

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

Σχολή Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας

Τμήμα Φυσικοθεραπείας



Πτυχιακή Εργασία

**«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του διαδερμικού
ηλεκτρικού ερεθισμού στον νευροπαθητικό πόνο στη διαβητική
πολυνευροπάθεια»**

Φοιτητής: Φιλάρετος Στράτος

A.M.: 18683022

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: κ. Μαριάννα Παπαδοπούλου

Συνεπίβλεψη: κ. Ρήγας Δημακόπουλος

ΑΘΗΝΑ 2022

UNIVERSITY OF WEST ATTICA

Faculty of Health & Care Sciences

Department of Physiotherapy



Diploma Thesis

“Investigation of efficacy of transcutaneous electrotherapy for chronic painful peripheral neuropathy in patients with diabetes”

Student: Filaretos Stratos

A. M.: 18683022

Supervisor Teacher: Marianna Papadopoulou

Co-Supervisor: Rigas Dimakopoulos

ATHENS 2022

Φύλλο τριμελούς επιτροπής

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

Σχολή Επαγγελματών Υγείας & Πρόνοιας

Τμήμα Φυσικοθεραπείας



Πτυχιακή Εργασία

«Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού στον νευροπαθητικό πόνο στη διαβητική πολυνευροπάθεια»

Η πτυχιακή/ διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	Όνοματεπώνυμο	Βαθμίδα/ Ιδιότητα	Ψηφιακή Υπογραφή
1ος	ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2ος	ΜΑΓΔΑΛΗΝΗ ΣΤΑΜΟΥ	ΜΕΛΟΣ ΕΔΙΠ	
3ος	ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΧΡΥΣΑΓΗΣ	ΜΕΛΟΣ ΕΔΙΠ	

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέως Πτυχιακής Εργασίας

Ο κάτωθι υπογράφων Φιλάρετος Στράτος με αριθμό μητρώου 18683022, φοιτητής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Φυσικοθεραπείας, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφείς αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών



Φιλάρετος Στράτος

Περίληψη – Λέξεις Κλειδιά

Εισαγωγή: Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μία χρόνια, δυνητικά επικίνδυνη, μεταβολική πάθηση με πολύ μεγάλο και συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό παγκοσμίως, καθώς και με τεράστιο κόστος στην υγεία. Μία από τις συνηθέστερες και σοβαρότερες μακροπρόθεσμες επιπλοκές του με ποικίλη αιτιοπαθογένεια είναι η Διαβητική Νευροπάθεια, όπου ένας διαβητικός παρουσιάζει σημεία δυσλειτουργίας ενός ή περισσότερων νεύρων. Ο συχνότερος τύπος της είναι η Διαβητική Πολυνευροπάθεια που προσβάλλει κυρίως τα νεύρα των κάτω άκρων συμμετρικά με «κατανομή καλτσών», αλλά και των άνω άκρων με «κατανομή γαντιών» προκαλώντας πόνο. Ο πόνος αυτός που αποτελεί δύσκολα αντιμετωπίσιμο, χρόνιο σύμπτωμα ονομάζεται Νευροπαθητικός και διαφέρει από τον αλγαισθητικό. Από τις μεθόδους καταπολέμησής του η παρούσα εργασία εξετάζει τον Διαδερμικό Ηλεκτρικό Νευρικό Ερεθισμό (TENS), μια σύγχρονη, μη παρεμβατική μέθοδο που ενεργοποιώντας άλλοτε τις Αδ και C αισθητικές νευρικές ίνες, άλλοτε τις Αβ με διαφορετικό μηχανισμό δράσης και εναλλακτικές παραμέτρους εφαρμογής προκαλεί ανακούφιση από τον πόνο.

Σκοπός: Η υλοποίηση πρωτοκόλλου μελλοντικής έρευνας που διερευνά την αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών παρεμβάσεων διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού στον νευροπαθητικό πόνο στη διαβητική πολυνευροπάθεια.

Μέθοδος: Αρχικά, επιλέγονται ασθενείς με επώδυνη διαβητική πολυνευροπάθεια που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια, χωρίζονται σε τρεις ομάδες παρεμβάσεων: συμβατικό TENS, βελονιστικού τύπου TENS και placebo θεραπεία και υπόκεινται σε συνεδρίες. Παράλληλα, εξασφαλίζεται το αδιάλειπτο στη διαδικασία και για την τυχαιοποίηση αξιοποιείται η μέθοδος: Προσαρμοστική Τυχαιοποίηση Συμμεταβλητών. Η αξιολόγηση γίνεται με τη χρήση τριών ερωτηματολογίων – κλιμάκων που συμπληρώνονται από τους συμμετέχοντες σε τρία διαφορετικά στάδια της έρευνας. Τέλος, γίνεται καταγραφή των αποτελεσμάτων, στατιστική ανάλυση και εξαγωγή των καταληκτικών πορισμάτων.

Συζήτηση – Συμπεράσματα: Είναι επιτακτική η ανάγκη εύρεσης μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων για την επώδυνη διαβητική πολυνευροπάθεια και το TENS αποτελεί ιδανική θεραπευτική λύση εξακριβώνοντας, όμως, την αποτελεσματικότητα ποικίλων παραμέτρων εφαρμογής του. Ανάλογες εργασίες ανοίγουν το δρόμο της έρευνας για το TENS και συντελούν στην ενημέρωση για πληρέστερη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου.

Λέξεις Κλειδιά: διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός, διαβητική πολυνευροπάθεια, νευροπαθητικός πόνος, συμβατικό TENS, TENS βελονιστικού τύπου, VAS, HADS, LANSS, Προσαρμοστική Τυχαιοποίηση Συμμεταβλητών

Abstract – Key Words

Introduction: Diabetes Mellitus is a chronic, potentially dangerous, metabolic disease with a very high and ever-increasing prevalence worldwide, as well as enormous health costs. One of its most common and serious long-term complications of varying etiology is Diabetic Neuropathy, in which a diabetic patient shows signs of dysfunction of one or more nerves. Its most common type is Diabetic Polyneuropathy which affects mainly the nerves of the lower limbs symmetrically with a "sock distribution" and the nerves of the upper limbs with a "glove distribution", causing pain. This pain, which is a hard-to-treat, chronic symptom, is called neuropathic and is different from nociceptive pain. From the methods of combating it, this paper examines Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS), a modern, non-invasive method that by activating sometimes the A β and C sensory nerve fibers and other times the A β with a different mechanism of action and alternative application parameters causes relief from the pain.

Purpose: To implement a prospective research protocol investigating the efficacy of two different transcutaneous electrical nerve stimulation interventions on neuropathic pain in diabetic polyneuropathy.

Method: Initially, patients with painful diabetic polyneuropathy who meet specific criteria are selected, divided into three intervention groups: conventional TENS, acupuncture-type TENS and placebo therapy and subjected to sessions. At the same time, the continuity of the process is ensured and for randomization the method: Adaptive Randomization of Covariates is used. The evaluation is done using three questionnaires - scales that are completed by the participants at three different stages of the research. Finally, the results are recorded, statistical analysis and final conclusions are drawn.

Discussion - Conclusion: There is an urgent need to find non-pharmacological interventions for painful diabetic polyneuropathy and TENS is an ideal therapeutic solution, however, verifying the effectiveness of various parameters of its application. Similar work paves the way for TENS research and helps inform more comprehensive management of neuropathic pain.

Key words: transcutaneous electrical nerve stimulation, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, conventional TENS, acupuncture-type TENS, VAS, HADS, LANSS, Adaptive Randomization of Covariates

Ευχαριστίες

Θα ήθελα, πρώτα απ' όλα, να ευχαριστήσω θερμά την αξιότιμη κυρία Μαριάννα Παπαδοπούλου, αρχικά, για την αποδοχή του αιτήματός μου για εποπτεία της πτυχιακής μου εργασίας και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε συνολικά. Πραγματικά νιώθω ευγνώμων για την άψογη συνεργασία μας, την πολύτιμη υποστήριξη της σε κάθε επίπεδο, τις παραγωγικές υποδείξεις της, την άμεση ανταπόκριση σε κάθε μου μήνυμα και ερώτηση και τον υποδειγματικό χαρακτήρα της. Της εύχομαι πραγματικά τα καλύτερα.

Ευχαριστώ πολύ, επίσης, την κυρία Μαγδαληνή Στάμου για την ανταπόκρισή της και τη γνώμη της σε ερώτηση μου.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και τους φίλους μου για την έμμεση και άμεση υποστήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια των προπτυχιακών μου σπουδών και της εκπόνησης της παρούσας εργασίας για την ηθική και την ψυχολογική τους συμπαράσταση, το ειλικρινές ενδιαφέρον τους και τη θετική τους σκέψη.

Αθήνα, Οκτώβριος 2022

Περιεχόμενα

Φύλλο τριμελούς επιτροπής	i
Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέως Πτυχιακής Εργασίας	ii
Περίληψη – Λέξεις Κλειδιά	iii
Abstract – Key Words.....	iv
Ευχαριστίες	v
Συντομογραφίες	viii
Κατάλογος Πινάκων.....	ix
Κατάλογος Εικόνων.....	x
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1. Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	1
1.1. Ορισμός, τύποι, αιτιολογία και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.....	1
1.2. Παθοφυσιολογία.....	8
1.3. Κλινική εικόνα, βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές.	10
1.4. Κόστος στον τομέα της υγείας από την παρακολούθηση και τη νοσηλεία ασθενών με ΣΔ.....	11
2. Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΠ).....	13
2.1. Η Διαβητική Νευροπάθεια: ορισμοί, διαφοροδιάγνωση, επιδημιολογικά στοιχεία, κλινική εικόνα.....	13
2.2. Ταξινόμηση της ΔΝ.....	16
2.3. Διάγνωση της ΔΠ.....	20
2.4. Βασικές αρχές παρακολούθησης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΔΠ.....	24
3. Ο ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ (ΝΠ)	26
3.1. Είδη του πόνου	26
3.2. Ορισμός, κριτήρια, χαρακτηριστικά και διάγνωση.....	28
3.3. Νευροφυσιολογία του ΝΠ.....	32
3.4. Η νευροφυσιολογία του άλγους στη ΔΠ	35
3.5. Άλλα νοσήματα (πλην του ΣΔ) που ο ΝΠ μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα	37
3.6. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΝΠ στη ΔΠ.....	38
4. Ο ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ	40
4.1. Ορισμός, βασικές αρχές και μεθοδολογία	40
4.2. Ενδείξεις και αντενδείξεις	46
4.3. Η κλινική αποτελεσματικότητα του TENS στον ΝΠ στη ΔΠ (Ανασκόπηση)	47
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	52
5. Μέθοδος/ Σχεδιασμός	52
5.1. Στόχος	52

5.2. Αριθμός Δείγματος.....	52
5.3. Κριτήρια Επιλογής Ασθενών.....	52
5.4. Τυχοποίηση	54
5.5. Παρέμβαση	55
5.6. Αξιολόγηση	58
5.7. Στατιστική Ανάλυση	61
6. Συζήτηση/ Συμπεράσματα	62
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	63
7.1. Ελληνική.....	63
7.2. Διεθνής	63
8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	72

Συντομογραφίες

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΔΝ: Διαβητική Νευροπάθεια

ΔΠ: Διαβητική Πολυνευροπάθεια

ΝΠ: Νευροπαθητικός Πόνος

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΑΝΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

ΠΝΣ: Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

NM: Νωτιαίος Μυελός

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

TENS: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

VAS: Visual Analogue Scale

HADS: Hospital Anxiety and Depression Test

LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

TCA: Tricyclic Antidepressant

SNRI: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor

VGCC: Voltage-Gated Calcium Channels

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας	Σελίδα
1. Διαφορική διάγνωση ΔΠ (Τροποποιημένος από: Pop-Busui, 2017)	13 - 14
2. Ταξινόμηση των ΔΝ, σε: (Α) Διάχυτες νευροπάθειες παχέων ή και λεπτών ινών, (Β) Πολλαπλές μονονευρίτιδες, (C) Ριζοπάθειες και πολυριζοπάθειες, και (D) Μη διαβητικές νευροπάθειες, που ωστόσο συναντώνται συχνά στους ασθενείς με ΣΔ. (Πηγή: Anandhanarayanan et al, 2022).	17
3. Σύντομος περιεκτικός πίνακας με τις σημαντικότερες (συχνότερα συναντώμενες στην καθημερινή κλινική πρακτική) αιτίες ΝΠ (Schestatsky and Nascimento, 2009).	37 - 38
4. Ανασκόπηση αρθρογραφίας για TENS στον ΝΠ στη ΔΠ	49 - 51
5. Επιδημιολογικών στοιχείων και ατομικού ιστορικού	53

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα		Σελίδα
1.	Ο ΣΔ τύπου I, ως αποτέλεσμα της εκδήλωσης αυτοάνοσης αντίστασης του οργανισμού, που συνδέεται άμεσα με το γενετικό υπόβαθρο. (Πηγή: <i>VanBuecken et al, 2022</i>).	2
2.	Ο ΣΔ τύπου II, επιδρά στα περισσότερα όργανα και συστήματα οργάνων του σώματος, με προεξάρχοντα το πάγκρεας, το ήπαρ, τον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό. Δευτερογενώς, επηρεάζονται επίσης σημαντικά το αγγειακό δίκτυο του οργανισμού, καθώς και το ανοσολογικό και το γαστρεντερικό σύστημα (μικροβιακή ποιότητα της φυσιολογικής μικροχλωρίδας). <i>T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2: NFALD: Non-alcoholic fatty liver disease: Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος: NASH: Non-alcoholic steatohepatitis: Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ER: Endoplasmic Reticulum: Ενδοπλασματικό δίκτυο</i> (Πηγή: <i>Daryaboretal, 2020</i>).	4
3.	Η καθιστική ζωή και η παχυσαρκία, ως οι δύο μείζονες προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση του ΣΔ τύπου II (Πηγή: <i>Wangetal, 2020</i>).	4
4.	Η παγκόσμια αυξητική τάση τη επίπτωσης του ΣΔ τύπου I στις περισσότερες χώρες του κόσμου, από το 1960 μέχρι και το 2020. Η αυξητική αυτή τάση θεωρείται πως οφείλεται - ως επί το πλείστον - στην αύξηση των μεταλλάξεων σε παγκρεατικά γονίδια λόγω περιβαλλοντικής επιβάρυνσης, αλλά και στην αυξημένη γενετική ευαλωτότητα, λόγω αυξημένων προσμείξεων των γενετικά διαφορετικών πληθυσμών (μεταναστευτικές ροές) (Πηγή: <i>Norris et al, 2020</i>).	6
5.	Η παγκόσμια κατανομή της επίπτωσης (ανά 100.000 άτομα) για τον ΣΔ τύπου I, σε παιδιά κάτω των 15 ετών, για το 2019 (Πηγή: <i>Patterson et al, 2019</i>).	7
6.	Από το 1990 και μετά, ο παγκόσμιος επιπολασμός του ΣΔ τύπου II αυξήθηκε σημαντικά, και αναμένεται να αυξηθεί κι άλλο μέχρι το 2040. Τα γραφήματα αφορούν ενδεικτικά την ήπειρο με την υψηλότερη επίπτωση (Δυτική Ευρώπη) και με τη χαμηλότερη επίπτωση (Νότια Ασία) της νόσου, στον παγκόσμιο χάρτη. (Πηγή: <i>Khan et al, 2020</i>).	8
7.	Ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου II ανά 100.000 ανθρώπους, σε παγκόσμιο επίπεδο (για το έτος 2017) (Πηγή: <i>Khan et al, 2020</i>).	8
8.	Συνοπτική σχηματική αναπαράσταση των σημαντικότερων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που βρίσκονται κάτω από την εκδήλωση του ΣΔ τύπου I (αριστερά) και τύπου II (δεξιά) (Πηγή: <i>Zahooretal, 2022</i>).	10

9.	Σχηματική απεικόνιση των σπουδαιότερων μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του ΣΔ τύπου II, καθώς και της βασικής αιτιολογία τους (Πηγή: <i>Jiangetal, 2020</i>).	11
10.	Η ετήσια επίπτωση των εισαγωγών σε νοσοκομείο εξαιτίας επιπλοκών του ΣΔ, για ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών, που διαμένουν στις ΗΠΑ, κατά το χρονικό διάστημα 1990-2010. Παρατηρείται έκδηλη η σχεδόν 100% αύξηση στις εισαγωγές (Πηγή: <i>National Hospital Discharge Surveys 1990, 1995, 2000, 2005, 2010, διαθέσιμο στο: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567979/figure/ch40.fig35/?report=objectonly</i>).	12
11.	Η διατροφή ως μείζων σύμμαχος στην πρόληψη του ΣΔ (Τροποποιημένη από: <i>Harvard T.H. Chan School of Public Health</i>).	13
12.	Αδρή σχηματική απεικόνιση των σπουδαιότερων αιτιολογικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν ώστε να προκύψει τελικά η διαβητική νευροπάθεια (Πηγή: <i>Pop-Busui etal, 2022</i>).	16
13.	Τα σημαντικότερα είδη ΔΝ: (α) Περιφερική νευροπάθεια των παχέων ινών, (β) Ριζοπάθεια, (γ) Μονονευροπάθεια, και (δ) Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Πηγή: <i>Feldmanetal, 2019</i>).	17
14.	Διαχωρισμός των ΔΝ, σύμφωνα με ένα διαφορετικό σύστημα ταξινόμησης, σε: α) Περιφερική νευροπάθεια των μεγάλων ινών, (β) Περιφερική νευροπάθεια των μικρών ινών, (γ) Εγγύς κινητική νευροπάθεια, (δ) Οξείες μονονευροπάθειες, και (ε) Νευροπάθειες οφειλόμενες σε μηχανική παγίδευση νευρών (Τροποποιημένη εικόνα από: <i>Anandhanarayanan etal, 2022</i>).	18
15.	Η περαιτέρω διάκριση των περιφερικών συμμετρικών αισθητικοκινητικών πολυνευροπαθειών (Τροποποιημένη από: <i>Anandhanarayanan etal, 2022</i>).	19
16.	Επιμέρους δοκιμασίες του QST (Πηγή: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdi.13105)	22
17.	Το EMG και η NCS ως σημαντικά ηλεκτροδιαγνωστικά μέσα της ΔΠ (Πηγή: https://hhtspine.com/neurophysiology-tests-electrodiagnostic-study/).	24
18.	Η οριστική διάγνωση για ΣΔ θα πρέπει απαραίτητως να συνοδεύεται και από νευρολογικό έλεγχο, για τη διαπίστωση πιθανής ΔΠ. Από τη στιγμή που η πολυνευροπάθεια διαπιστωθεί ότι υπάρχει, είναι διαθέσιμες διάφορες θεραπευτικές επιλογές (συμπτωματικές και αιτιολογικές - παθογενετικές), που μπορούν κατά περίπτωση να εφαρμοστούν παράλληλα με τον πλήρη και τακτικό γλυκαιμικό, λιπιδαιμικό και καρδιαγγειακό έλεγχο. (Πηγή: <i>Bondaretal, 2021</i>).	25
19.	Απλός αλγόριθμος που χρησιμοποιείται σήμερα από πολλούς επαγγελματίες υγείας για την επιβεβαίωση ή την απόρριψη της διάγνωσης του ΝΠ (Τροποποιημένη από <i>Finnerupetal, 2020</i>).	31
20.	Ο ρόλος των διαφόρων μεταλλάξεων που μπορεί να συμβούν στους διαύλους ιόντων του εγκεφάλου, και οι οποίες μπορεί να πυροδοτήσουν - μέσα από την μεταβαλλόμενη διέλευση μοριακών και χημικών διαμεσολαβητών διαμέσου των νευρικών κυτταρικών μεμβρανών - την εκδήλωση νευροπαθητικού πόνου (Πηγή: <i>Finnerup et al, 2020</i>).	34

