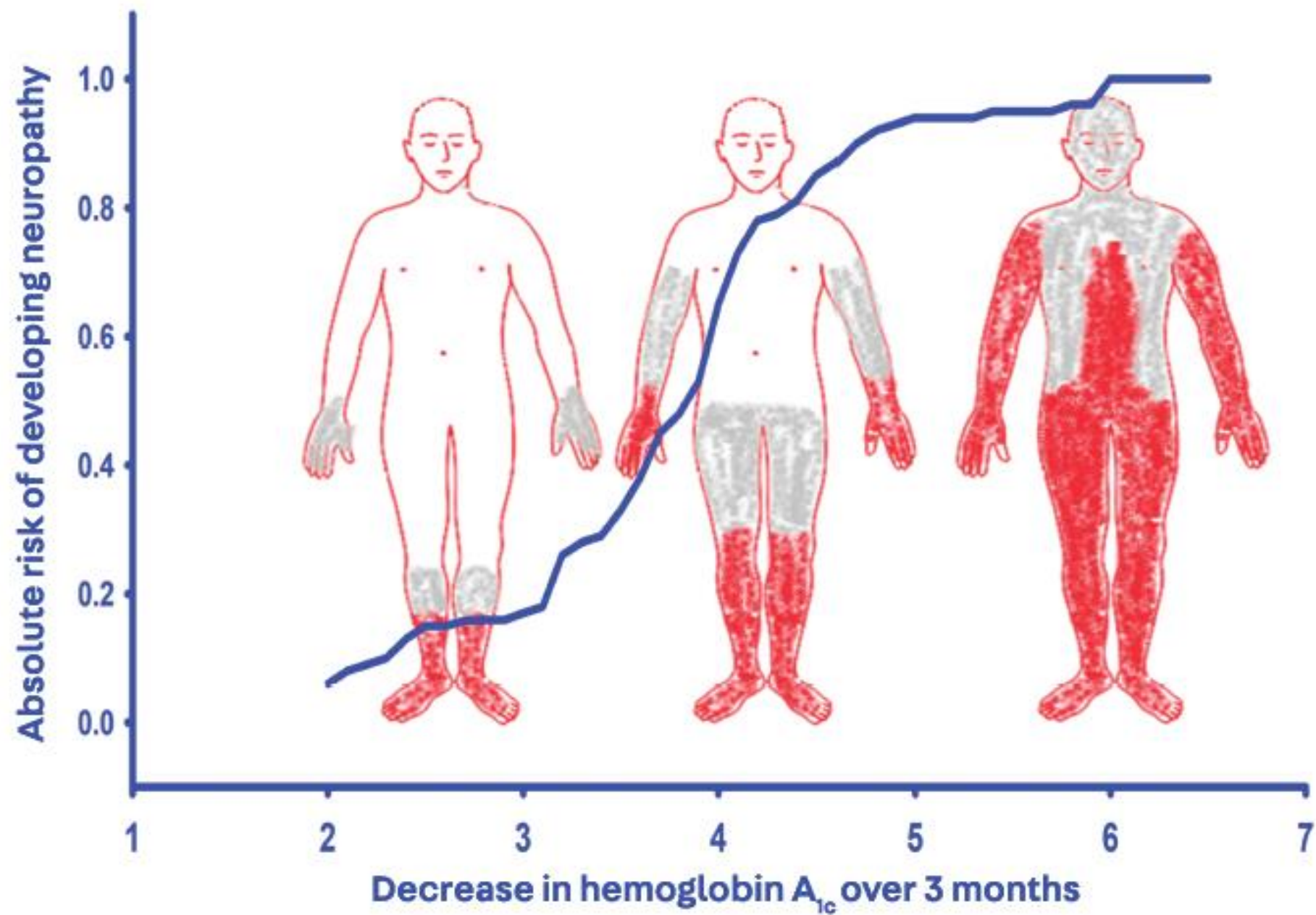
- Θωρακική ριζονευροπάθεια
 - Προσβάλλονται αισθητικές/κινητικές/αυτόνομες νευρικές ίνες
 - Σπάνιο αίτιο χρόνιου κοιλιακού άλγους σε διαβητικούς
 - Κυρίως ΣΔΙΙ ανεξάρτητα του γλυκαιμικού ελέγχου και της παρουσίας άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών
 - Εμφάνιση άλγους ζωνιαίας κατανομής στο ανώτερο ή κατώτερο κοιλιακό τοίχωμα που συνοδεύεται από περιοχική υπαισθησία και ανιδρωσία
 - Μπορεί εστιακή αδυναμία με πρόπτωση του κοιλιακού τοιχώματος (δ.δ όγκος, κήλη)
 - Δ.δ μεθερπητική νευραλγία, ενδοκοιλιακοί/νωτιαίοι όγκοι
 - ΗΦΕ: απονεύρωση παρασπονδυλικών μυών
- Διαβητική αυχενική ριζοπλεξοπάθεια
 - Άλγος και εν συνεχεία αδυναμία που μπορεί να προσβάλλει ολόκληρο το βραχιόνιο πλέγμα
 - Συνήθως ετερόπλευρη (σπάνια άμφω)
 - Προσβάλλονται αισθητικές/κινητικές/αυτόνομες ίνες
- Ανοσοεπαγόμενη ισχαιμική βλάβη (?IV στεροειδή/IVIIG?)

Διαβητική νευροπαθητική καχεξία

- Σπάνια συμμετρική επώδυνη πολυνευροπάθεια που προσβάλλει τα κάτω άκρα (πρόσθια επιφάνεια των μηρών) και κατώτερο τμήμα κορμού
- Σχετίζεται με μεγάλη απώλεια Σ.Β.
 - >10% Σ.Β.
- Μπορεί να συνοδεύεται από αδυναμία και μυϊκή ατροφία και ΔΤΧές ΑΝΣ
- Μεσήλικες άνδρες με ΣΔ ΙΙ σε από του στόματος αντιδιαβητικά
 - Σπάνια γυναίκες, ΣΔΙ και παιδιά
- Ανεξάρτητη διάρκειας ΣΔ ή επιπέδου γλυκαιμικού ελέγχου
- Πιθανώς λόγω αυξημένου πρωτεϊνικού καταβολισμού/δυσ απορρόφησης λόγω γαστροπάρεσης
- ΗΦΕ
 - Αξονική πολυνευροπάθεια αισθητικοκινητική
- Βιοψία δέρματος: προσβολή των λεπτών ινών
- Συμπτωματική αντιμετώπιση
- SOS: για την απώλεια ΣΒ....
- Αυτόματη ανάρρωση σε 1-2 έτη μαζί με αύξηση Σ.Β.

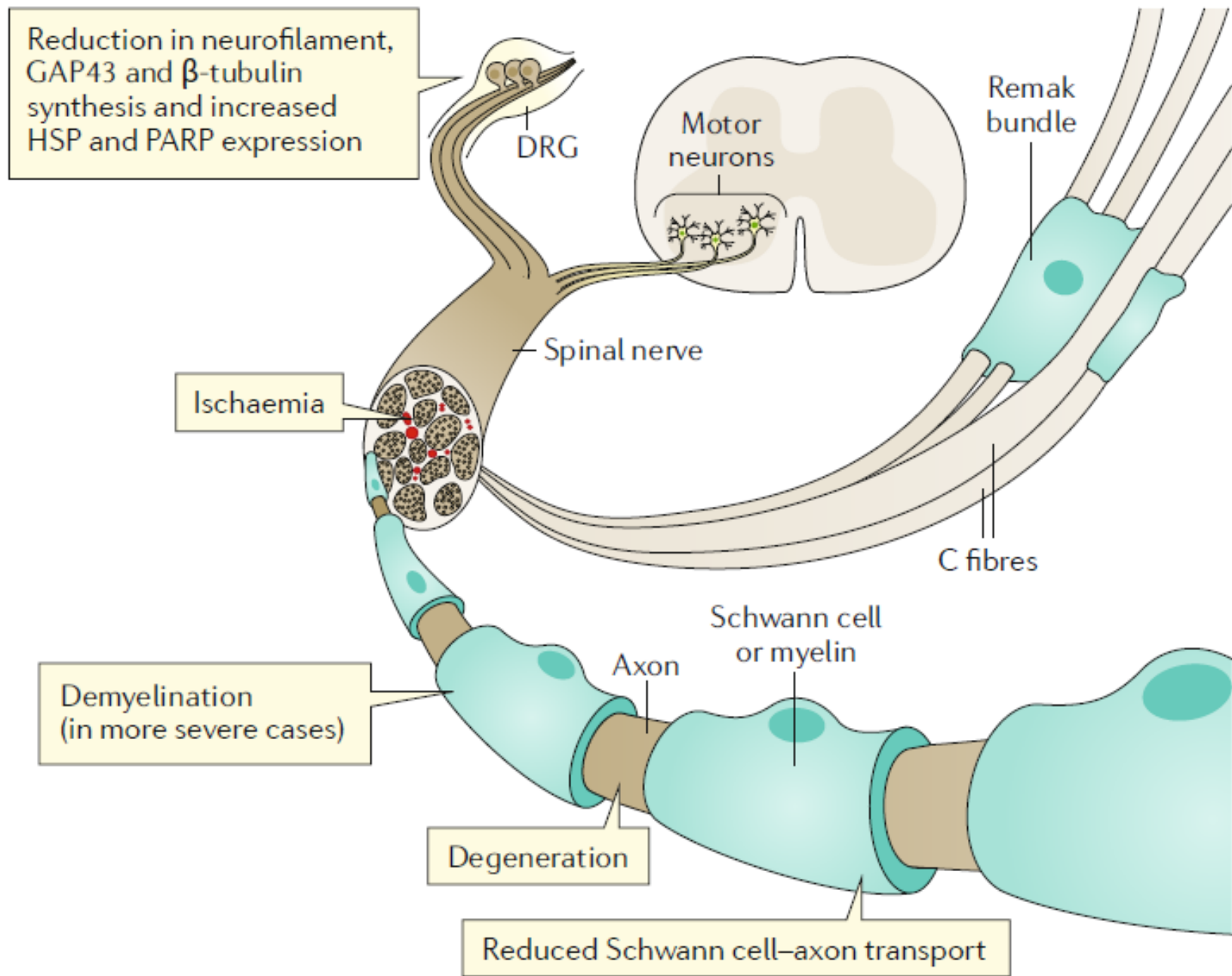
Πολυνευροπάθεια επαγόμενη από τη θεραπεία (νευρίτιδα της ινσουλίνης)