21.	Ο ΝΠ, ως αποτέλεσμα ενός χαοτικά μεγάλου δικτύου νευρωνικών, χημικών, βιολογικών και μοριακών αλληλεπιδράσεων (Πηγή: <i>Collocaetal, 2017</i>).	36
22.	Ο τυπικός αλγόριθμος που χρησιμοποιείται σήμερα στην καθημερινή κλινική πρακτική για τη θεραπευτική διαχείριση της επώδυνης ΔΝ. <i>TCA: Tricyclic Antidepressant, SNRI: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor, VGCC antagonist: Voltage-Gated Calcium Channels antagonists</i> (Πηγή: <i>Callaghan et al, 2012</i>).	39
23.	Ένα πλήρες σετ TENS. Είναι εμφανής η μπαταρία (σε μέγεθος μικρού κινητού τηλεφώνου), τα καλώδια και τα τέσσερα ηλεκτρόδια που καλύπτονται από τα μικρά τετράγωνα ή ορθογώνια «μαξιλαράκια» (<i>pads</i>) (Πηγή: <i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Copyright © 2022, Stat Pearls Publishing LLC.</i>)	43
24.	Οι τρεις σημαντικότεροι τρόποι διάταξης των ηλεκτροδίων στον διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμό. <u>Πάνω</u> : σταυρωτή, <u>Κέντρο</u> : box. <u>Κάτω</u> : διέλευσης (Πηγή: <i>Γιόκαρης, 2007</i>)	46
25.	Διάγραμμα ροής ανασκόπησης	48

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

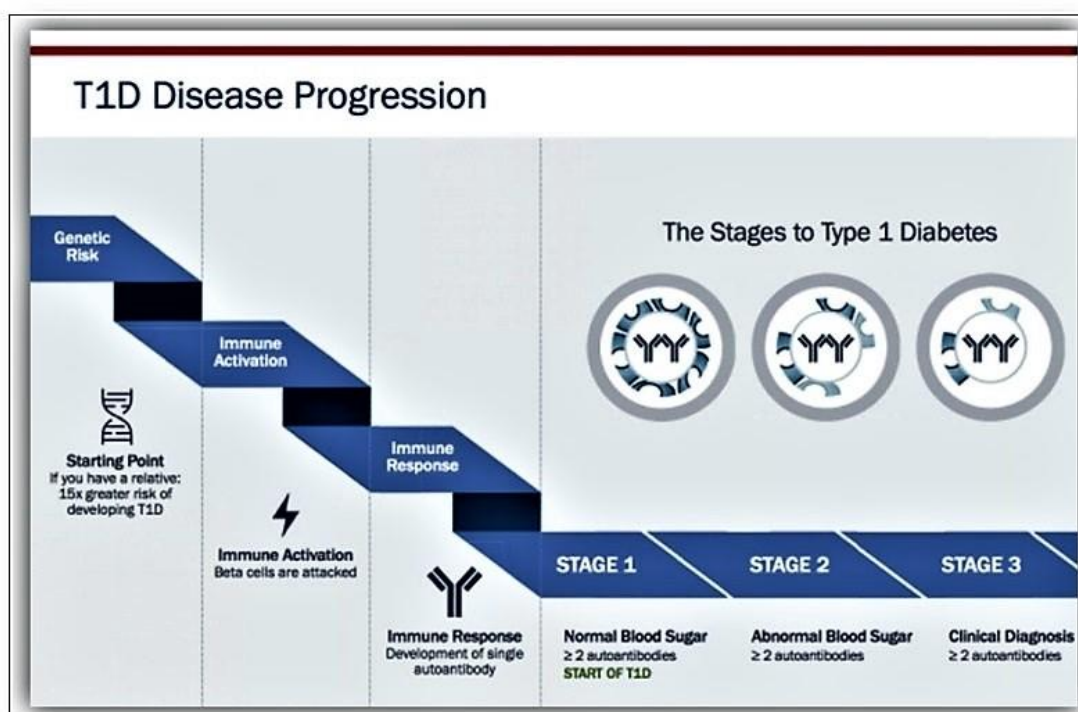
1.1. Ορισμός, τύποι, αιτιολογία και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) (Diabetes Mellitus) είναι μια σοβαρή χρόνια μεταβολική πάθηση που παρατηρήθηκε πρώτη φορά ιστορικά στην Αίγυπτο το 1.552 π. Χ., σε ασθενείς που παρουσίαζαν συχνή και έντονη σωματική κούραση, πολυουρία, πολυδιψία και ακούσια απώλεια σωματικού βάρους. Χρειάστηκε να περάσουν αρκετά χρόνια μέχρι το 1.794 μ. Χ., τότε που ο Γερμανός γιατρός και υγιεινολόγος Johann Peter Frank βασιζόμενος σε μελέτες που έκανε σε ασθενείς με πολυουρία, έδωσε στη νόσο την ονομασία «ΣΔ», διαχωρίζοντάς την από τον άποιο διαβήτη - κύρια χαρακτηριστικά του οποίου αποτελούν η αφυδάτωση και η διαταραγμένη ανακατανομή του όγκου υγρών στον οργανισμό (Valenti and Tamma, 2016). Από το 1.794 μ. Χ. και μέχρι σήμερα, ολοένα και περισσότεροι άνθρωποι κάθε ηλικίας ανά τον κόσμο διαγιγνώσκονται σε καθημερινή βάση με ΣΔ, και - με την καθοδήγηση του θεράποντος ιατρού τους - αναγκάζονται να υιοθετήσουν μόνιμες αλλαγές στον τρόπο ζωής τους προκειμένου να καθυστερήσει η εξέλιξη της νόσου και να μειωθεί η ένταση της διαβητικής τους συμπτωματολογίας σε βάθος χρόνου. Έτσι, από άποψη ιατρικής ορολογίας, ο όρος ΣΔ έχει σήμερα τεκμηριωθεί καλά με πειράματα και μελέτες ότι περιγράφει μία χρόνια, σοβαρή μεταβολική πάθηση ποικίλης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από άνοδο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα με χαρακτηριστικές απότομες «αιχμές» αύξησης στο αίμα μέσα στο 24ωρο, βιοχημική ασιτία (δηλαδή, ενώ ο οργανισμός προσλαμβάνει κανονικά τροφή από το περιβάλλον μέσω της στοματικής κοιλότητας, εν τούτοις η χημική ενέργεια που είναι δεσμευμένη στην τροφή αυτή αδυνατεί να γίνει διαθέσιμη ως καύσιμη ύλη για τους ιστούς), αντίσταση των περιφερικών ιστών του οργανισμού στην ορμόνη ινσουλίνη (στον τύπου I της νόσου), ή/ και έλλειψη ή ανεπάρκεια (μειωμένη λειτουργικότητα) της ορμόνης ινσουλίνη (στον τύπου II της νόσου) (Skyler et al, 2017; Goyal and Jialal, 2021; Lucier and Weinstock, 2022).

Από τον παραπάνω ορισμό, ο οποίος είναι σήμερα κοινώς αποδεκτός από την πλειοψηφία των εκπροσώπων της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας, προκύπτει εύλογα η κλινική διάκριση της νόσου σε δύο τύπους: τον τύπο I και τον τύπο II - ανάλογα με την επάρκεια έκκρισης και δραστηριότητα της ινσουλίνης στον οργανισμό.

Πιο συγκεκριμένα, οι δύο αυτοί τύποι είναι οι εξής:

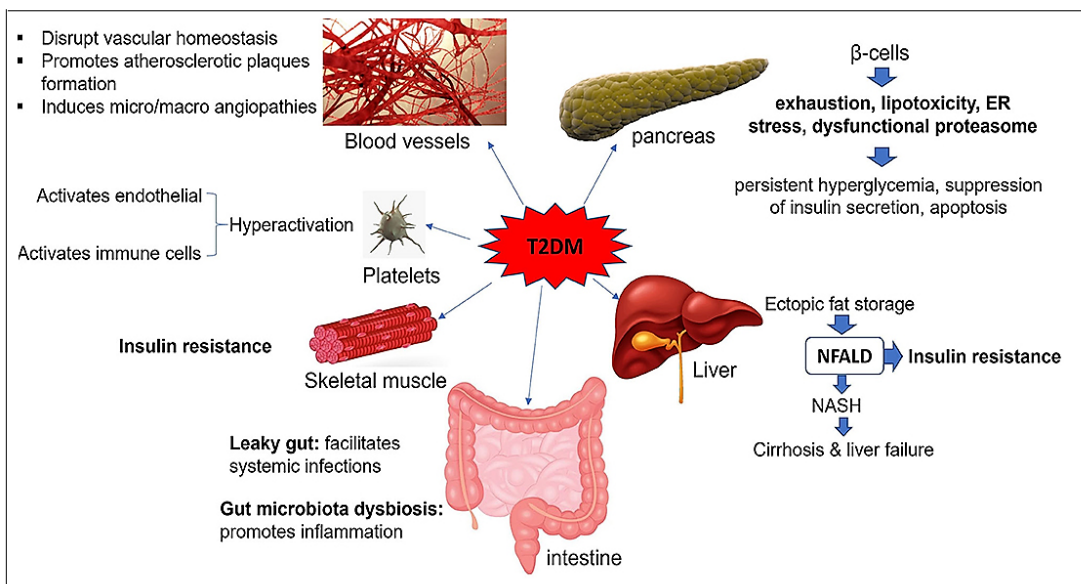
- (a) Ο ΣΔ τύπου I ονομάζεται νεανικός διαβήτης ή ισουλινοεξαρτώμενος και απαντάται στο 5% - 10% των διαβητικών ατόμων με την πλειοψηφία να ζει σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Η μορφή αυτή της νόσου δίνει τα πρώτα της συμπτώματα - κατά κανόνα - κατά την διάρκεια της παιδικής ή εφηβικής ηλικίας και χαρακτηρίζεται από την αδυναμία των β-νησιδίων του παγκρέατος να εκκρίνουν την ποσότητα ινσουλίνης που χρειάζεται ο οργανισμός του παιδιού/ εφήβου, προκειμένου να πραγματοποιηθεί σωστά ο μεταβολισμός της γλυκόζης (για να μπορέσουν, δηλαδή, τα μόρια γλυκόζης να εισέλθουν μέσα στα κύτταρα των περιφερικών ιστών του σώματος και ιδιαίτερα στα λιποκύτταρα) (Rosen and Spiegelman, 2006). Η αιτιολογία του τύπου αυτού της νόσου είναι ως επί το πλείστον αυτοάνοση, ενώ παράλληλα υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι το γενετικό υπόβαθρο παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο (VanBuecken et al, 2022) (Εικόνα 1).



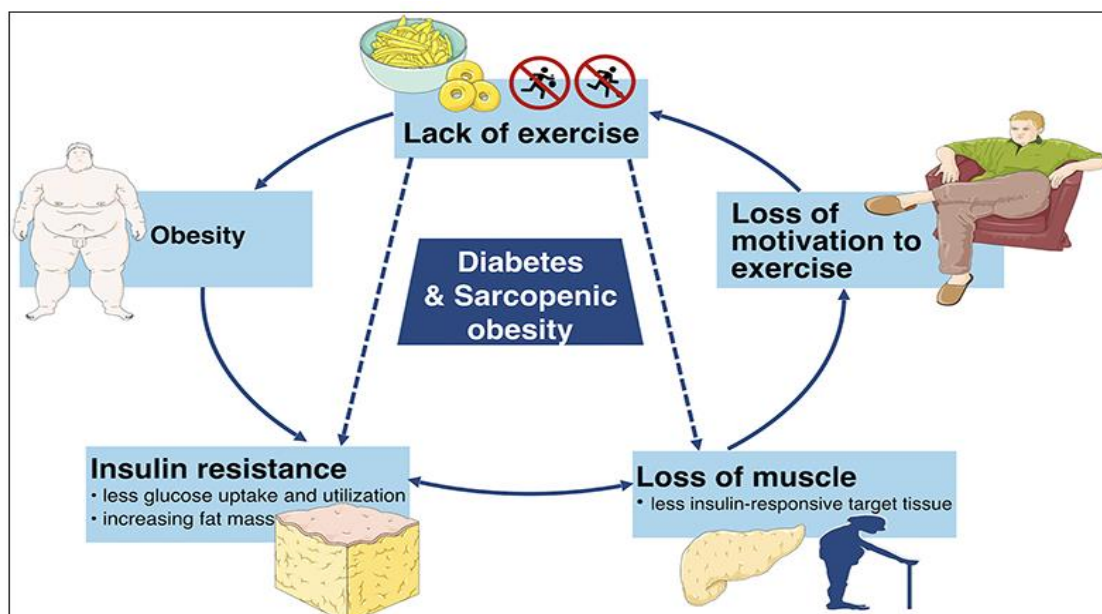
Εικόνα 1. Ο ΣΔ τύπου I, ως αποτέλεσμα της εκδήλωσης αυτοάνοσης αντίστασης του οργανισμού, που συνδέεται άμεσα με το γενετικό υπόβαθρο. (Πηγή: VanBuecken et al, 2022).

Ως αποτέλεσμα της συνεπίδρασης των γενετικών παραγόντων με το περιβάλλον, η εκδήλωση του ΣΔ τύπου I μπορεί να αφορά ένα ευρύ φάσμα σημείων και συμπτωμάτων – που μπορεί να οφείλονται σε πλήρη ή μερική αναστολή έκκρισης λειτουργικής ινσουλίνης από τα β-νησίδια του παγκρέατος. Για την πλήρη λειτουργικότητα του μεταβολισμού της γλυκόζης, απαιτείται - από τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με τον τύπο I της νόσου - η εξωγενής λήψη φαρμακευτικής ινσουλίνης (υποδόριας, ενδοφλέβιας, εισπνεόμενης κ.ά.), σε χρόνο και δοσολογία που καθορίζεται κατά περίπτωση, από τον θεράποντα ιατρό.

(β) Ο ΣΔ τύπου II ή αλλιώς μη ινσουλινοεξαρτώμενος, είναι ο πιο συχνός τύπος ΣΔ, καθώς ευθύνεται για το 90% περίπου των περιπτώσεων και κατά κανόνα παρουσιάζεται από την ηλικία των 50 ετών και μετά (αν και τις τελευταίες δεκαετίες, με την αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας και την καθιέρωση του δυτικού τρόπου ζωής σε παγκόσμιο επίπεδο, ο τύπος II της νόσου τείνει να εκδηλώνεται σε ολοένα μικρότερες ηλικίες) (Baynes, 2015). Στον τύπο II της νόσου, η ορμόνη ινσουλίνη εκκρίνεται φυσιολογικά (δηλαδή, σε φυσιολογική ποσότητα και βιολογική λειτουργικότητα) από τα β-νησίδια του παγκρέατος, ωστόσο οι περιφερικοί ιστοί του οργανισμού (και ιδιαίτερος τα διογκωμένα από την παχυσαρκία λιποκύτταρα, και δευτερευόντως τα μυϊκά κύτταρα) αδυνατούν να την συνδέσουν επιτυχώς στην επιφάνειά τους, για να χρησιμοποιηθεί στις μεταβολικές λειτουργίες τους (Edelman, 1998; Yee et al, 2020). Αποτέλεσμα αυτού, είναι ότι στον τύπο αυτόν της νόσου, εκτός από υπεργλυκαιμία, οι ασθενείς τυπικά παρουσιάζουν και υπερινσουλιναίμια (αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα). Από άποψη οργάνων που συμμετέχουν στη νόσο και επηρεάζονται από αυτήν είναι σήμερα κοινώς αποδεκτό ότι σημαντικότερος είναι ο ρόλος του παγκρέατος (που αποτελεί τη θέση παραγωγής της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης - δηλαδή, των δύο βασικότερων ορμονών που ρυθμίζουν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα επί 24ώρου βάσης), του ήπατος (που συνιστά το κέντρο μεταβολισμού των υδατανθράκων, των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων), καθώς και του λιπώδους και του μυϊκού ιστού (οι οποίοι - ανάλογα με τον βαθμό της αντίστασης που έχουν αναπτύξει απέναντι στην ινσουλίνη- μπορεί να συμμετέχουν σε μεγαλύτερο ή σε μικρότερο βαθμό, στην αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα) (Yee et al, 2020; Daryabor et al, 2020) (Εικόνα 2). Αξίζει να αναφερθεί στο σημείο αυτό, πως οι νεότερες μελέτες συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι και στον ΣΔ τύπο II (όπως και στον τύπο I που αναφέρθηκε παραπάνω), φαίνεται να παίζει ισχυρό ρόλο η γενετική προδιάθεση του ατόμου, το περιβάλλον, αλλά και ο τρόπος ζωής (καθιστική ζωή, παχυσαρκία) (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. Ο ΣΔ τύπου ΙΙ, επιδρά στα περισσότερα όργανα και συστήματα οργάνων του σώματος, με προεξάρχοντα το πάγκρεας, το ήπαρ, τον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό. Δευτερογενώς, επηρεάζονται επίσης σημαντικά το αγγειακό δίκτυο του οργανισμού, καθώς και το ανοσολογικό και το γαστρεντερικό σύστημα (μικροβιακή ποιότητα της φυσιολογικής μικροχλωρίδας). *T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2: NFALD: Non-alcoholic fatty liver disease: Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος: NASH: Non-alcoholic steatohepatitis: Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ER: Endoplasmic Reticulum: Ενδοπλασματικό δίκτυο (Πηγή: Daryabor et al, 2020).*



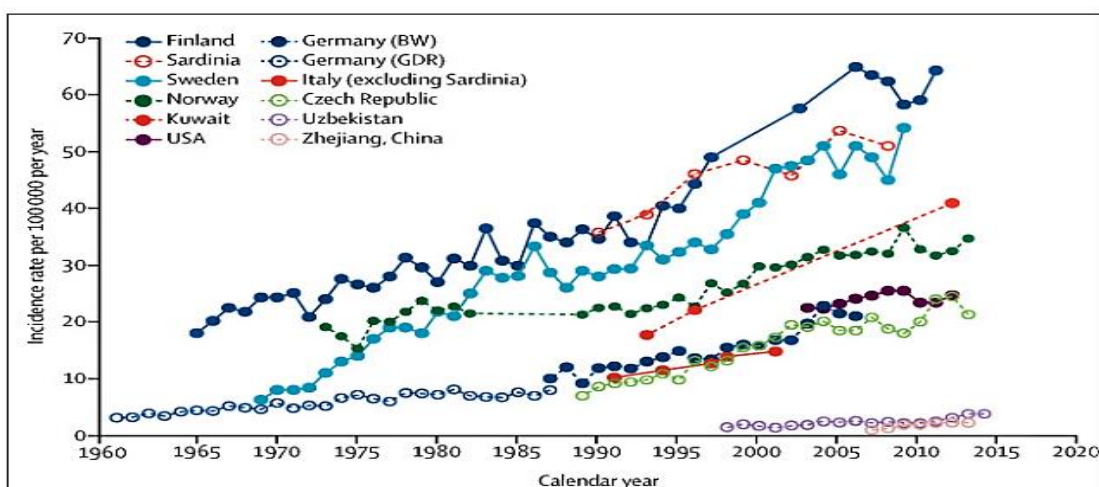
Εικόνα 3. Η καθιστική ζωή και η παχυσαρκία, ως οι δύο μείζονες προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση του ΣΔ τύπου ΙΙ (Πηγή: Wang et al, 2020).

Ειδικότερα, σχετικά με την αιτιολογία του τύπου II της νόσου, θα πρέπει να επισημανθεί πως, σε αντίθεση με τον τύπου I, συγκαταλέγεται σήμερα στα λεγόμενα «νοσήματα φθοράς», γεγονός που σημαίνει ότι αφενός είναι αποτέλεσμα της προχωρημένης ηλικίας (δηλαδή η πιθανότητα προσβολής από τη νόσο αυξάνεται, όσο κανείς μεγαλώνει), και αφετέρου είναι σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενη από τον τρόπο ζωής. Αυτή η εξάρτηση εκδήλωσης της νόσου από τον τρόπο ζωής αποτελεί και την ειδοποιό διαφορά μεταξύ των δύο τύπων ΣΔ, διότι ο τύπου II είναι σε μεγάλο βαθμό προβλέψιμος και μπορεί να προληφθεί, με την εφαρμογή ενός συνδυασμού ισορροπημένης διατροφής, τακτικής φυσικής δραστηριότητας, μειωμένου ψυχοκοινωνικού άγχους και διαβίωσης σε κατά το δυνατόν υγιεινότερο φυσικό περιβάλλον. Παράλληλα, μια άλλη σημαντική παράμετρος της πρόληψης αυτής είναι και οι τακτικοί (π.χ. ετήσιοι) αιματολογικοί έλεγχοι («*check-ups*») των επιπέδων γλυκόζης, οι οποίοι μπορούν να προλάβουν οποιαδήποτε διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης που μπορεί να προκύψει σε βάθος χρόνου. Επιπρόσθετα, η διεθνής βιβλιογραφία έχει σήμερα καταλήξει στο συμπέρασμα ότι - εκτός από την ηλικία και τον τρόπο ζωής (παχυσαρκία, καθιστική ζωή) - άλλοι σπουδαίοι αιτιολογικοί παράγοντες για τη νόσο συνιστούν επίσης: η γενετική προδιάθεση, η συχνή κατανάλωση λιπαρών και θερμιδογόνων τροφίμων, η συννοσηρότητα με άλλες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες, μεταβολικό σύνδρομο κ.ά.), το κάπνισμα, η υπερκατανάλωση αλκοολούχων ποτών, το αυξημένο ψυχοκοινωνικό άγχος, η μη ισορροπημένη σύσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, καθώς και διάφοροι φαρμακολογικοί, τοξικοί ή και λοιμογόνοι παράγοντες (ιοί κ.α.) που μπορεί να επιδράσουν αρνητικά στον μεταβολισμό της γλυκόζης στον οργανισμό (Féry and Paquot, 2005; Adegate et al, 2006; Bi et al, 2012; Wu et al, 2014).

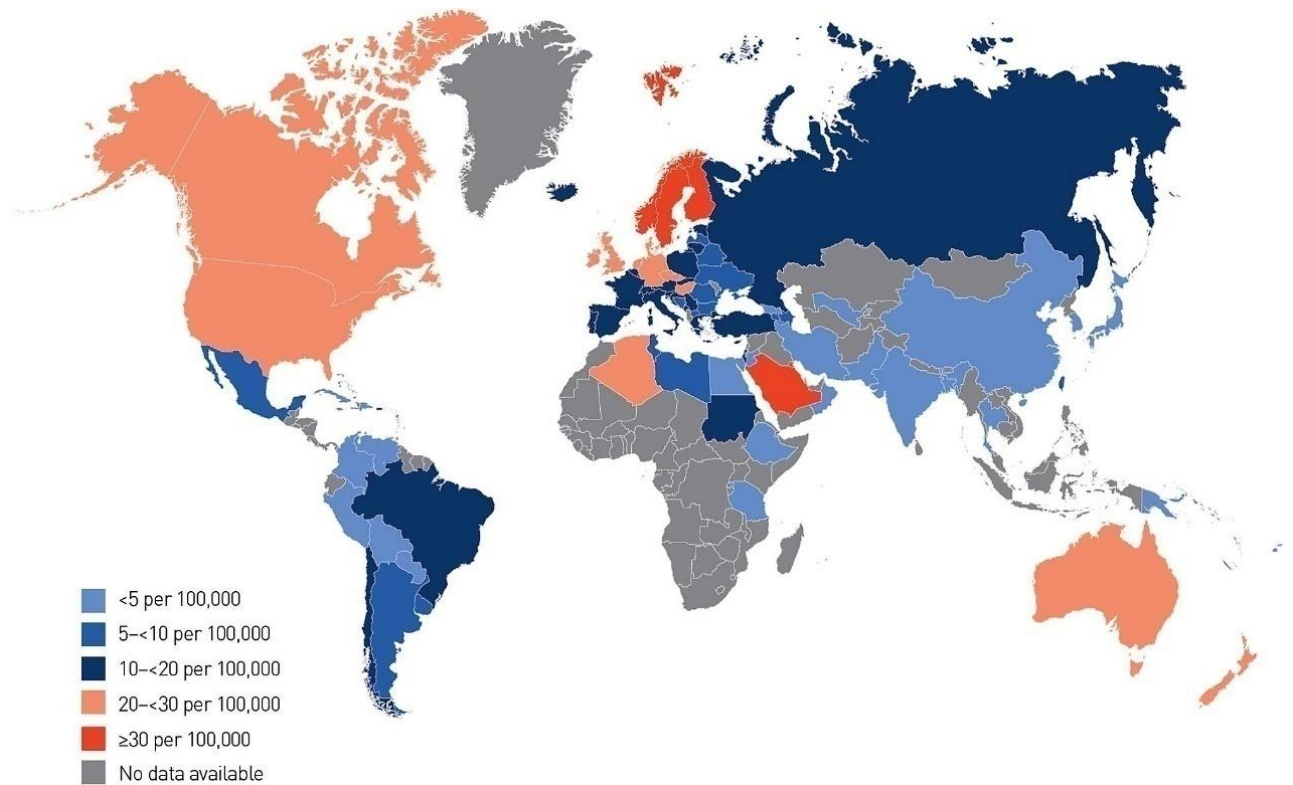
Να σημειωθεί, βέβαια, ότι υπάρχει και μια τρίτη μεγάλη κατηγορία ΣΔ, που σχετίζεται με το ιδιαίτερα περίπλοκο ορμονικό προφίλ των γυναικών κατά τη διάρκεια της κυοφορίας, και είναι ο ΣΔ κύησης.

Προχωρώντας, τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία για τον ΣΔ είναι ιδιαίτερος ανησυχητικά (Εικόνες 4 και 5). Είναι η έβδομη πιο κοινή αιτία θανάτου με τον επιπολασμό να αυξάνεται αδιαλείπτως και με ταχύτερο ρυθμό στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, σε σχέση με τις χώρες υψηλού εισοδήματος. Παγκοσμίως το 2021 νοσούσαν από ΣΔ προσεγγιστικά 537 εκατομμύρια άτομα (20 – 79 ετών) με το νούμερο αυτό να αναμένεται να αυξηθεί σε 643 εκατομμύρια το 2030 και σε 783 εκατομμύρια το 2045, ενώ το πιο δυσοίωνο σενάριο είναι το 2050 το ένα τρίτο του αναμενόμενου πληθυσμού των 9,7 δισεκατομμυρίων ανθρώπων να νοσεί από ΣΔ (τύπου I και τύπου II). Επιπρόσθετα, 6,7

εκατομμύρια άτομα έχασαν τη ζωή τους εξαιτίας του (από τον τύπου I και τον τύπου II). Πιο συγκεκριμένα, για τον τύπο I της νόσου, έχει υπολογιστεί ότι - για το έτος 2017 - η παγκόσμια επίπτωση ανερχόταν σε 234,710 και ο επιπολασμός σε 9,004,610 άτομα, ενώ από τα περιστατικά αυτά, το 49-52% αφορούσε κατοίκους των ανεπτυγμένων κρατών του κόσμου (Green et al, 2021). Παράλληλα, στατιστικές μελέτες από όλον τον κόσμο συνηγορούν υπέρ μιας τρομακτικής αύξησης, από τη δεκαετία του 1960 και μετά (Εικόνες 4 και 5). Απ' την άλλη πάλι πλευρά, και στην Ελλάδα τα δεδομένα για το 2021, έδειξαν ότι από τον τύπο I και τον τύπο II της νόσου νοσούσαν 736,1 χιλιάδες άτομα, και οι θάνατοι ήταν 22,35 χιλιάδες άτομα.

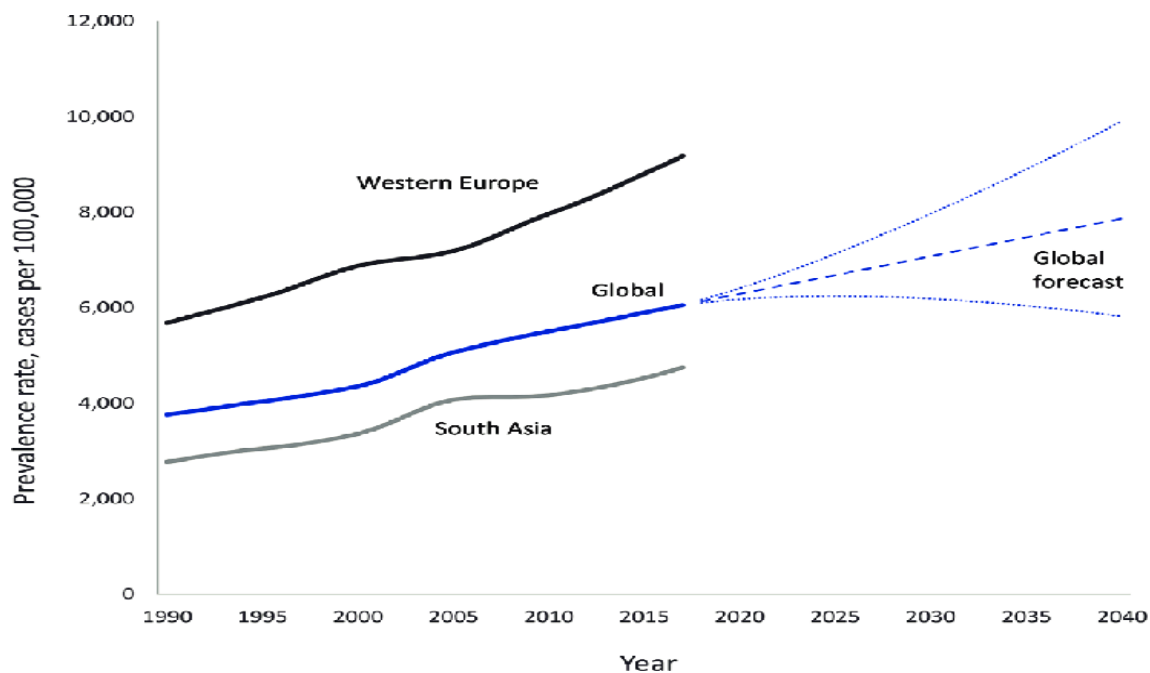


Εικόνα 4. Η παγκόσμια αυξητική τάση τη επίπτωσης του ΣΔ τύπου I στις περισσότερες χώρες του κόσμου, από το 1960 μέχρι και το 2020. Η αυξητική αυτή τάση θεωρείται πως οφείλεται - ως επί το πλείστον - στην αύξηση των μεταλλάξεων σε παγκρεατικά γονίδια λόγω περιβαλλοντικής επιβάρυνσης, αλλά και στην αυξημένη γενετική ευαλωτότητα, λόγω αυξημένων προσμιξέων των γενετικά διαφορετικών πληθυσμών (μεταναστευτικές ροές) (Πηγή: Norris et al, 2020).

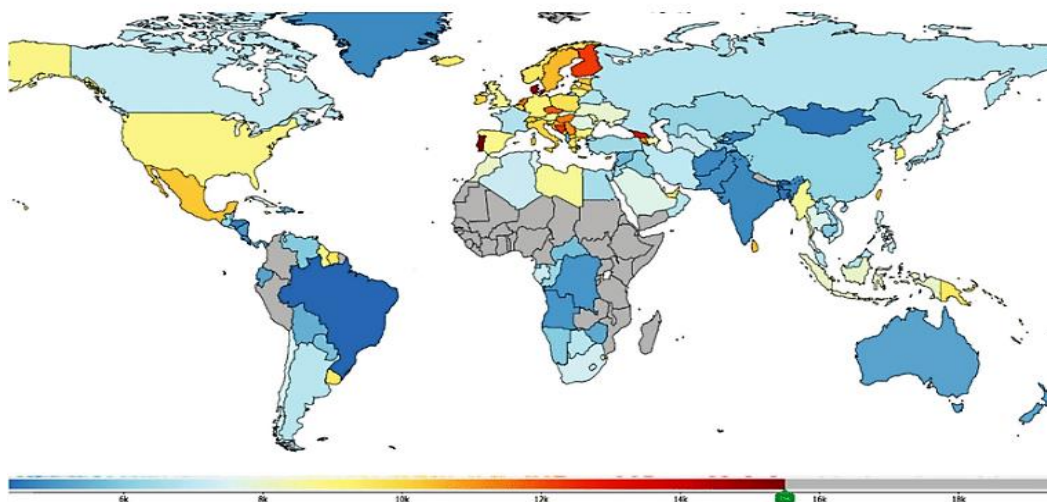


Εικόνα 5. Η παγκόσμια κατανομή της επίπτωσης (ανά 100.000 άτομα) για τον ΣΔ τύπου Ι, σε παιδιά κάτω των 15 ετών, για το 2019 (Πηγή: *Patterson et al, 2019*).

Αντίστοιχα ανησυχητικά είναι και τα δεδομένα της επιδημιολογίας για τον ΣΔ τύπου ΙΙ, για τον οποίον το 2013, είχε προσβάλει 382 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, με προοπτική ο αριθμός αυτός να ξεπεράσει τα 592 εκατομμύρια μέχρι το 2035 (Forouhi and Wareham, 2014). Άλλες πάλι, πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο ΣΔ τύπου ΙΙ μέχρι το 2017 είχε προσβάλει συνολικά 462 εκατομμύρια ανθρώπους ανά τον κόσμο, ποσοστό που αντιστοιχούσε στο 6.28% του παγκόσμιου πληθυσμού (εκ των οποίων το 4,4% είχαν ηλικία μεταξύ 15 και 49 ετών, το 15% μεταξύ 50 και 69, και τι 22% άνω των 7^ο ετών), με επιπολασμό της νόσου 6059/ 100.00, ο οποίος αναμένεται μέχρι το 2030 να φτάσει στις 7079/ 100.000 άτομα (Khan et al,2020) (Εικόνες 6 και 7).



Εικόνα 6. Από το 1990 και μετά, ο παγκόσμιος επιπολασμός του ΣΔ τύπου II αυξήθηκε σημαντικά, και αναμένεται να αυξηθεί κι άλλο μέχρι το 2040. Τα γραφήματα αφορούν ενδεικτικά την ήπειρο με την υψηλότερη επίπτωση (Δυτική Ευρώπη) και με τη χαμηλότερη επίπτωση (Νότια Ασία) της νόσου, στον παγκόσμιο χάρτη. (Πηγή: Khan et al, 2020).