- Εμφανίζεται αιφνίδια σε ασθενή με χρόνια υπογλυκαιμία στον οποίο διορθώνεται γρήγορα το επίπεδο σακχάρου
- Συνήθως
 - ΣΔΙ με χρόνια υπογλυκαιμία
 - Νεοδιαγνωσθέντες ΣΔΙΙ με άγνωστη προηγούμενη περίοδο υπογλυκαιμίας
 - Σχετίζεται με ταχεία & επιθετική μείωση της HbA1c
- 2-6 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής
 - Οξείας έναρξης νευροπαθητικό άλγος σε μηκοεξαρτώμενη κατανομή & συμπτώματα συμμετοχής του ΑΝΣ
 - Προσβολή των λεπτών ινών και των ινών του ΑΝΣ
 - Συχνά συνυπάρχει ταυτόχρονα νεφρική & οφθαλμική (αμφιβληστροειδοπάθεια) προσβολή
- Η σχετική υπογλυκαιμία οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια
- Αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγεί σε αξονική βλάβη
- Σοβαρότητα σχετίζεται με βαθμό μείωσης HbA1c



Παθοφυσιολογία

- Διαβητική νευροπάθεια => νευροεκφυλιστική νόσος του ΠΝΣ
 - Προσβάλλει αισθητικά νεύρα, νεύρα ΑΝΣ>>κινητικά νεύρα
- “Dying back” διαδικασία των τελικών νευραξόνων με σχετική διατήρηση του κυτταρικού σώματος
 - Μηκοεξαρτώμενη προσβολή => έλλειμμα κατανομής «γαντιού-κάλτσας»
- Ο ΣΔ προσβάλλει ολόκληρο το περιφερικό νεύρο
 - Κυτταρικό σώμα
 - Άξονα
 - Κύτταρα του Schwann



Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας και της υπερλιπιδαιμίας

- Η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα παράγουν NADH (γλυκόλυση & κύκλος τρικαρβοξυλικού οξέος) και FADH₂ (β-οξειδωση)
- Τα λιπαρά οξέα υφίστανται β-οξειδωση και σε κάθε κύκλο παράγεται ακέτυλοCoA και τελικά NADH & FADH₂
 - Σε αυξημένη «προσφορά» υποστρώματος το σύστημα υφίσταται κορεσμό και τελικά παράγονται ακυλκαρνιτίνες που είναι τοξικές το κυτταρικό σώμα και τα κύτταρα του Schwann (παραγωγή ελευθέρων ριζών, ενεργοποίηση μακροφάγων)
- Τα NADH & FADH₂ εισέρχονται στα μιτοχόνδρια για παραγωγή ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης
 - Στη διαδικασία παράγονται και μικρές ποσότητες ελευθέρων ριζών που αδρανοποιούνται από εγγενή κυτταρικά αντιοξειδωτικά (SOD, γλουταθειόνη, καταλάση)
 - Σε αυξημένη προσφορά υποστρώματος η οξειδωτική φωσφορυλίωση δυσλειτουργεί με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή ATP και αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών => μεταβολική και οξειδωτική βλάβη κυτταρικού σώματος και κυττάρου Schwann/μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας και της υπερλιπιδαιμίας