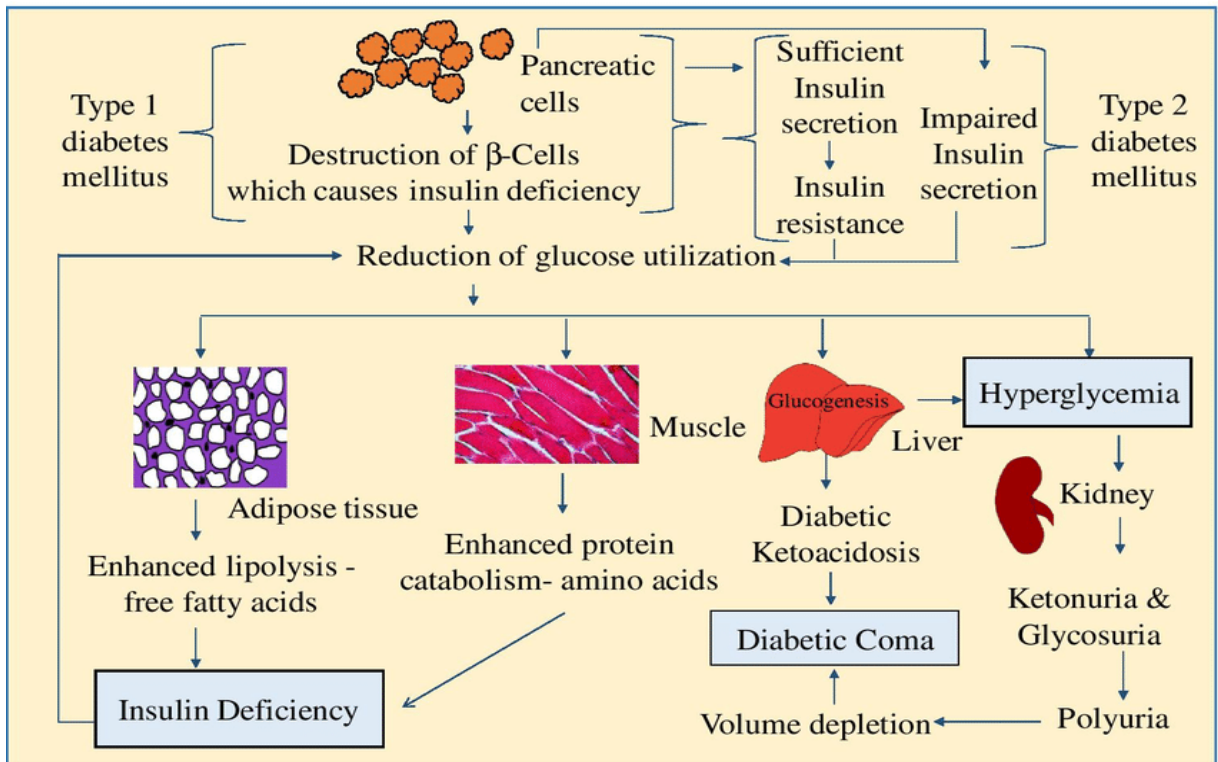


Εικόνα 7. Ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου II ανά 100.000 ανθρώπους, σε παγκόσμιο επίπεδο (για το έτος 2017) (Πηγή: Khan et al, 2020).

1.2. Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του ΣΔ είναι αρκετά περίπλοκη και ελαφρώς διαφορετική στους δύο τύπους (τύπος I και τύπος II) της νόσου. Και στις δύο περιπτώσεις, όμως, βάση της διαβητικής συμπτωματολογίας αποτελεί το γεγονός ότι η ορμόνη ινσουλίνη χρησιμεύει – φυσιολογικά - ως «κλειδί» για την είσοδο της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα της περιφέρειας

του σώματος. Έτσι, όταν (είτε λόγω ανεπάρκειάς της - στον διαβήτη τύπου I, είτε λόγω διόγκωσής των λιποκυττάρων της περιφέρειας από την παχυσαρκία - στον διαβήτη τύπου II) η ινσουλίνη αδυνατεί να συνδεθεί στα κύτταρα αυτά, το γεγονός αυτό συνεπάγεται και τα μόρια της γλυκόζης από την κυκλοφορία του αίματος αδυνατούν να εισέλθουν μέσα στα κύτταρα αυτά της περιφέρειας (Adinortey, 2017). Ως αποτέλεσμα αυτής της αδυναμίας, η ινσουλίνη παράγεται από το πάγκρεας αλλά - παραμένει αχρησιμοποίητη από τους ιστούς - κι έτσι τα επίπεδά της αυξάνονται στην αιματική κυκλοφορία (υπερινσουλιναιμία, που παρατηρείται στον διαβήτη τύπου II), και επιπλέον, όλα τα κύτταρα της περιφέρειας μπαίνουν σε κατάσταση βιοχημικής ασιτίας (δηλαδή, ενώ ο οργανισμός προσλαμβάνει κανονικά τροφή από το περιβάλλον μέσω της στοματικής κοιλότητας, εν τούτοις η χημική ενέργεια που είναι δεσμευμένη στην τροφή αυτή αδυνατεί να γίνει διαθέσιμη ως καύσιμη ύλη για τους ιστούς), - αφού η γλυκόζη δεν κατορθώνει ποτέ να εισέλθει μέσα τους (και παραμένει στο αίμα, δημιουργώντας την υπεργλυκαιμία). Εξαιτίας αυτής της εκσεσημασμένης βιοχημικής ασιτίας, στην οποία μπαίνει, λοιπόν, ο οργανισμός του διαβητικού ασθενή (και στην οποία οφείλεται η πολυφαγία και η απίσχναση - απώλεια βάρους σε επίπεδα υψηλότερα από το 10% του αρχικού), λόγω του ότι αδυνατεί να αξιοποιήσει τους υδατάνθρακες (γλυκόζη), ο μεταβολισμός αλλάζει και στρέφεται προς τον καταβολισμό των πρωτεϊνών (του μυϊκού ιστού) και των λιπαρών οξέων (κετονοσώματα του λιπώδους ιστού), με σκοπό να λάβει την ενέργεια που του είναι απαραίτητη. Ως συνέπεια της εκτροπής αυτής του μεταβολισμού του ασθενή, από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των λιπαρών οξέων, παρουσιάζονται τα πρώτα νευρολογικά συμπτώματα στον ασθενή (ζάλη, λιποθυμίες, διαβητικό κώμα κ.ά.), τα οποία οφείλονται στο γεγονός πως ο εγκέφαλος και τα ερυθρά αιμοσφαίρια τρέφονται αποκλειστικά με τη γλυκόζη (η οποία στον διαβήτη, δεν είναι εύκολα διαθέσιμη). Η κλασική παθοφυσιολογία της νόσου συμπληρώνεται με δύο άλλα συμπτώματα - ορόσημα από τα οποία κατά κανόνα συνοδεύεται ο διαβήτης και τα οποία είναι η πολυδιψία και η πολουρία. Τα συμπτώματα αυτά είναι συνέπεια του γεγονότος ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ξεπερνούν συχνά την «νεφρική ουδό» (~160 – 180 mg/ml) με αποτέλεσμα η γλυκόζη να αποβάλλεται στα ούρα, παρασέρνοντας ωσμωτικά μαζί της και νερό (Hossain et al, 2015) (Εικόνα 8).



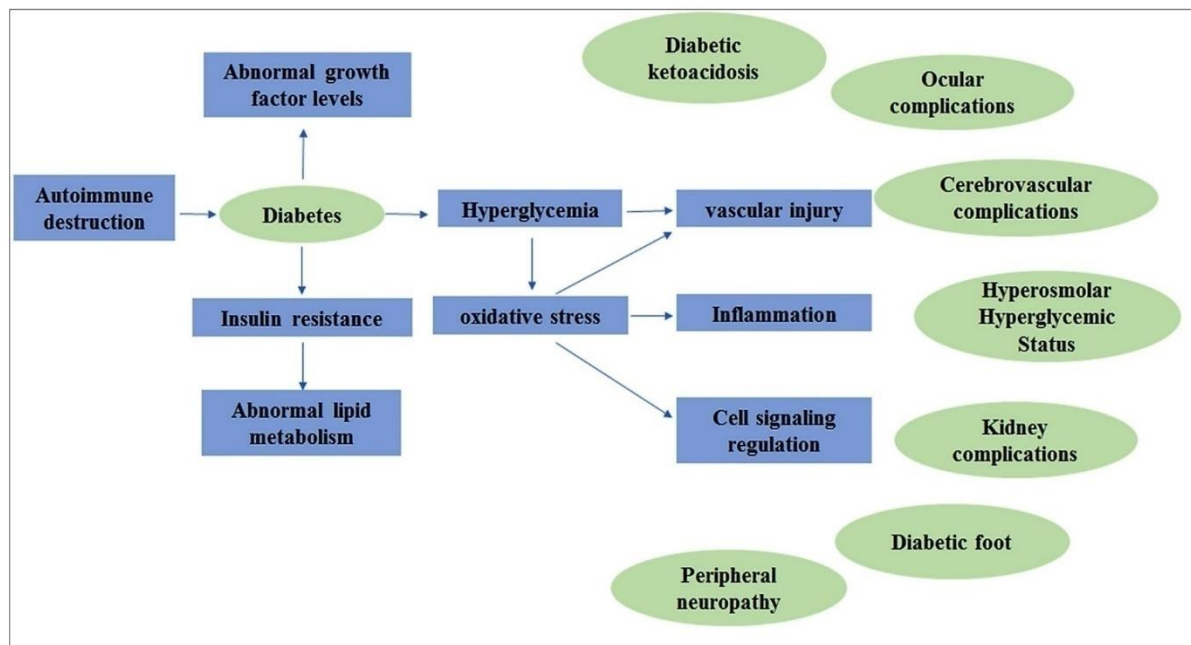
Εικόνα 8. Συνοπτική σχηματική αναπαράσταση των σημαντικότερων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που βρίσκονται κάτω από την εκδήλωση του ΣΔ τύπου I (αριστερά) και τύπου II (δεξιά) (Πηγή: Zahoor et al, 2022).

1.3. Κλινική εικόνα, βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

Η κλινική εικόνα του ΣΔ, όταν η νόσος είναι ακόμα αδιάγνωστη ή όταν δεν έχει ρυθμιστεί σωστά, είναι κοινή για τους δύο τύπους της νόσου και περιλαμβάνει: το διαβητικό κόμα, την πολυουρία, την πολυδιψία, την πολυφαγία, τα γαστρεντερικά συμπτώματα και τις οξείες νευρολογικές εκδηλώσεις. Η συμπτωματολογία αυτή, όταν δεν θεραπευτεί το αίτιο με διόρθωση της ενδοκρινικής βάσης του ΣΔ, μπορεί να εγκατασταθεί σε βάθος χρόνου, δίνοντας τις ανάλογες βραχυπρόθεσμες επιπλοκές. Δηλαδή, στην περίπτωση που η νόσος χρονίσει και η συμπτωματολογία αυτή επιμένει, αναφέρεται κανείς πλέον στην κλινική εικόνα με τον όρο «βραχυπρόθεσμες επιπλοκές», οι οποίες αποτελούν κομμάτι της καθημερινότητας των ασθενών με αρρυθμιστο ΣΔ, και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις (π.χ. διαβητικό κόμα) να απειλήσουν ακόμα και την ίδια τους τη ζωή, αν δεν τους παρασχεθεί άμεσα ιατρική βοήθεια.

Από την άλλη πάλι πλευρά, οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές της νόσου - οι οποίες συνιστούν και τον σημαντικότερο, λόγω επιδείνωσης της ποιότητας ζωής, αλλά και αυξημένης θνητότητας των διαβητικών ασθενών, είναι: οι αγγειακές νόσοι (στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αγγειοπάθεια, και εξ αυτής τα έλκη των

κάτω άκρων - που μπορεί να εξελιχθούν σε γάγγραινα και να απαιτηθεί ακρωτηριασμός), οι νευροπάθειες (προσβολή του περιφερικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος), η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, και η στυτική δυσλειτουργία που είναι απότοκος τόσο της αγγειακής, όσο και της νευρικής προσβολής (Saberzadeh and Ardestani et al, 2018; Jiang et al, 2020) (Εικόνα 9).

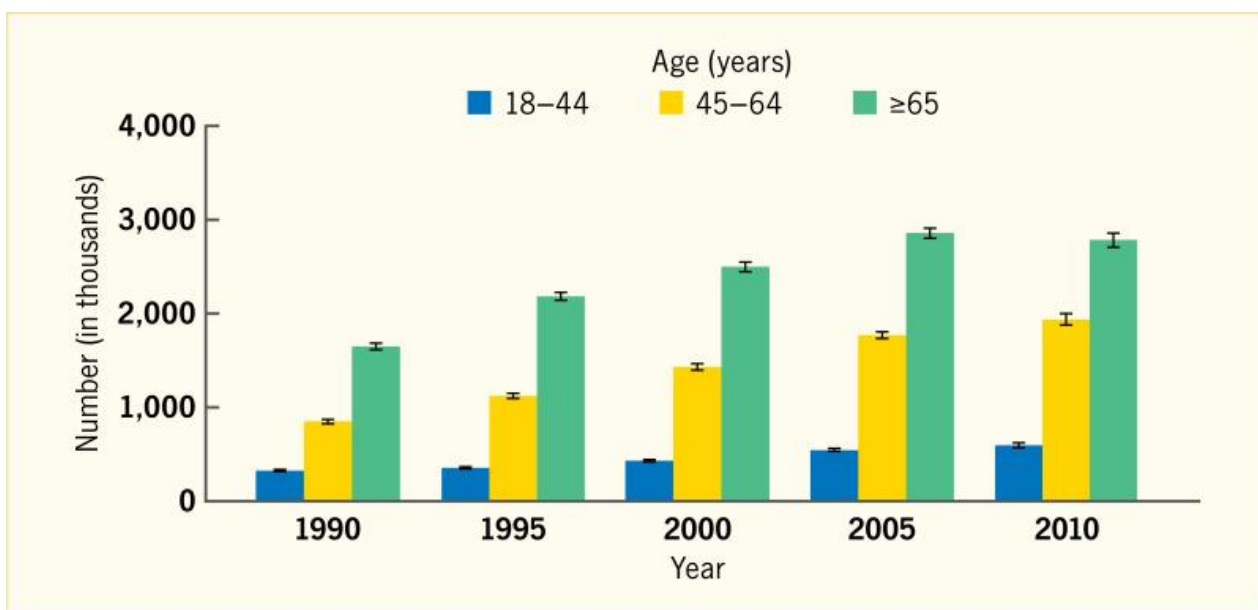


Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση των σπουδαιότερων μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του ΣΔ τύπου II, καθώς και της βασικής αιτιολογία τους (Πηγή: Jiang et al, 2020).

1.4. Κόστος στον τομέα της υγείας από την παρακολούθηση και τη νοσηλεία ασθενών με ΣΔ

Ο ΣΔ αποτελεί, λοιπόν, αδιαμφισβήτητα ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα της ανθρωπότητας του σύγχρονου δυτικού - ως επί το πλείστον - κόσμου, που επιβαρύνει σημαντικά κάθε χρόνο τα συστήματα υγείας των εκάστοτε κρατών. Η επιβάρυνση αυτή αφορά την παρακολούθηση της πορείας νόσου (τακτικοί έλεγχοι, ιατρικές επισκέψεις, διατροφική ή/και φυσιοθεραπευτική παρακολούθηση κ.ά.), αλλά και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των βραχυπρόθεσμων και των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της νόσου (φαρμακευτική αγωγή, νοσηλείες, χειρουργικές επεμβάσεις κ.ά.). Το κόστος στη δημόσια υγεία για τον ΣΔ είναι υπέρογκο και γιγαντώνεται συνεχώς με μια αύξηση της τάξης των 316% να έχει συντελεστεί τα τελευταία 15 χρόνια έχοντας μάλιστα ξεοδευτεί 966 δισεκατομμύρια δολάρια παγκόσμια και 1.92 εκατομμύρια δολάρια στην Ελλάδα το 2021. Στις Η.Π.Α., από την πιο πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία, είναι σήμερα γνωστό ότι, κατά το

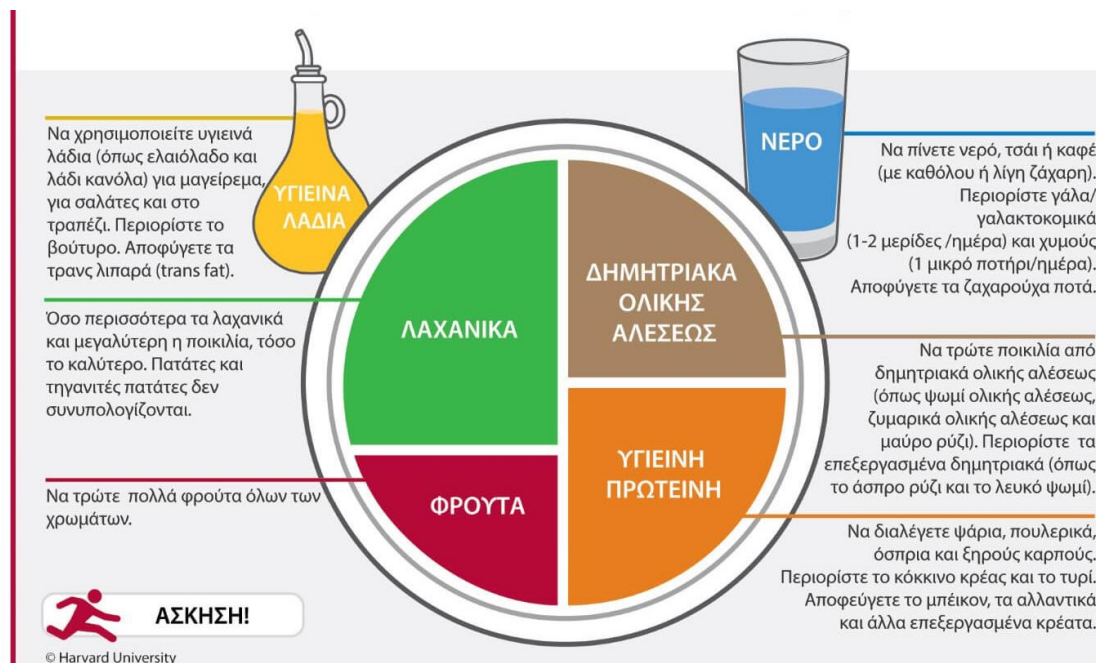
χρονικό διάστημα 1990-2010, η ετήσια επίπτωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω επιλοκών του διαβήτη σχεδόν διπλασιάστηκε (Εικόνα 10).