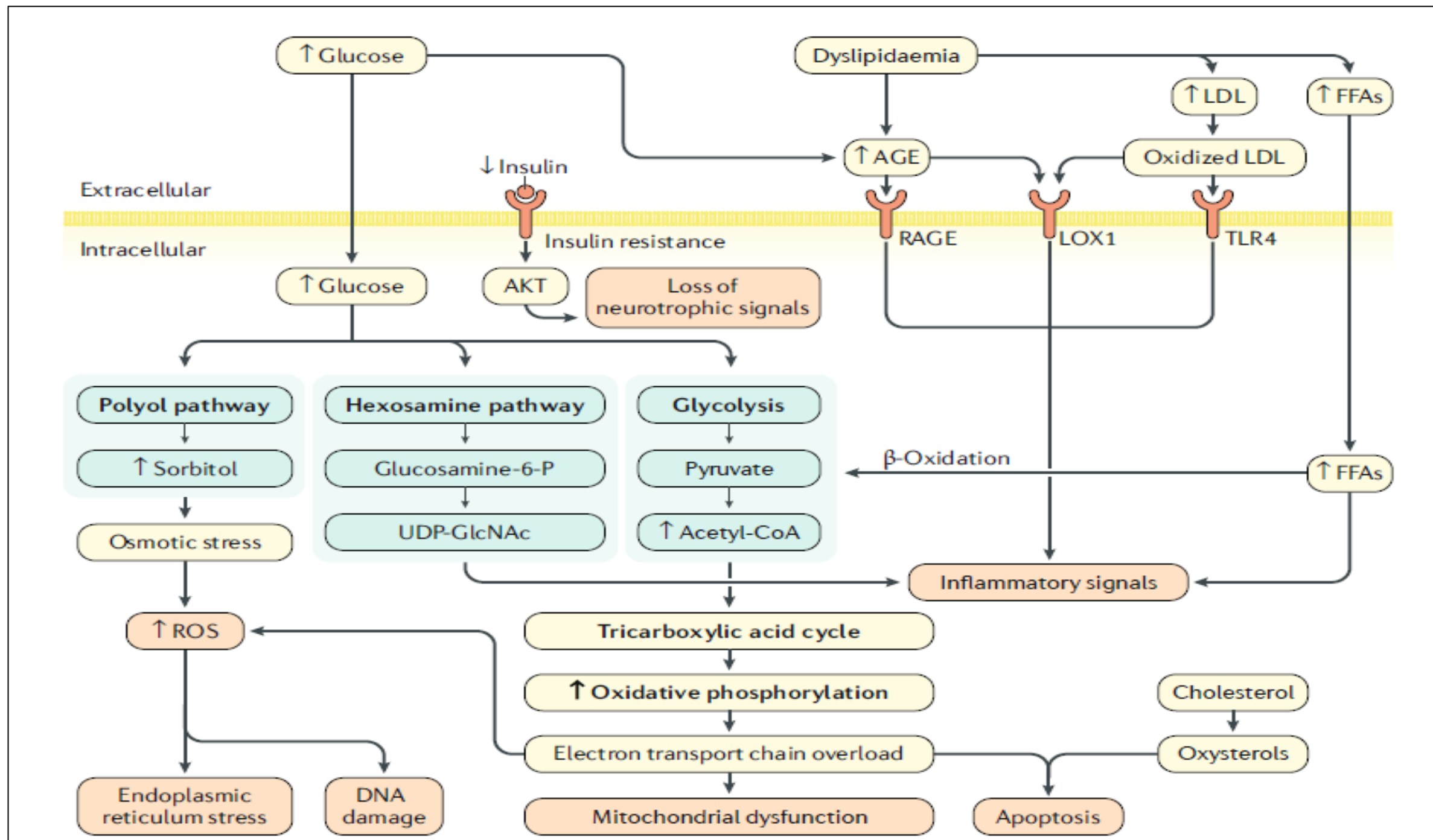
- Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης
 - Μεταβολισμός μέσω οδού πολυόλης και εξοζαμίνης => αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών/φλεγμονή => μιτοχονδριακή δυσλειτουργία
 - Γλυκοζυλίωση δομικών πρωτεϊνών => επηρεάζεται έκφραση γονιδίων καθώς και η ενδοκυττάρια σηματοδότηση => απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών
- Άλλα λιπίδια
 - Χοληστερόλη οξειδώνεται σε οξυχοληστερόλη στους νευρώνες και επάγει την ιστική βλάβη
 - Λιποπρωτεΐνες πλάσματος (ιδίως η LDL)
 - Οξειδώνονται από ελεύθερες ρίζες (ROS)
 - Συνδέονται με υποδοχείς: LOX1/RAGE & TLR4
 - Ενεργοποίηση κασπάσης-3 και αποδόμηση πυρηνικού DNA
 - Φαύλος κύκλος νέας φλεγμονής και συσσώρευσης ROS και τελικά εξέλιξη της νευρικής βλάβης

Ο ρόλος της μικροαγγειακής βλάβης

- ΔΤΧή της μικροκυκλοφορίας των περιφερικών νεύρων
- Αύξηση πυκνότητας ενδονεύριων τριχοειδών
 - Πιθανώς «απάντηση» στην ισχαιμία που προκαλεί ο ΣΔ
 - Πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων (σχετίζεται με τη νευρική βλάβη)
- Σε πειραματόζωα μειωμένη ικανότητα αγγειοδιαστολής των επινεύριων αρτηριολίων
- Ο ΣΔ μειώνει τα επίπεδα παραγόντων που επάγουν την αγγειογένεση
 - VEGF/NGF...

ΔΤΧή της «σηματοδότησης» της ινσουλίνης

- Ινσουλίνη & NGF προσομοιάζουν δομικά
 - Άμεση δράση ινσουλίνης σε νευρικά κύτταρα
 - Αυξητικός παράγοντας για αισθητικούς νευρώνες
 - Αισθητικοί νευρώνες (κυτταρικά σώματα & άξονες) έχουν υποδοχείς ινσουλίνης
 - Χορήγηση ινσουλίνης σε πειραματικά μοντέλα διαβητικής νευροπάθειας αναστρέφει τη νευρική βλάβη
- Διόρθωση υπεργλυκαιμίας με ινσουλίνη σε ΣΔΙΙ έχει μικρή επίδραση στη νευροπάθεια
 - Μάλλον σημαντικότερος ο ρόλος του μεταβολικού συνδρόμου
 - Σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΔΙ όπου έχει ευεργετική επίδραση
 - Πιθανώς στους νευρώνες των ασθενών με ΣΔΙΙ αναπτύσσεται ινσουλινοαντίσταση