Εικόνα 10. Η ετήσια επίπτωση των εισαγωγών σε νοσοκομείο εξαιτίας επιλοκών του ΣΔ, για ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών, που διαμένουν στις ΗΠΑ, κατά το χρονικό διάστημα 1990-2010. Παρατηρείται έκδηλη η σχεδόν 100% αύξηση στις εισαγωγές (Πηγή: *National Hospital Discharge Surveys 1990, 1995, 2000, 2005, 2010*, διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567979/figure/ch40.fig35/?report=objectonly>).

Ανάλογη άνοδο παρουσιάζουν και τα ποσοστά εισαγωγής των διαβητικών ασθενών σε νοσοκομεία και κλινικές ανά τον κόσμο, μέσα στα τελευταία χρόνια, για λόγους που σχετίζονται με την επιδημιολογική αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της νόσου, όπως αυτή περιγράφηκε παραπάνω.

Για τον λόγο αυτόν, η πρόληψη του ΣΔ με έναν υγιεινό τρόπο ζωής, αλλά και η έγκαιρη και αποτελεσματική διαχείριση της διαβητικής συμπτωματολογίας - όταν η νόσος έχει ήδη εγκατασταθεί, αποτελούν τα σημεία - κλειδιά για τη μείωση της επιβάρυνσης των συστημάτων υγείας των χωρών του κόσμου, αλλά και για την εν γένει βελτίωση της ποιότητας ζωής των πληθυσμών.



Εικόνα 11. Η διατροφή ως μείζων σύμμαχος στην πρόληψη του ΣΔ (Τροποποιημένη από: Harvard T.H. Chan School of Public Health).

2. Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΠ)

2.1. Η Διαβητική Νευροπάθεια: ορισμοί, διαφοροδιάγνωση, επιδημιολογικά στοιχεία, κλινική εικόνα

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, η Διαβητική Νευροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί μία από τις σπουδαιότερες και σοβαρότερες μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ. Ο επίσημος ορισμός για το είδος αυτό της νευροπάθειας έρχεται εξ' αποκλεισμού των υπόλοιπων αιτιών νευροπάθειας: με άλλα λόγια, ως διαβητική νευροπάθεια ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ένας ασθενής με ιστορικό ΣΔ (τύπου I ή τύπου II) παρουσιάζει σημεία ή/ και συμπτώματα δυσλειτουργίας ενός ή περισσότερων νεύρων, όταν στον ασθενή αυτόν έχουν προηγουμένως αποκλειστεί άλλες πιθανές αιτίες για τη νευροπάθεια αυτή, όπως αυτές που παρουσιάζονται στον κάτωθι πίνακα:

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση ΔΠ (Τροποποιημένος από: Pop-Busui, 2017)

Διαφορική Διάγνωση ΔΠ
Μεταβολικά Αίτια
Αμυλοείδωση

Υποθυρεοειδισμός

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Τοξικά Αίτια

Αλκοόλ

Αντινεοπλασματικά φάρμακα (π.χ. vincristine, cisplatin)

Ισονιαζίδη

Νιτροφουραντοΐνη

Κολχικίνη

Αμιοδαρόνη

Βαρέα μέταλλα (Μόλυβδος, Αρσενικό, Υδράργυρος)

Κακοήθη Νοσήματα

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Λέμφωμα

Ανεπάρκεια Βιταμινών

Βιταμίνη Β12

Θειαμίνη (Β1)

Πυριδοξίνη (Β6)

Νευροπάθειες που σχετίζονται με λοιμώδεις και φλεγμονώδεις νόσους

Σύνδρομο Guillain – Barre

Νόσος Hansen (Λέπρα)

Νόσος Lyme (Βορρελίωση)

Ηπατίτιδα Β

Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια

Σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (λοίμωξη HIV)

Σαρκοείδωση

Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

Οικογενή αίτια

Νόσος Charcot – Marie – Tooth

Κληρονομική νευροπάθεια αισθητικού τύπου

Μυοσκελετικά και Ρευματικά Νοσήματα

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Εκφυλιστική Σπονδυλαρθρίτιδα

Άλλες εκφυλιστικές αρθρίτιδες

Ινομυαλγία

Άλλα αίτια

Οξώδης πολυαρτηρίτιδα

Παραπρωτεΐναιμίες

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, η διαφορική διάγνωση είναι πολύ σημαντικό να γίνει σωστά, διότι ένα 10% περίπου των ασθενών με ΣΔ έχουν άλλη αιτιολογία για τη νευροπάθειά τους και, επομένως, η διάγνωσή τους τελικά δεν είναι η ΔΝ. Από την άλλη πάλι πλευρά, φαίνεται βάσει πρόσφατων μελετών πως η ΔΝ αφορά ένα 20-50% των ασθενών με ΣΔ και το 10-20% των συνολικών περιστατικών νευροπάθειας ανά τον κόσμο, και μάλιστα έχει ενδεικτικά διαπιστωθεί ότι 5 μόλις χρόνια μετά από τη διάγνωση του διαβήτη, το 26% των ασθενών έχει κάποιας μορφής ΔΝ, ποσοστό που στα 10 χρόνια έχει ανεβεί στο 41% (Bodman and Varacallo, 2022). Τα ποσοστά αυτά ξεκάθαρα δείχνουν πως η ΔΝ, είναι τελικά μια αρκετά συχνά συναντώμενη διαβητική επιπλοκή, στην κλινική πράξη (Dyck et al, 1993; Bodman and Varacallo, 2022).

Η **αιτιοπαθογένεια** της ΔΝ είναι πολυσχιδής. Οι περισσότερες πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι οι απότομες αιχμές (“*peaks*”) αύξησης των επιπέδων γλυκόζης του αίματος που παρατηρείται στον αρρυθμισμό ΣΔ, με τον καιρό διαταράσσουν την ομαλή τροφοδότηση των νευραξόνων σε οξυγόνο και σε θρεπτικά συστατικά, με αποτέλεσμα τελικά να επέρχεται καταστροφή των νευρών, μέσα από πολύπλοκες βιοχημικές διεργασίες που περιλαμβάνουν το αυξημένο οξειδωτικό στρες και τη συσσώρευση διαφόρων – νευροτοξικών – υποπροϊόντων του κυτταρικού μεταβολισμού, όπως είναι η σορβιτόλη και τα γλυκοζυλιωμένα κυτταρικά κατάλοιπα. Παράλληλα, άλλοι προδιαθεσικοί μοριακοί παράγοντες είναι επίσης: η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, οι συνθήκες γενικευμένης φλεγμονής που επικρατούν στον οργανισμό, η αυξημένη απόπτωση και πολλοί ακόμη, που μένει στο μέλλον να μελετηθούν (Callaghan et al, 2012; Ghotaslou et al, 2018; Pop-Busui et al, 2022; Bodman and Varacallo, 2022) (Εικόνα 12).

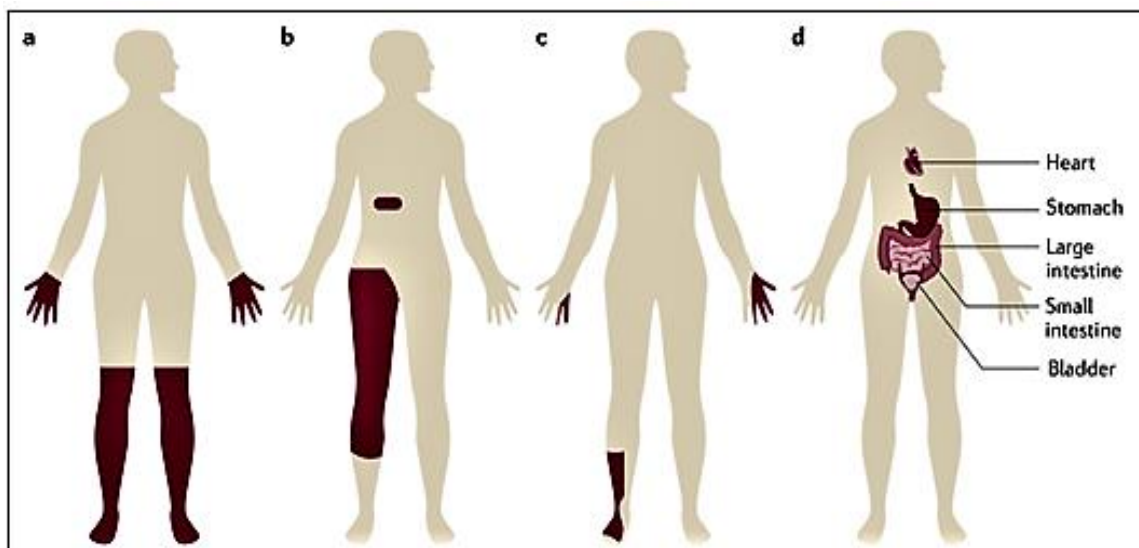


Εικόνα 12. Αδρή σχηματική απεικόνιση των σπουδαιότερων αιτιολογικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν ώστε να προκύψει τελικά η διαβητική νευροπάθεια (Πηγή: Pop-Busui et al, 2022).

Αξίζει στο σημείο αυτό να υπερτονιστεί η συμβολή των αρρυθμιστων αυξημένων επιπέδων γλυκόζης του αίματος στην παθογένεια των ΔΝ, αφού - βάσει πρόσφατων μελετών - έχει αποδειχθεί ότι ο επαρκής και μακροχρόνιος επιτυχημένος έλεγχος της γλυκόζης του αίματος στους διαβητικούς ασθενείς (ευγλυκαιμία) μπορεί να επιφέρει μέχρι και 78% μείωση τις πιθανότητας προσβολής από κάποια μορφή ΔΝ - με ιδιαίτερη έμφαση στον ΣΔ τύπου Ι (DCCT Research Group, 1993; Callaghan et al, 2012).

2.2. Ταξινόμηση της ΔΝ

Από άποψη κλινικής ταξινόμησης, η ΔΝ δεν αποτελεί στην πραγματικότητα μια ενιαία κλινική οντότητα, αλλά μια «ομπρέλα» κλινικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από βλάβη ενός ή περισσότερων νεύρων του σώματος, σε έδαφος ΣΔ. Οι βλάβες αυτές μπορεί να είναι οξείες και αναστρέψιμες ή προοδευτικά εμφανιζόμενες και μόνιμες - με τη δεύτερη κατηγορία να είναι και οι σοβαρότερες. Έτσι, ο όρος της ΔΝ περιλαμβάνει μια σειρά από επιμέρους είδη νευροπαθειών, που δέχονται διάφορες ταξινομήσεις, καθεμιά από τις οποίες έχει σήμερα τους υποστηρικτές της. (Εικόνες 13, 14 και Πίνακας 2)



Εικόνα 13. Τα σημαντικότερα είδη ΔΝ: (a) Περιφερική νευροπάθεια των παχέων ιών, (b) Ριζοπάθεια, (c) Μονονευροπάθεια, και (d) Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Πηγή: Feldman et al, 2019).

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των ΔΝ, σε: (A) Διάχυτες νευροπάθειες παχέων ή και λεπτών ιών, (B) Πολλαπλές μονονευρίτιδες, (C) Ριζοπάθειες και πολυριζοπάθειες, και (D) Μη διαβητικές νευροπάθειες, που ωστόσο συναντώνται συχνά στους ασθενείς με ΣΔ. (Πηγή: Anandhanarayanan et al, 2022).

Ταξινόμηση των Διαβητικών Νευροπαθειών

A) Διάχυτες νευροπάθειες παχέων ή/ και λεπτών ιών

- Περιφερικές Συμμετρικές Νευροπάθειες (κυρίως λεπτών ιών, κυρίως παχέων ιών και μεικτές)
- Νευροπάθειες του ΑΝΣ (καρδιαγγειακού τύπου, γαστρεντερικού τύπου, ουρογεννητικού τύπου κ.α.)

B) Πολλαπλές Μονονευρίτιδες

C) Ριζοπάθειες και Πολυριζοπάθειες

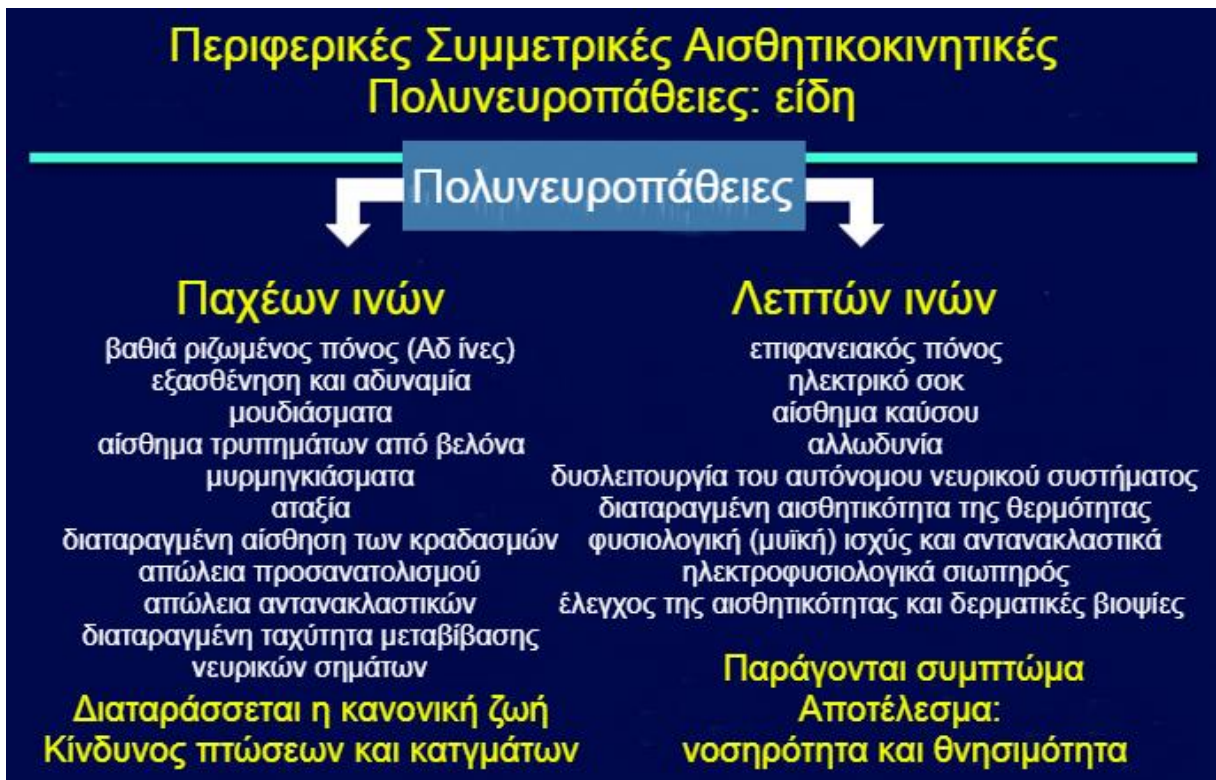
D) Νευροπάθειες μη διαβητικές που συναντώνται συχνά σε ασθενείς με ΣΔ

Διαβητικές Νευροπάθειες



Εικόνα 14. Διαχωρισμός των ΔΝ, σύμφωνα με ένα διαφορετικό σύστημα ταξινόμησης, σε: α) Περιφερική νευροπάθεια των μεγάλων ινών, (β) Περιφερική νευροπάθεια των μικρών ινών, (γ) Εγγύς κινητική νευροπάθεια, (δ) Οξείες μονονευροπάθειες, και (ε) Νευροπάθειες οφειλόμενες σε μηχανική παγίδευση νεύρων (Τροποποιημένη εικόνα από: Anandhanarayanan et al, 2022).

Έτσι λοιπόν, ξεκινώντας από τις Περιφερικές Συμμετρικές Αισθητικοκινητικές Πολυνευροπάθειες (*Distal Symmetric Sensorimotor Polyneuropathies*), είναι σήμερα γνωστό ότι πρόκειται για τον πιο συχνό, γενικό τύπο νευροπάθειας (που υποδιαιρείται περαιτέρω σε μικρών ινών – small fiber, και μεγάλων ινών – large fiber), και που προσβάλλει τα νεύρα κυρίως των κάτω άκρων, με τρόπο συμμετρικό, με «κατανομή καλτσών», αλλά και των άνω άκρων, με «κατανομή γαντιών» (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Η περαιτέρω διάκριση των περιφερικών συμμετρικών αισθητικοκινητικών πολυνευροπαθειών (Τροποποιημένη από: Anandhanarayanan et al, 2022).

Οι βλάβες που παρουσιάζονται εδώ είναι ως επί το πλείστον αισθητικού τύπου (μειωμένη αισθητικότητα ή/ και κατηρηγμένη αισθητικότητα στην αντίληψη του πόνου, αφής, ψυχρού - θερμού, παλλαισθησίας και δονήσεων), αλλά προϊόντος του χρόνου, δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις που παρουσιάζονται και κινητικού τύπου βλάβες, οι οποίες τελικά και καταλήγουν σε μυϊκή αδυναμία και ατροφία. Παράλληλα, είναι συχνό να αναφερθούν παραισθησίες, υπεραισθησίες, αιμωδίες, καυσαλγίες, διαξιφιστικά άλγη, αίσθημα θερμοότητας και επώδυνη αίσθηση στην επαφή με τα κλινοσκεπάσματα. Επίσης, στα κλινικά σημεία που διαπιστώνει εδώ ο κλινικός ιατρός περιλαμβάνονται: η μείωση ή η κατάργηση των αχίλλειων αντανακλαστικών, η μείωση της αντίληψης του πόνου και της πίεσης, η μείωση της επιπολής ή/ και της εν τω βάθει αισθητικότητας και η μείωση της ικανότητας διάκρισης μεταξύ ψυχρού και θερμού. Για την κλινική αξιολόγηση των σημείων αυτών, χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πρακτική μια σειρά από αξιόπιστα κλινικά εργαλεία και δοκιμασίες σωματοαισθητικού ελέγχου που θα αναλυθούν παρακάτω.