Διαβητική πολυνευροπάθεια και νευροπαθητικός πόνος

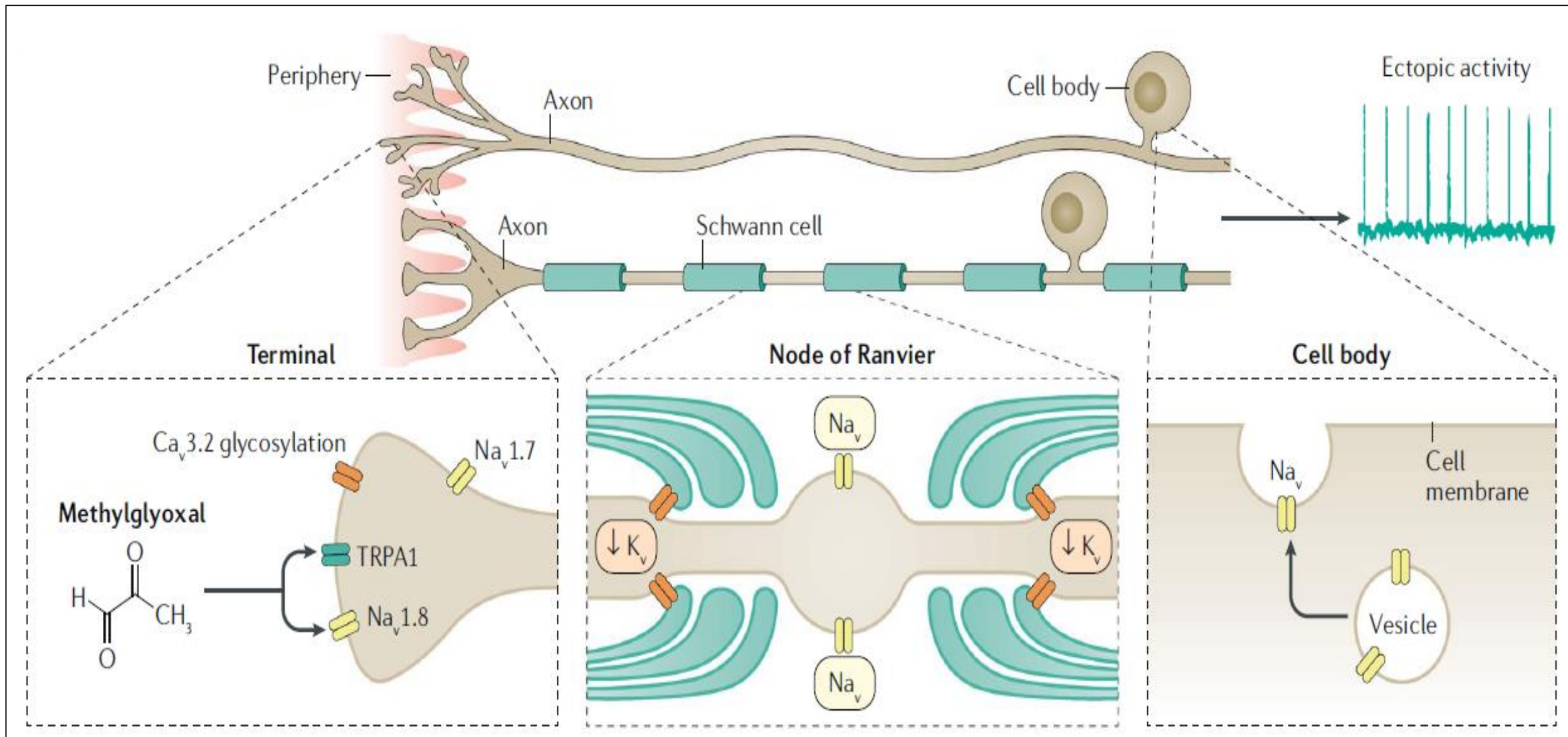
- 30–50% των ασθενών με διαβητική νευροπάθεια αναπτύσσουν νευροπαθητικό πόνο
 - Αυτόματος (ανεξάρτητα ερεθίσματος) καυστικός πόνος στα κάτω (συνήθως) άκρα
 - Θετικά συμπτώματα: αλλοδυνία, παραισθησίες
 - Υπαισθησία
- Άγνωστο γιατί κάποιοι αναπτύσσουν νευροπαθητικό άλγος και κάποιοι όχι
- Αλληλεπίδραση:
 - Γενετικοί παράγοντες
 - Σωματοαισθητικό σύστημα
 - Ψυχολογικοί παράγοντες
 - Επίδραση στρεσογόνων παραγόντων (μεταβολική ΔΤΧή, βαρύτητα πολυνευροπάθεια)
- Παράγοντες κινδύνου
 - Θήλυ
 - Βαρύτητα πολυνευροπάθειας
 - Γλυκαιμικός έλεγχος
 - Κακή νεφρική λειτουργία
 - Υψηλό BMI

Νευροπαθητικός πόνος: υπερδιεγερσιμότητα περιφερικών αισθητικών νευρώνων

- Προσβεβλημένοι αισθητικοί νευρώνες
 - Αναπτύσσουν υπερδιεγερσιμότητα
 - Δημιουργία δυναμικού ενέργειας χωρίς αισθητικό ερέθισμα => διαταραγμένη λειτουργία ερεθίσματος-απάντησης
 - Το δυναμικό ενέργειας απαραίτητο για την ανάπτυξη νευροπαθητικού άλγους (# νευρικό block)
- Έκφραση-μετακίνηση-φωσφορυλίωση διαύλων ιόντων σε αισθητικούς νευρώνες απαραίτητη για υπερδιεγερσιμότητα
- Αλγοϋποδοχείς εκφράζουν εξειδικευμένους τασεοεξαρτώμενους διαύλους νατρίου με πολλαπλές α-υπομονάδες
 - Nav1.7 & Nav1.9 σημαντικοί για τον ουδό του άλγους => «ορίζουν» τη διεγερσιμότητα και ενισχύουν το αισθητικό ερέθισμα
 - Nav1.8 σημαντικός για τη γένεση του δυναμικού ενέργειας σε αλγοϋποδοχείς
- Δίαυλοι που ενεργοποιούνται από υπερπολωμένα κυκλικά νουκλεοτίδια ρυθμίζουν τη νευρική διεγερσιμότητα
- Δίαυλοι καλίου λειτουργούν ως «φρένα» για τη νευρική διεγερσιμότητα

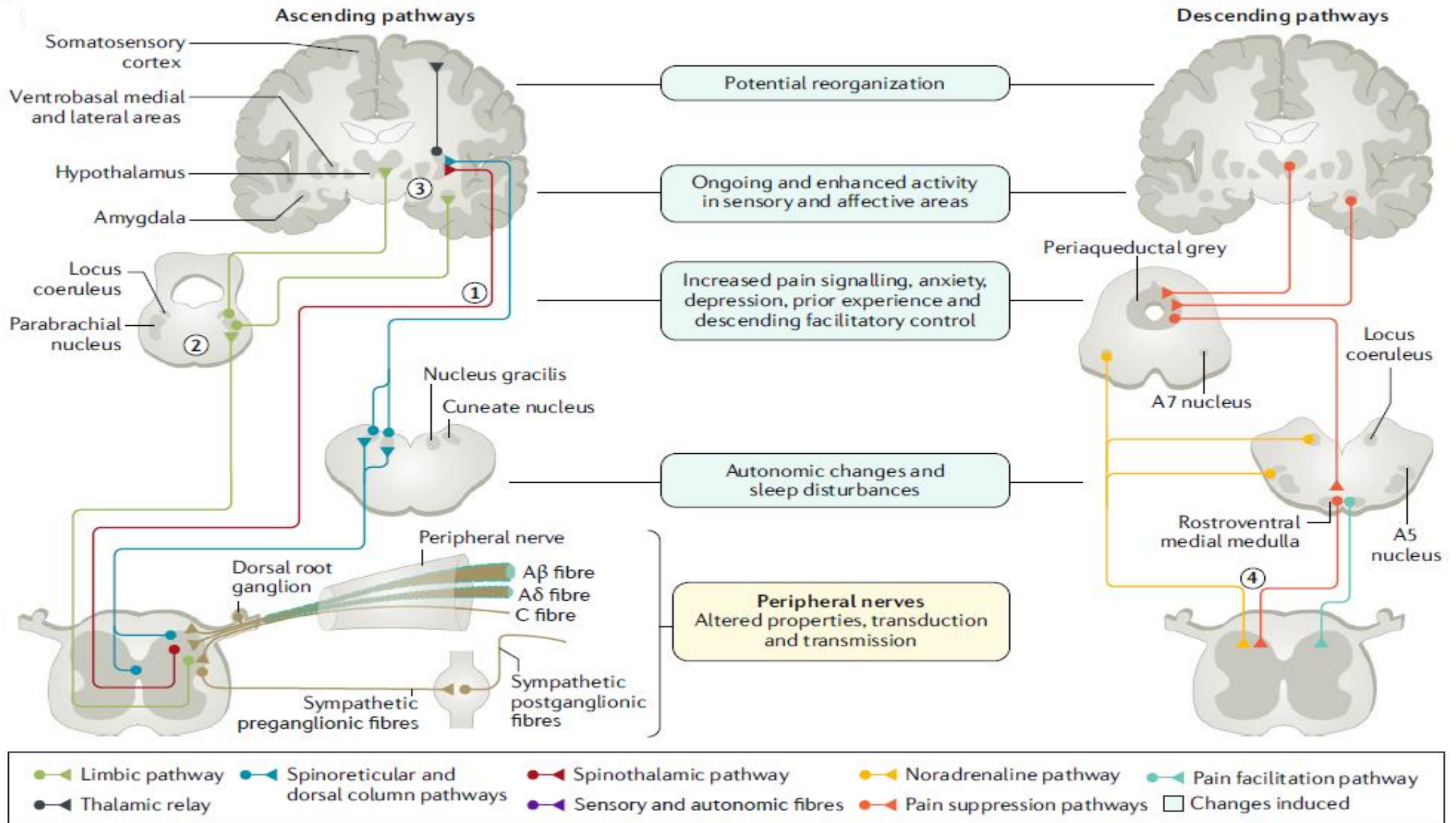
Νευροπαθητικός πόνος: υπερδιεγερσιμότητα περιφερικών αισθητικών νευρώνων