Επιπλέον, οι ΔΠ (*Diabetic Polyneuropathies*) που αποτελούν και τον βασικό θεματικό άξονα της παρούσας εργασίας, έχουν σαφώς τεκμηριωμένη διαβητική αιτιολογία, και το γνώρισμα που τις διακρίνει από τις λοιπών τύπων νευροπάθειες που προαναφέρθηκαν, είναι ότι χαρακτηρίζονται από την ταυτόχρονη προσβολή περισσότερων του ενός νεύρων στον οργανισμό του ασθενούς.

Μία άλλη μεγάλη κατηγορία διαβητικών νευροπαθειών, είναι οι Νευροπάθειες του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) (*Autonomic Neuropathies*), οι οποίες ανήκουν στις νευροπάθειες των λεπτών ινών. Οι νευροπάθειες αυτές εκδηλώνονται από τα νεύρα του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα κλινικά της γνωρίσματα μπορεί να περιλαμβάνουν: την ταχυκαρδία στην ηρεμία (>100 σφίξεις ανά λεπτό), τη μειωμένη ικανότητα για άσκηση με αίσθημα αδυναμίας και εύκολη κόπωση, την ορθοστατική υπόταση που μπορεί να συνοδεύεται από ζάλη, αδυναμία, κόπωση, και συγκοπτικές κρίσεις, τη σιωπηλή (ασυμπτωματική, δηλαδή χωρίς την αίσθηση του πόνου) ισχαιμία του μυοκαρδίου, τη χρόνια δυσκοιλιότητα η οποία ενίοτε μπορεί να εναλλάσσεται με τη διάρροια - και ιδιαίτερα κατά τις βραδινές ώρες, τη γαστροπάρεση που εκδηλώνεται με συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό σύστημα, όπως επιγάστριο άλγος, αίσθημα γαστρικής πληρότητας, ναυτία, έμετος, ερυγές, και γαστρικός παφλασμός επί νηστείας, τη στυτική δυσλειτουργία ή/ και παλίνδρομη εκσπερμάτιση, τις διαταραχές της εφίδρωσης (υπεριδρωσία, ανιδρωσία, γευστική εφίδρωση κ.ά.), τις διαταραχές της ούρησης (νευρογενής ουροδόχος κύστη κ.ά.), και τις διάφορες διαταραχές της όρασης. Όλες αυτές οι περιπτώσεις δικαιολογούν έναν ισχυρό βαθμό υποψίας για την αυτόνομη νευροπάθεια.

Ακόμα μία σπουδαία κατηγορία νευροπαθειών, είναι οι μονονευροπάθειες (*Mononeuropathies*). Οι βλάβες των νεύρων, εδώ, μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές και εκδηλώνονται ως προσβολή ορισμένων εγκεφαλικών συζυγιών (συχνότερα του κοινού κινητικού, του τροχλιακού, του απαγωγού και του προσωπικού), και νωτιαίων νεύρων (συχνότερα του μέσου νεύρου, του ωλένιου, του κερκιδικού -στα άνω άκρα, και του περονιαίου- στα κάτω άκρα). Η προσβολή αυτή αποδίδεται ως επί το πλείστον σε ισχαιμία του ανάλογου νεύρου και εκδηλώνεται υπό μορφή παράλυσης των εννευρωμένων μυών (αν το νεύρο είναι κινητικό) είτε με αισθητικά συμπτώματα (αν το νεύρο είναι αισθητικό), και εμφανίζεται αιφνιδίως. Οι παραλύσεις αυτές διαρκούν περίπου 3 μήνες και στη συνέχεια συνήθως υποχωρούν μόνες τους, χωρίς θεραπευτική αγωγή (ωστόσο ο σωστός γλυκαιμικός έλεγχος έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να επισπεύσει σημαντικά την αποκατάσταση της λειτουργίας του νεύρου).

2.3. Διάγνωση της ΔΠ

Η διάγνωση της ΔΠ βασίζεται κυρίως στην παρουσία συμπτωμάτων ή/ και σημείων δυσλειτουργίας των περιφερικών νεύρων σε ασθενείς με ΣΔ, αφού έχουν αποκλειστεί άλλες αιτιολογίες. Ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 για 5 ή περισσότερα χρόνια και όλοι οι ασθενείς με ΣΔ

τύπου 2 θα πρέπει να αξιολογούνται ετησίως για ΔΠ χρησιμοποιώντας ιατρικό ιστορικό και απλές κλινικές εξετάσεις σωματοαισθητικού ελέγχου (ακολουθούν παρακάτω) (Pop-Busui et al, 2017) .

Τυπικά, η παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων νευρικής δυσλειτουργίας προσδίδει μεγαλύτερη βεβαιότητα για τη διάγνωση, αν και οι ανωμαλίες στη δοκιμή ταχύτητας νευρικής αγωγιμότητας των κάτω άκρων και στο εύρος των αισθητικών και κινητικών νεύρων που αξιολογήθηκαν σε Δοκιμές Νευρικής Αγωγιμότητας (Nerve Conduction Study: NCS) παρέχουν ακόμη περαιτέρω στοιχεία. Για τη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών, η διάγνωση της ΔΠ βασίζεται αποκλειστικά στο ιστορικό και την εξέταση και δεν απαιτείται πρόσθετος έλεγχος.

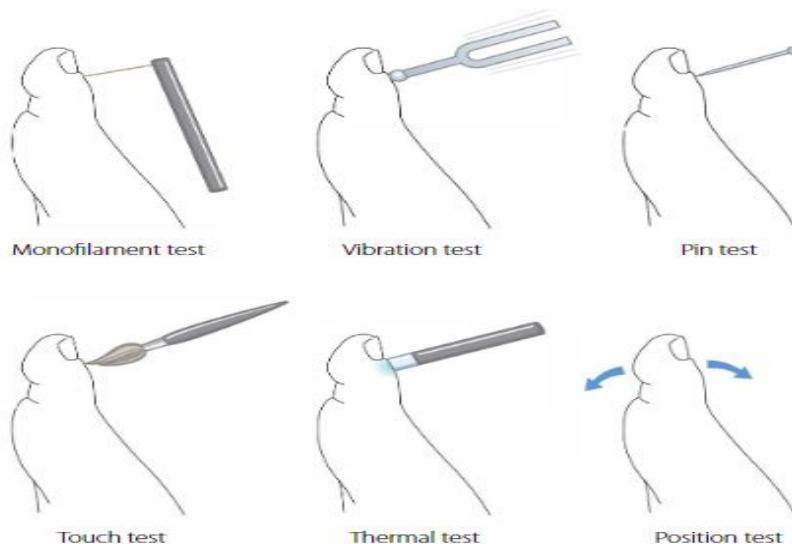
Ο αντικειμενικός επιβεβαιωτικός έλεγχος χρησιμοποιείται πιο συχνά στο πλαίσιο της έρευνας ή ως μέρος της διαγνωστικής εργασίας ασθενών με άτυπες κλινικές εκδηλώσεις.

Τα συμπτώματα της ΔΠ είναι μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, πόνος, αδυναμία και αστάθεια, που ξεκινούν περιφερικά (στα δάχτυλα των ποδιών) και εξαπλώνονται εγγύτερα και στη συνέχεια στα δάχτυλα των άνω άκρων, όταν συνήθως τα συμπτώματα των κάτω άκρων φτάσουν στα γόνατα. Οι ασθενείς συχνά έχουν κυρίως νευροπάθεια μικρών ινών νωρίς στην πορεία της ΔΠ ή όταν διαγιγνώσκονται με προδιαβήτη, ενώ ο τραυματισμός από μεγάλες ίνες συνήθως συμβαίνει αργότερα στην πορεία της νόσου, αν και αυτό δε συμβαίνει πάντα (Feldman, 2019).

Τα κλινικά ευρήματα της ΔΠ, τα οποία επιβεβαιώνονται μέσω της Ποσοτικής Αισθητηριακής Δοκιμής (Quantitative Sensory Test: QST) είναι η απώλεια της αίσθησης του ελαφρού αγγίγματος και τσιμπήματος, της θερμοκρασίας, της παλαισθησίας και της δόνησης και της ιδιοδεκτικότητας . Αυτές οι αισθητηριακές διαφοροποιήσεις ελέγχονται, αρχικά, με την εφαρμογή του αισθητηριακού ερεθίσματος σε μια περιοχή όπου αναμένονται φυσιολογικές αποκρίσεις, όπως το μέτωπο. Μετά από αυτό, το ερέθισμα εφαρμόζεται στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού και στη συνέχεια μετακινείται κεντρικότερα στο άκρο, στο επίπεδο όπου η αίσθηση είναι φυσιολογική για σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ο έλεγχος QST περιλαμβάνει τα εξής:

- I. Χρήση μονοϊνιδίου 10 γραμμαρίων των Semmes – Weinstein για αντίληψη του ελαφρού αγγίγματος.
- II. Χρήση αιχμηρού αντικειμένου, όπως παραμάνας ή καρφίτσας, για αντίληψη τσιμπήματος.
- III. Χρήση δονούμενου διαπασών με συχνότητα 128Hz για αντίληψη της παλλαισθησίας.

- IV. Χρήση βιοθεσιόμετρου για αντίληψη της δόνησης
- V. Έλεγχο θερμότητας με χρήση θερμής – ψυχρής ράβδου
- VI. Έλεγχο ιδιοδεκτικότητας με μικρές κινήσεις της περιφερικής μεσοφαλαγγικής άρθρωσης του μεγάλου δακτύλου στο χώρο



Εικόνα 16. Επιμέρους δοκιμασίες του QST
 (Πηγή: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdi.13105>)

Οι κλινικές εκδηλώσεις ΔΠ που είναι εμφανείς κατά την κλινική εξέταση μπορεί να περιλαμβάνουν, πέραν από ανωμαλίες των πρωτογενών αισθητηριακών μορφών που προηγήθηκαν, και σημάδια στο κινητικό σύστημα, στα τενόντια αντανακλαστικά και στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ).

Τα κινητικά σημάδια μπορεί να περιλαμβάνουν ατροφία και αδυναμία εγγενών μυών του ποδιού και σχετικές παραμορφώσεις του ποδιού, όπως σφυροδάχτυλα και υψηλή ποδική καμάρα. Δεδομένου ότι η υψηλή ποδική καμάρα δεν υποδηλώνει πάντα πολυνευροπάθεια, από μόνο του δεν αποτελεί επαρκή ένδειξη.

Τα τενόντια αντανακλαστικά είναι συχνά μειωμένα ή μη εκτρεπτόμενα. Το μειωμένο αντανακλαστικό του αχιλλείου τένοντα είναι πολύτιμο σημάδι ΔΠ. Ωστόσο, η ερμηνεία του ευρήματος αυτού απαιτεί σημαντική κλινική εμπειρία και κρίση ενώ, πρέπει να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες που συντελούν σε μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά, όπως η ριζοπάθεια, εστιακές νευροπάθειες και ηλικίες άνω των 65 – 70 ετών (England, 2005). Σημάδια συμμετοχής του ΑΝΣ μπορεί επίσης να αποτελούν ευρήματα που συνάδουν με μια ΔΠ, εάν έχουν επηρεαστεί μικρές ίνες. Η αυτόνομη δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινά περιφερικά και μπορεί να περιλαμβάνει ανωμαλίες εφίδρωσης ή

κυκλοφορική αστάθεια στα πόδια.

Τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία της ΔΝ μπορούν να συνδυαστούν σε κλίμακες, όπως στο Toronto Clinical Neuropathy Score¹³⁵, το τροποποιημένο Toronto Clinical Neuropathy Score¹³⁶ ή το Michigan Diabetic Neuropathy Score¹³⁷.

Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος ή παραπομπή σε νευρολόγο σπάνια χρειάζεται για προσυμπτωματικό έλεγχο, εκτός από περιπτώσεις όπου τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι άτυπα, η διάγνωση είναι ασαφής ή υπάρχει υποψία διαφορετικής αιτιολογίας. Τα άτυπα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν κινητική μεγαλύτερη από αισθητική νευροπάθεια, ταχεία έναρξη ή ασύμμετρη εμφάνιση. Παρόλα αυτά, όμως, η πιο ακριβής διάγνωση της ΔΠ περιλαμβάνει συνδυασμό από κλινικά συμπτώματα – σημεία και ηλεκτροδιαγνωστικά ευρήματα. Τα ηλεκτροδιαγνωστικά ευρήματα θα πρέπει να περιλαμβάνονται ως μέρος της διάγνωσης, καθώς προσφέρουν μεγαλύτερο βαθμό ειδικότητας.

Οι ηλεκτροδιαγνωστικές αξιολογήσεις περιλαμβάνουν συνήθως: NCS, όσο και Ηλεκτρομυογράφημα (EMG). Στη διάγνωση της ΔΠ, η διενέργεια NCS είναι το πιο κατατοπιστικό μέρος της ηλεκτροδιαγνωστικής αξιολόγησης. Βέβαια, να επισημανθεί ότι οι NCS αντικατοπτρίζουν κυρίως τη λειτουργική κατάσταση των μεγάλων εμμύελων αισθητικών και κινητικών νευρικών ινών στα άκρα και όχι των ινών του πόνου.

Ένα απλοποιημένο πρωτόκολλο NCS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της παρουσίας ΔΠ. Το πρωτόκολλο είναι το εξής:

1. Διενεργείται NCS στο αισθητικό γαστροκνήμιο και στο κινητικό περονιαίο νεύρο στο ένα μόνο κάτω άκρο. Συνολικά, αυτές οι NCS είναι οι πιο ευαίσθητες για την ανίχνευση ΔΠ. Εάν και οι δύο δοκιμές είναι φυσιολογικές, δεν υπάρχει ένδειξη ΔΠ και, έτσι, δεν χρειάζονται περαιτέρω NCS.
2. Εάν οι NCS στο γαστροκνήμιο και στο περονιαίο νεύρο βγούνε μη φυσιολογικές, προτείνεται η εκτέλεση επιπρόσθετων NCS. Αυτές θα πρέπει να περιλαμβάνουν έλεγχο τουλάχιστον του αισθητικού ωλένιου, του αισθητικού μέσου και του κινητικού ωλένιου νεύρου στο ένα άνω άκρο. Μπορούν επίσης να πραγματοποιηθούν NCS ετερόπλευρα στο αισθητικό γαστροκνήμιο νεύρο και σε ένα άκρο μόνο στο κινητικό κνημιαίο νεύρο, σύμφωνα με την κρίση του θεράποντα ιατρού.
3. Εάν βγει φυσιολογική η NCS για οποιοδήποτε από τα νεύρα που μελετήθηκαν (αισθητικό ή κινητικό), θα πρέπει να πραγματοποιηθεί NCS του ετερόπλευρου νεύρου.
4. Εάν βγει φυσιολογική η NCS στο κινητικό περονιαίο νεύρο, τότε διενεργείται NCS στο ομόπλευρο κινητικό κνημιαίο νεύρο (England, 2005)

Το EMG μπορεί να αποκαλύψει μερική απονεύρωση σε εγγενείς μύες των κάτω άκρων ως πρώιμο σημάδι ΔΠ, να διευκρινίσει επίσης εστιακά ή ασύμμετρα κλινικά ευρήματα που δεν ανιχνεύονται με τις NCS και να βοηθήσει στην τεκμηρίωση της παρουσίας ή απουσίας πολυριζοπάθειας ή άλλων περιφερικών διαταραχών που επικαλύπτονται από τη ΔΠ. Συνεπώς, μια πλήρης ηλεκτροδιαγνωστική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένου και του EMG, παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση ΔΠ. Για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, ωστόσο, αρκούν οι NCS (Dyck, 1988).



Εικόνα 17. Το EMG και η NCS ως σημαντικά ηλεκτροδιαγνωστικά μέσα της ΔΠ (Πηγή: <https://hhtspine.com/neurophysiology-tests-electrodiagnostic-study/>).

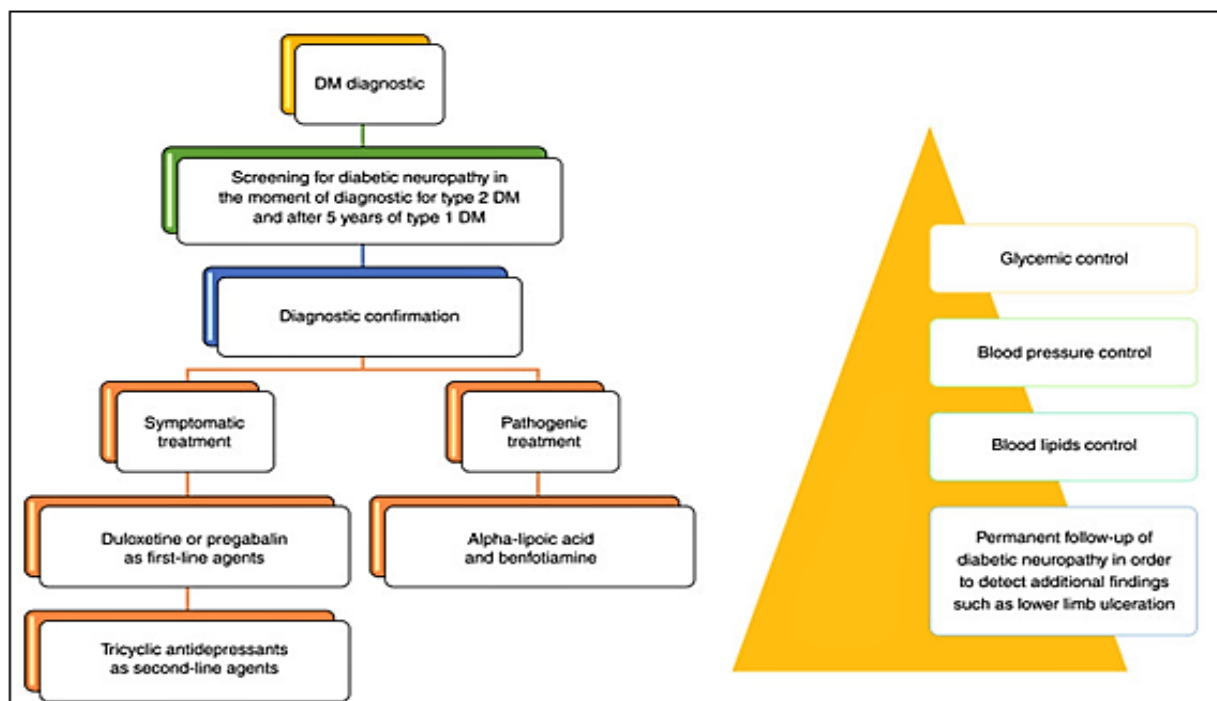
Τέλος, για τη διάγνωση της ΔΠ έχει χρησιμοποιηθεί και η βιοψία νεύρων. Όμως, είναι επεμβατική μέθοδος και έχει δείξει μια σειρά από βιοχημικές και μορφολογικές ανωμαλίες που συμβαίνουν κατά τη διενέργειά της. Συγκεκριμένα, έχουν παρατηρηθεί μοτίβα διάχυτης ή πολυεστιακής απώλειας ινών, όπως π.χ. αξονική ατροφία, οίδημα των κομβίων και μικροαγγειακή αλλαγή. Η ομάδα του Συνεδρίου για τη ΔΝ στο Σαν Αντόνιο συνιστά ότι κατά την αξιολόγηση της ανθρώπινης ΔΠ, οι βιοψίες νεύρων θα πρέπει να γίνονται μόνο στα πλαίσια καλά σχεδιασμένων μελετών που στοχεύουν στην αύξηση της κατανόησης της βασικής αιτιολογίας ή του μηχανισμού δράσης θεραπευτικών μέσων, και, άρα, δεν προτείνεται για τη διάγνωση ΔΠ για μεμονωμένες κλινικές περιπτώσεις.

2.4. Βασικές αρχές παρακολούθησης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΔΠ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΠ αποτελεί αναμφισβήτητα μια σημαντική πρόκληση για τον σύγχρονο γιατρό, που καλείται, αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση, να προβεί στον σχεδιασμό του κατάλληλου - κατά περίπτωση - πλάνου φροντίδας. Όλοι οι ασθενείς που

πρώτη φορά διαγιγνώσκονται με ΣΔ (είτε τύπου I, είτε τύπου II) θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα ΔΠ (ή και ΔΝ) (Εικόνα 18). Ο έλεγχος αυτός είναι σημαντικός, κυρίως εξαιτίας του γεγονότος ότι μια βλάβη των νεύρων κατά κανόνα παίρνει αρκετά χρόνια για να εξελιχθεί, αλλά και ο ΣΔ δεν μπορεί κανείς να διευκρινίσει πάντοτε με απόλυτη ακρίβεια σιγουριά για πόσο χρονικό διάστημα πριν τεθεί η επίσημη διάγνωση προϋπήρχε (Ang et al, 2014; Luna et al, 2021). Επομένως, μπορεί παράλληλα με τον ΣΔ να εξελισσόταν προοδευτικά και η νευροπάθεια στον ασθενή. Από τη στιγμή του πρώτου αυτού ελέγχου, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι ο έλεγχος για πιθανή ΔΠ θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε ετήσια τουλάχιστον βάση, εκτός κι αν στο μεσοδιάστημα προκύψουν κλινικές ενδείξεις ή υποψίες που να συνηγορούν υπέρ της τακτικότερης μέριμνας για νευρολογικό έλεγχο. Ταυτόχρονα με τον νευρολογικό αυτό έλεγχο, θα πρέπει επίσης να διασφαλίζεται στον ασθενή και η μακροπρόθεσμη νορμογλυκαιμία, καθώς και τα φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων του αίματος και αρτηριακής πίεσης -καθότι οι παράγοντες αυτοί έχει αποδειχθεί πως λειτουργούν προδιαθεσικά για περαιτέρω νευρολογικές βλάβες σε βάθος χρόνου (Ang et al, 2014; Luna et al, 2021) (Εικόνα 18). Παράλληλα, θα πρέπει κανείς να έχει υπόψην του ότι μια πιθανή έλλειψη υποκειμενικών συμπτωμάτων από την πλευρά του ασθενούς (πόνος, αιμωδίες, μειωμένη αισθητικότητα κ. ά.) δεν αποκλείει την ύπαρξη κάποιας πολυνευροπάθειας, η οποία να υπάρχει σιωπηρά και να εξελίσσεται σε βάθος χρόνου, παράλληλα με τον ΣΔ.

Είναι επιτακτικής σημασίας να διενεργείται τακτικά νευρολογικός έλεγχος για την επίτευξη ορθής θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΠ. Θα πρέπει κατ' αρχάς να τονιστεί εδώ ότι εξαιτίας του θεμελιώδους αξιώματος ότι οι νευρικοί ιστοί του ανθρώπινου σώματος αναγεννώνται ελάχιστα (πιο συγκεκριμένα, τα νευρικά κύτταρα δεν αναγεννώνται, αλλά οι τραυματισμένοι νευράξονες, εφόσον το κυτταρικό σώμα κατορθώνει να επιβιώσει, μπορούν να αναγεννώνται με συγκεκριμένο ρυθμό), δεν είναι σήμερα διαθέσιμη κάποια εξειδικευμένη θεραπευτική επιλογή που να προσφέρει πλήρη και μόνιμη αναστροφή της νευρολογικής συμπτωματολογίας και κλείνοντας να επισημανθεί πως η πλειοψηφία της θεραπείας της ΔΠ επικεντρώνεται ριζικά στην αναχαίτιση της επώδυνης συμπτωματολογίας και στις συνέπειες αυτού.



Εικόνα 18. Η οριστική διάγνωση για ΣΔ θα πρέπει απαραίτητως να συνοδεύεται και από νευρολογικό έλεγχο, για τη διαπίστωση πιθανής ΔΠ. Από τη στιγμή που η πολυνευροπάθεια διαπιστωθεί ότι υπάρχει, είναι διαθέσιμες διάφορες θεραπευτικές επιλογές (συμπτωματικές και αιτιολογικές - παθογενετικές), που μπορούν κατά περίπτωση να εφαρμοστούν παράλληλα με τον πλήρη και τακτικό γλυκαιμικό, λιπιδαιμικό και καρδιαγγειακό έλεγχο. (Πηγή: Bondar et al, 2021).

3. Ο ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ (ΝΠ)

3.1. Είδη του πόνου

Στη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία, έχουν αναφερθεί επτά διαφορετικά είδη πόνου στον άνθρωπο, καθένα από τα οποία προκύπτει ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης και λειτουργίας διαφορετικών σηματοδοτικών μονοπατιών στον εγκέφαλο και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, τα επτά διαφορετικά αυτά είδη του πόνου είναι τα παρακάτω:

- 1) Ο Οξύς πόνος. Προκύπτει στο σημείο λύσης των ιστών σε μια συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ή στο σημείο όπου βρίσκεται σε εξέλιξη μια οξεία φλεγμονώδης απόκριση στο σώμα. Η αίσθηση του πόνου εδώ, είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των αλγαισθητικών υποδοχέων του πόνου, και το τοπικό τραύμα ή φλεγμονή είναι δυνατόν - κατά περίπτωση - να μεταβάλουν τα χαρακτηριστικά των υποδοχέων που συμμετέχουν στη μεταβίβαση του σήματος, στις κεντρικές διασυνδέσεις του πόνου, αλλά και τη διαδρομή που ακολουθεί ο πόνος στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (Basbaum et al, 2009; Raffaelli et al, 2017; Chen et al, 2021).

- 2) Ο Χρόνιος πόνος. Πρόκειται για τον επίμονο (σε βάθος χρόνου) πόνο που συνδέεται κατά κανόνα με χρόνιες παθολογικές καταστάσεις (ΣΔ, αρθρίτιδα, νεοπλασίες κ.ά.) και που προκύπτει από την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής ή από τη μεταβολή των ιδιοτήτων των περιφερικών νεύρων (ΝΠ). Αξίζει στο σημείο αυτό να συμπληρωθεί ότι - με δεδομένο τον αμείωτο χαρακτήρα του πόνου αυτού - υπάρχουν πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο χρόνιος πόνος επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες (περιβαλλοντικούς ιδίως), όπως είναι το άγχος και τα έντονα συναισθήματα (Basbaum et al, 2009; Raffaelli et al, 2017; Chen et al, 2021).
- 3) Ο Σωματικός πόνος. Πρόκειται για ένα είδος πόνου που μπορεί να εμπίπτει στην κατηγορία του οξέος ή του χρόνιου πόνου, και που ενεργοποιείται από τους αλγοϋποδοχείς που βρίσκονται είτε πάνω στο δέρμα, είτε βαθύτερα μέσα στους ιστούς του σώματος. Στην περίπτωση των αλγοϋποδοχέων που βρίσκονται στο δέρμα, ο πόνος περιγράφεται από τους ασθενείς ως οξύς ή καιόμενος, και είναι πάντα εντοπισμένος. Αντίθετα, στην περίπτωση των αλγοϋποδοχέων που βρίσκονται στους βαθύτερους ιστούς (συνδέσμους, τένοντες, οστά κτλ), ο πόνος περιγράφεται ως παλλόμενος και περισσότερο έντονος, και είναι λιγότερο εντοπισμένος (Sikandar and Dickenson, 2012; Raffaelli et al, 2017; Chen et al, 2021).
- 4) Ο Σπλαγγχνικός πόνος. Προκύπτει από τα όργανα των σπλάγγχων και της βαθιά εντοπισμένες δομές του σώματος (π.χ. πεπτικό σύστημα) και συνήθως δεν είναι εντοπισμένος. Υπεύθυνες για τη μεταβίβασή του είναι κατά κανόνα οι ίνες C (Sikandar and Dickenson, 2012; Chen et al, 2021).
- 5) Ο Νευροπαθητικός πόνος. Πρόκειται για ένα επίμονο είδος πόνου, που προκύπτει συχνά ως αποτέλεσμα της καταστροφής συγκεκριμένων νευρικών ινών, η οποία (καταστροφή) οδηγεί - με τη σειρά της - σε αυθόρμητες αισθήσεις «καψίματος» ή σε αλλαγές στη μεταβίβαση των νευροδιαβιβαστικών τους ιδιοτήτων (Campbell and Meyer, 2006; Chen et al, 2021). Να σημειωθεί εδώ ότι η κύρια διαφορά του νευροπαθητικού πόνου από τον αλγαισθητικό, είναι ότι ο ΝΠ δεν παρουσιάζεται ως απόκριση του οργανισμού σε κάποιο εξωτερικό ερέθισμα, αλλά οι αιτίες του είναι συνήθως ενδογενείς (βλ. παρακάτω στο παρόν κεφάλαιο).
- 6) Ο Αλγαισθητικός πόνος. Πρόκειται για ένα οξύ – συνήθως - είδος πόνου, που παρουσιάζεται ως απόκριση του οργανισμού σε μία συγκεκριμένη (εξωγενή συνήθως) παθολογική κατάσταση (π.χ. ένα κάταγμα). Συνήθως το είδος αυτό του πόνου υποχωρεί σταδιακά, καθώς η πληγείσα περιοχή του σώματος θεραπεύεται, και η φλεγμονή ή/ και η ιστική βλάβη υποχωρούν.

- 7) Η Αλλωδυνία. Πρόκειται για ένα είδος πόνου που προκύπτει από - κατά κανόνα - μη βλαπτικά ερεθίσματα (π.χ. ένα ελαφρύ άγγιγμα) που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν θα προκαλούσαν πόνο. Ο παθοβιολογικός μηχανισμός που υποκρύπτεται κάτω από την αλλωδυνία δεν είναι ακόμα σήμερα πλήρως κατανοητός, ωστόσο θεωρείται πως μπορεί να προέρχεται είτε από ευαισθητοποίηση του δερματικού φραγμού η οποία οδηγεί σε μειωμένο κατώφλι (ουδό) πόνου των σιωπηρών αλγοϋποδοχέων, είτε από καταστροφή των περιφερικών νευρώνων - η οποία οδηγεί στην αναδρομολόγηση των νεκρικών ινών που είναι ευαίσθητες στο άγγιγμα, και στην επαναδιαμόρφωση καινούργιων συνάψεων στις περιοχές της σπονδυλικής στήλης που φυσιολογικά δέχονται το σήμα του πόνου (Basbaum et al, 2009; Chen et al, 2021).
- 8) Η Υπεραλγησία. Πρόκειται για την αυξημένη ευαισθησία στον πόνο, που προκύπτει όταν ένα επιβλαβές ερέθισμα προκαλεί μια υπερβολικά μεγάλη (έντονη) αντίδραση πόνου. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο είναι παρόμοιο με αυτό της αλλωδυνίας, με τη διαφορά ότι στην υπεραλγησία η διάρκεια και η επιμονή του πόνου είναι κατά κανόνα σημαντικά μεγαλύτερα (Basbaum et al, 2009; Chen et al, 2021).
- 9) Ο Αναφερόμενος πόνος. Πρόκειται για ένα είδος πόνου που εντοπίζεται σε περιοχή διαφορετική από την περιοχή του αλγογόνου ερεθίσματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα εδώ, αποτελεί ο πόνος του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, που περιλαμβάνει το αριστερό μέρος του τραχήλου (λαιμού), των ώμων και της πλάτης του ασθενούς. Ο αναφερόμενος αυτός πόνος μπορεί - κατά περίπτωση - να είναι σωματικός ή σπλαγγικός (ανάλογα με το όργανο, το οποίο πάσχει), και ο επικρατέστερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει τους νευρώνες που νευρώνουν τα αντίστοιχα όργανα του σώματος και συγκλίνουν με αλγαισθητικούς προσαγωγούς νευρώνες σε γειτονικά σημεία της σπονδυλικής στήλης (Arendt – Nielsen et al, 2001; Qin et al, 2001; Bogduk, 2009; Foreman et al, 2015; Chen et al, 2021).

3.2. Ορισμός, κριτήρια, χαρακτηριστικά και διάγνωση

Η αναφορά στον ΝΠ έγινε και παραπάνω, στο πλαίσιο ανάπτυξης των ειδών του πόνου. Πιο συγκεκριμένα, ως ΝΠ ορίζεται - βάσει του Διεθνούς Συνδέσμου Μελέτης Πόνου (*International Association for the Study of Pain, IASP*) - οποιοδήποτε είδος πόνου προκύπτει από νευρικές βλάβες, οι οποίες προκαλούν έκπτωση της λειτουργικότητας του ασθενή σε μία ή περισσότερες συνήθεις δραστηριότητές του και οι οποίες αφορούν το σωματισθητικό σύστημα (με κλάδους τόσο από το κεντρικό, όσο και από το περιφερικό νευρικό σύστημα) - δηλαδή, το σύστημα εκείνο του ανθρώπινου σώματος, μέσω του οποίου γίνονται αντιληπτά

περιβαλλοντικά ερεθίσματα κυρίως μέσω της αφής, όπως είναι η πίεση, η θερμοκρασία, ο πόνος, οι δονήσεις και η σχετική θέση του σώματος στον χώρο (Inquimbert et al, 2018; Finnerup et al, 2020).

Με άλλα λόγια, τα βασικά κριτήρια για τον χαρακτηρισμό ενός πόνου ως νευροπαθητικού είναι: (α) η ύπαρξη κάποιας νευρικής βλάβης που να αφορά το σωματαιοσθητικό σύστημα, και (β) το να έχει - η ύπαρξη της νευρικής αυτής βλάβης - σημαντικές συνέπειες στη λειτουργικότητα του αντίστοιχου μέλους (Finnerup et al, 2020). Έτσι, με βάση τον εντοπισμό των νευρώνων που έχουν υποστεί κάθε φορά βλάβη, ο ΝΠ διακρίνεται σε:

- (α) κεντρικό νευροπαθητικό πόνο (*central neuropathic pain*), όταν η βλάβη αφορά τον εγκέφαλο ή τον νωτιαίο μυελό (σε νοσήματα όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η πολλαπλή σκλήρυνση, ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού κ.ά.), και
- (β) σε περιφερικό ΝΠ (*peripheral neuropathic pain*), όταν η βλάβη αφορά κάποιο (ή κάποια) περιφερικό νεύρο (ή νεύρα) λόγω προσβολής από κάποια σοβαρή μεταβολική πάθηση (π.χ. ο ΣΔ, που εξετάζεται και στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας) ή από λοιμογόνους παράγοντες (π.χ. HPV, HIV) ή από τοξίνες (π.χ. αλλαντίαση κ.ά.) ή λόγω διατροφικών ελλείψεων (π.χ. σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β) ή λόγω νόσησης από αυτοάνοσα νοσήματα ή λόγω φυσικού τραυματισμού κάποιου περιφερικού νεύρου (Meacham et al, 2017; Szok et al, 2019).

Κλινικά, ο ΝΠ μπορεί να εκδηλώνεται στον ασθενή με ένα μεγάλο φάσμα χαρακτηριστικών σημείων και συμπτωμάτων που έρχονται αυτόματα (χωρίς κάποιο εξωτερικό ερέθισμα), έχουν χαρακτήρα διαλείποντα και που μπορεί να περιγραφούν ως «κάψιμο», «πυροβολισμός», «τρυπήματα με βελόνα», «διαπεραστικός πόνος», «πίεση» ή «πάγωμα» (Baron et al, 2009; Baskozos et al, 2019; Finnerup et al, 2020). Τα αισθήματα αυτά της ενόχλησης πολλές φορές επίσης μπορεί να συνοδεύονται από οξείς παροξυσμούς πόνου που περιγράφονται από τους ασθενείς ως «χτυπήματα με ηλεκτρικό ρεύμα», καθώς και με μη επώδυνα, αλλά ασυνήθιστα αισθητικά σήματα (δυσαισθησίες, παραισθησίες κ.ά.) τα οποία μπορεί να προκύψουν είτε από μόνα τους, είτε κατόπιν διέγερσης. Επιπλέον, δεν είναι σπάνιες και οι περιπτώσεις αλλωδυνίας, υπεραλγησίας, υπερπάθειας και υπερευαισθησίας (Inquimbert et al, 2018; Finnerup et al, 2020).