- Στην επώδυνη διαβητική πολυνευροπάθεια παρατηρείται αυξημένη έκφραση Nav1.8 σε αισθητικούς νευρώνες
 - Αυξημένη μετάδοση ώσεων προς το ΚΝΣ
- Στο ΣΔ παρατηρείται αύξηση αντιδραστικών μεταβολιτών (π.χ. μεθυλγλουoxάλη: ανηγμένο παράγωγο πυροσταφυλικού οξέως)
 - Τροποποιεί κυτταρικές πρωτεΐνες, καθώς και τη λειτουργία τους
 - Τροποποιεί μετα-μεταφραστικά τον Nav1.8 => gain of function => υπερδιεγερσιμότητα αισθητικών νευρώνων
 - Τροποποιεί τον μη εκλεκτικό κατιονικό δίαυλο TRPA1 => νευρική υπερδιεγερσιμότητα
- Μείωση διαύλων καλίου που ρυθμίζουν διεγερσιμότητα νευρώνων στην περιοχή των κόμβων του Ranvier => απώλεια ρύθμισης υπερδιεγερσιμότητας
- Gain-of-function πολυμορφισμοί στο γονίδιο *SCN9A* (Nav1.7) => συχνότεροι σε ασθενείς με επώδυνη νευροπάθεια
- Αυξημένη γλυκοζυλίωση T-τύπου διαύλων ασβεστίου => αυξημένη διεγερσιμότητα νευρώνων



Νευροπαθητικός πόνος: δυσλειτουργία του ΚΝΣ

- Αυξημένο αισθητικό ερέθισμα από τους υπερδιεγέρσιμους περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες
 - Αυξάνει τη συναπτική μεταβίβαση στο νωτιαίο μυελό μεγεθύνοντας το αλγογόνο ερέθισμα => κεντρική ευαισθητοποίηση
 - Χωρική και χρονική άθροιση αλγογόνου ερεθίσματος στο οπίσθιο κέρα => ενισχυμένη απόκριση για το ίδιο ερέθισμα
- Μικρογλοιακά κύτταρα => μετατόπιση προς ένα προ-φλεγμονώδη φαινότυπο στη διαβητική νευροπάθεια
 - Εκκρίνουν BDNF που μεγεθύνει την απάντηση στο αλγογόνο ερέθισμα στο N.M
- Πιθανή η ενεργοποίηση των αστροκυττάρων
- Αύξηση της διευκόλυνσης της μετάδοσης του αλγογόνου ερεθίσματος κοιλιοπλάγια φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού
- Μειωμένη συνδεσιμότητα ανάμεσα σε θάλαμο και φλοιό & μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας του θαλάμου
 - Απευεσθητοποίηση λόγω ΔΤΧής της σωματοαισθητικής οδού
 - ΔΤΧή της επεξεργασίας του αλγογόνου ερεθίσματος



Βιβλιογραφία

- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jun 13;5(1):42
- Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2012 Feb 28;8(7):405-16
- Gibbons CH. Diabetes and Metabolic Disorders and the Peripheral Nervous System. Continuum (Minneap Minn). 2020 Oct;26(5):1161-1183
- Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1226-40
- Elafros MA, Callaghan BC. Diabetic Neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2023 Oct 1;29(5):1401-1417
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):136-154
- Strand N, Anderson MA, Attanti S, Gill B, Wie C, Dawodu A, Pagan-Rosado R, Harbell MW, Maloney JA. Diabetic Neuropathy: Pathophysiology Review. Curr Pain Headache Rep. 2024 Jun;28(6):481-487
- Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP, Thijs RD. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. Lancet Neurol. 2022 Aug;21(8):735-746
- Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, Bennett DL, Hur J, Savelieff MG, Feldman EL. New perspectives in diabetic neuropathy. Neuron. 2023 Sep 6;111(17):2623-2641
- Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. BMJ. 2014 May 6;348:g1799
- Samakidou G, Eleftheriadou I, Tentolouris A, Papanas N, Tentolouris N. Rare diabetic neuropathies: It is not only distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Jul;177:108932
- Dillon BR, Ang L, Pop-Busui R. Spectrum of Diabetic Neuropathy: New Insights in Diagnosis and Treatment. Annu Rev Med. 2024 Jan 29;75:293-306
- Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, Feldman EL. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. Lancet Neurol. 2022 Oct;21(10):922-936
- Sudo SZ, Montagnoli TL, Rocha BS, Santos AD, de Sá MPL, Zapata-Sudo G. Diabetes-Induced Cardiac Autonomic Neuropathy: Impact on Heart Function and Prognosis. Biomedicines. 2022 Dec 15;10(12):3258