Ακολουθούν οι ορισμοί της υπερπάθειας και της υπερευαισθησίας, οι οποίοι δεν έχουν αναλυθεί έως τώρα:

- **Υπερπάθεια:** Αποτελεί ένα είδος πόνου που -ως χαρακτηριστικό κλινικό σύμπτωμα νευρολογικών διαταραχών-προκύπτει όταν ορισμένα τραυματικά ερεθίσματα από το περιβάλλον του ασθενούς (τα οποία συνήθως είναι επαναλαμβανόμενα) προκαλούν μια υπερβολική απόκριση πόνου από τον ασθενή. Δηλαδή, στην υπερπάθεια, ο ασθενής αντιδρά με υπερβολικά έντονο πόνο σε ένα επαναλαμβανόμενο ερέθισμα του περιβάλλοντός του. Διαφέρει από την αλλωδυνία στο ότι το ερέθισμα εδώ είναι -πράγματι- επώδυνο, αλλά όχι τόσο πολύ ώστε να προκαλεί τόσο μεγάλα επίπεδα πόνου. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πίσω από την υπερπάθεια περιγράφει -κατ' αρχάς- ένα είδος νευροπαθητικού πόνου, στον οποίον η ουδός του πόνου είναι υψηλή και οφειλόμενη -κατά κανόνα- σε απώλεια νευρικών ινών. Επιπλέον, η υπερπάθεια θεωρείται σήμερα η βασική αιτία για την απώλεια προσαγωγών αισθητικών ερεθισμάτων, σε περιστατικά στα οποία οι προσαγωγές νευρικές ίνες έχουν χαθεί (Woolf et al, 2004; Helme et al, 2018).
- **Υπερευαισθησία:** Αποτελεί την τυπική κλινική κατάσταση, στην οποία ο ασθενής παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία σε (εξωτερικά συνήθως) ερεθίσματα που -φυσιολογικά- δεν θα του προκαλούσαν πόνο ή δεν θα του προκαλούσαν τόσο μεγάλη ένταση πόνου. Η ουδός του πόνου εδώ είναι υπερβολικά χαμηλή, ώστε ο ασθενής να αισθάνεται δυσφορία (πόνος) και με ελάχιστα ακόμα περιβαλλοντικά ερεθίσματα.

Με βάση την κλινική εξέταση και προσεκτική αξιολόγηση των χαρακτηριστικών αυτών σημείων και συμπτωμάτων (που εξατομικεύονται, για κάθε ασθενή), τίθεται έτσι κάθε φορά και η κλινική διάγνωση, η οποία αποτελεί μια ακόμη σπουδαία πρόκληση. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές, η διαδικασία τού να τεθεί η διάγνωση στον ΝΠ δεν διέπεται από κάποιον συγκεκριμένο «χρυσό κανόνα» (gold standard), και ούτε υπάρχουν ειδικοί βιοδείκτες ή μέθοδοι που να τον ανιχνεύουν με πλήρη αξιοπιστία. Το γεγονός αυτό οφείλεται αφενός στην υποκειμενική αντίληψη του πόνου από τον κάθε ασθενή και αφετέρου στη δυσκολία περιγραφής του - ιδιαίτερα από ορισμένες περιπτώσεις ασθενών που δεν μπορούν ή δεν ξέρουν πώς να το επικοινωνήσουν. Στις περιπτώσεις αυτές, η διάκριση μεταξύ νευροπαθητικού και μη - νευροπαθητικού πόνου μπορεί να είναι ιδιαιτέρως δύσκολη (Finnerup et al, 2020).

Ωστόσο, στην ιδανική περίπτωση που η διάκριση αυτή δεν παρουσιάζει σημαντικές τεχνικές ή άλλες δυσκολίες, η κλινική εκτίμηση και αξιολόγηση του πόνου θα πρέπει να πληροί τα εξής τρία βασικά κριτήρια: (α) να λαμβάνει υπόψη της το πλήρες ιατρικό και νευρολογικό ιστορικό του ασθενή, (β) να εστιάζει σε όλα τα χαρακτηριστικά του πόνου

(εντοπισμός, ένταση, αν είναι διάχυτος ή εστιασμένος, αν αντανακλά κάπου ή όχι, αν συνοδεύεται από κνησμό, μουδιάσματα ή αίσθημα καύσου, πότε άρχισε και αν είναι ή όχι διαλειμματικός, πόσο διαρκεί, αν σταματάει καθόλου από μόνος του, αν υπάρχουν φάρμακα ή δραστηριότητες που τον ανακουφίζουν ή που τον επιδεινώνουν, και πώς ο πόνος αυτός επηρεάζει την καθημερινότητα του ασθενούς), και (γ) να συμπληρώνεται από τις ανάλογες επιβεβαιωτικές κλινικές δοκιμασίες πόνου, όπως: η αναλογική κλίμακα πόνου VAS (*Visual Analogue Scale*), η Αριθμητική κλίμακα βαθμολογίας του πόνου (*Numeric Pain Scale*), οι κλίμακες NRS (*Numerical Rating Scales*), VRS (*Verbal Rating Scale*), FPS (*Facial Pain Scale*), και NPS (*Neuropathic Pain Scale*), και τα ερωτηματολόγια MPQ (*McGill Pain Questionnaire*) και SF-MPQ-2 (*Short-form-McGill Pain Questionnaire-2*) (Dansie and Turk, 2013; Adeboye et al, 2021). Σε κάθε περίπτωση πάντως, η διαδικασία της διάγνωσης βασίζεται σε έναν απλό σχετικά αλγόριθμο, που ξεκινά με την υπόθεση ότι μπορεί να πρόκειται για νευροπαθητικό πόνο, και καταλήγει στην επιστημονικά τεκμηριωμένη επιβεβαίωση (ή στην απόρριψη) της υπόθεσης αυτής (Εικόνα 19).

Ενδεχόμενος ΝΠ

Ιστορικό σχετικής νευρολογικής βλάβης ή νόσου
Η κατανομή του πόνου είναι νευροανατομικά εύλογη

Πιθανός ΝΠ

Ο πόνος συνδέεται με αισθητηριακά σημεία στην ίδια
νευροανατομική εύλογη κατανομή

Επιβεβαιωμένος ΝΠ

Διαγνωστικός έλεγχος που επιβεβαιώνει μια βλάβη ή
ασθένεια του σωματοαισθητηριακού κινητικού
συστήματος που εξηγεί τον πόνο

Εικόνα 19. Απλός αλγόριθμος που χρησιμοποιείται σήμερα από πολλούς επαγγελματίες υγείας για την επιβεβαίωση ή την απόρριψη της διάγνωσης του ΝΠ (*Τροποποιημένη από Finnerup et al, 2020*).

3.3. Νευροφυσιολογία του ΝΠ

Σχετικά με την νευροφυσιολογία του ΝΠ, έχουν διατυπωθεί μέχρι σήμερα διάφορες ενδιαφέρουσες και επιστημονικά τεκμηριωμένες απόψεις (βασισμένες σε μελέτες πάνω σε ανθρώπους, αλλά και σε πειραματόζωα), οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι οι εξής (Finnerup et al, 2020):

(α) Ο ρόλος των διεγερτικών νευρώνων.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι εξειδικευμένοι διεγερτικοί νευρώνες του εγκεφάλου που εκφράζουν τον πεπτιδικό βιοδείκτη σωματοστατίνη (SOM+) αποτελούν σημαντική προϋπόθεση για την επιτυχή μετάδοση του νευρικού σήματος των μηχανικών ερεθισμάτων στον εγκέφαλο, στις περιπτώσεις ΝΠ, και μάλιστα η έκφραση αυτή φαίνεται πως είναι απαραίτητη για τη μηχανική υπερευαισθησία που παρουσιάζουν οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο (Duan et al, 2014). Παρόμοιες μελέτες έδειξαν την ανάλογα σημαντική συμβολή των διεγερτικών νευρώνων του εγκεφάλου που εκφράζουν τον βιοδείκτη VGLUT3 στην εκδήλωση του μηχανικού πόνου και της αλλοδυνίας, καθώς και στη σημαντικότερη συμβολή των διεγερτικών νευρώνων της έσω ελαστικής μεμβράνης του εγκεφάλου που εκφράζουν την πρωτεϊνική κινάση C-γ (PKC-γ) και των νευρώνων της σπονδυλικής στήλης που εκφράζουν το νευροπεπτίδιο NPY-Y1R (Peirs et al, 2015).

(β) Ο ρόλος των κατασταλτικών νευρώνων.

Σχετικά με τον ρόλο των κατασταλτικών νευρώνων του εγκεφάλου, έχουν επίσης διατυπωθεί σημαντικά ερευνητικά συμπεράσματα, με προεξάρχοντα εκείνα που δείχνουν ότι τόσο οι GABAεργικοί νευρώνες, όσο και οι γλυκινεργικοί συμμετέχουν άμεσα στην υποδοχή νευρικών σημάτων από τους περιφερικούς χαμηλού ουδού μηχανοϋποδοχείς Αβ και επομένως εμπλέκονται στη νευροφυσιολογία του ΝΠ. Άλλες πάλι μελέτες κάνουν λόγο πιο συγκεκριμένα για τους GABAεργικούς υποδοχείς που εκφράζουν τους βιοδείκτες σωματοστατίνη (SOM+) και παρβαλβουμίνη (PV neurons), ενώ οι γλυκινεργικοί υποδοχείς φαίνεται να εμπλέκονται περισσότερο στις περιπτώσεις θερμικής υπερευαισθησίας και αλλοδυνίας (Duan et al, 2014; Petitjean et al, 2015; Foster et al, 2015). Τόσο οι διεγερτικοί νευρώνες (που αναπτύχθηκαν παραπάνω), όσο και οι κατασταλτικοί νευρώνες, δηλαδή, έχει τεκμηριωθεί ότι συμμετέχουν – βιοχημικά - στην αντίληψη του ΝΠ.

(γ) Ο ρόλος της ισορροπίας μεταξύ νευρωνικής διέγερσης και νευρωνικής καταστολής στον εγκέφαλο.

Πρόκειται για μια λεπτή ισορροπία, που ωστόσο φαίνεται από τις πιο πρόσφατες μελέτες ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη νευροφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου. Από τη μια πλευρά, φαίνεται ότι, όταν οι GABAεργικοί νευρώνες υφίστανται κυτταρικό θάνατο λόγω του τραυματισμού κάποιων εγκεφαλικών νευρώνων, μειώνεται η ένταση του ΝΠ και από την άλλη πλευρά, έχει επίσης αποδειχθεί πειραματικά ότι η μεταμόσχευση πρόδρομων GABAεργικών υποδοχέων στο νωτιαίο μυελό ασθενών που ήδη έπασχαν από ΝΠ τούς μείωσε την ένταση του πόνου και την αλλοδυνία (Bráz et al, 2012). Τα πειραματικά αυτά δεδομένα είναι αντικρουόμενα και αφήνουν το περιθώριο για την αξιολόγηση της σημασίας μιας ισορροπίας μεταξύ νευρωνικής διέγερσης και νευρωνικής καταστολής στον εγκέφαλο - η οποία τελικά, φαίνεται να είναι και το κλειδί στη ρύθμιση της έντασης, και επομένως στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Τα δεδομένα αυτά, μάλιστα, συμπληρώνονται από τα συμπεράσματα άλλων πρόσφατων ερευνών που έδειξαν ότι οι υποδοχείς NMDA (N-methyl-d-aspartate, NMDA) συμμετέχουν στον διαμεσολαβούμενο από το γλουταμικό νευροεκφυλισμό, δρώντας έτσι - αθροιστικά με τον νευροεκφυλισμό από τους GABAεργικούς νευρώνες- στην εκδήλωση του νευροπαθητικού πόνου, σε βάθος χρόνου (Inquimbertet al, 2018). Φυσικά, οι μηχανισμοί αυτοί αφορούν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), και δεν ερμηνεύουν τον ΝΠ στις περιφερικές νευροπάθειες, απλώς η αναφορά τους εδώ έγινε καθαρά βιβλιογραφικά.

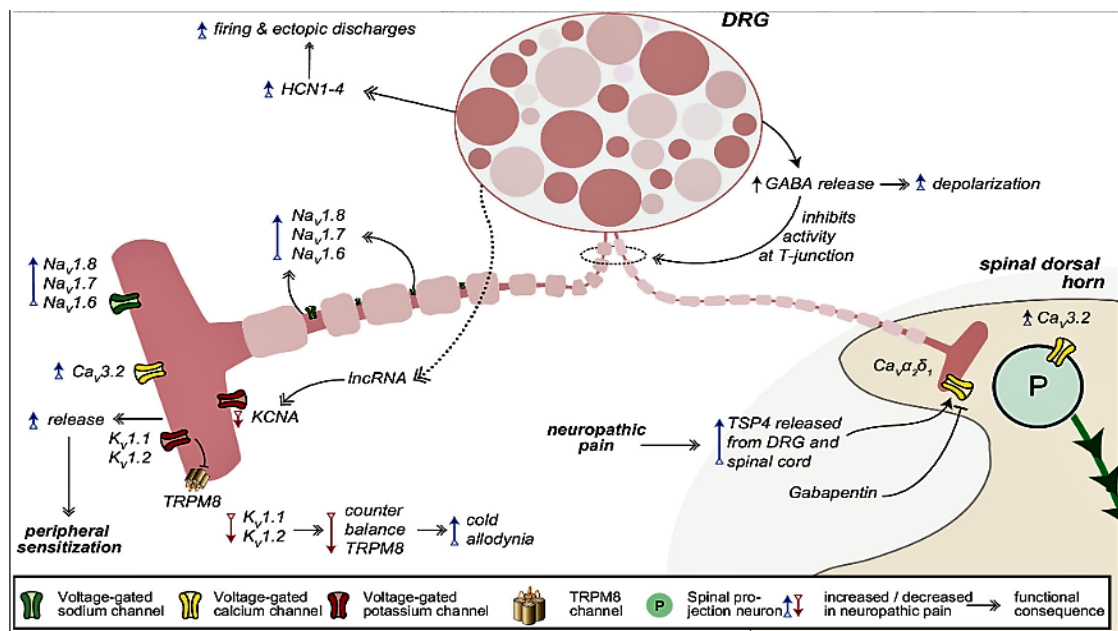
(δ) Ο ρόλος των κατιόντων νευρικών οδών του εγκεφάλου.

Έχει διαπιστωθεί από πληθώρα ερευνών ότι στη μετάδοση των σημάτων του αλγαισθητικού πόνου στη σπονδυλική στήλη συμμετέχουν ενεργά οι κατιούσες νευρικές οδοί από τον μεσεγκέφαλο και τα βασικά γάγγλια. Για τη μετάδοση αυτή, μάλιστα, έχουν βρεθεί υπεύθυνοι μεταξύ άλλων και οι 5-HT_{2A} υποδοχείς του νωτιαίου μυελού, οι οποίοι οδηγούν στη μορφολογική πλαστικότητα των νευρώνων που εκφράζουν τον βιοδείκτη PKC-γ, συμμετέχοντας έτσι στην εκδήλωση της αλλοδυνίας, ενώ βαρύνουσα είναι επίσης και η σημασία της φλοιονωτιαίας οδού που προέρχεται από την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, και των GABAεργικών νευρικών προσεκβολών που προέρχονται από το στέλεχος του εγκεφάλου (François et al, 2017; Chen et al, 2018; Liu et al, 2018).

(ε) Ο ρόλος των μεταλλάξεων στους διαύλους ιόντων του εγκεφάλου.

Οι περιφερικές αλγαισθητικές απολήξεις είναι το πρώτο σημείο συνάντησης μεταξύ των εξωγενών (ή και ενδογενών) επιβλαβών για το σώμα ερεθισμάτων και της ενεργοποίησης των οδών του πόνου. Για να μπορέσει να γίνει αυτή η «συνάντηση» και επομένως να ενεργοποιηθεί μία οδός πόνου, θα πρέπει πρώτα το εκάστοτε φυσικό, χημικό ή μηχανικό

διεγερτικό σήμα να μετατραπεί σε διαφορά δυναμικού κυτταρικής μεμβράνης κάποιου νευρώνα. Για τη μετατροπή αυτή, σημαντικότερο ρόλο παίζουν στα κανάλια της οικογένειας TRP, τα κανάλια ASIC, τα ATP-gated πουργινεργικά κανάλια, τα ενεργοποιούμενα από την υπερπόλωση και τα κυκλικά νουκλεοτίδια (Hyperpolarization - activated and cyclic nucleotide - gated, HCN) κανάλια και οι τασεοεξαρτώμενοι διάλυτοι ασβεστίου και νατρίου, τα οποία όταν υποστούν κάποια σοβαρή μετάλλαξη, μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη μεταβίβαση του νευρικού σήματος του πόνου στον εγκέφαλο, επομένως και στην κλινική εκδήλωση του νευροπαθητικού πόνου. Με άλλα λόγια, η ενεργοποίηση των υποδοχέων γίνεται παρά την απουσία εξωτερικών επιβλαβών ερεθισμάτων, όπως συμβαίνει στον αλγαισθητικό πόνο, και το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις που μπορεί να αφορούν τη δομή των διαφόρων διαύλων στον εγκέφαλο (Εικόνα 20) (Finnerup et al, 2020).



Εικόνα 20. Ο ρόλος των διαφόρων μεταλλάξεων που μπορεί να συμβούν στους διαύλους ιόντων του εγκεφάλου, και οι οποίες μπορεί να πυροδοτήσουν - μέσα από την μεταβαλλόμενη διέλευση μοριακών και χημικών διαμεσολαβητών διαμέσου των νευρικών κυτταρικών μεμβρανών - την εκδήλωση νευροπαθητικού πόνου (Πηγή: Finnerup et al, 2020).

(στ) Ο ρόλος της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού.

Όλες οι πρόσφατες μελέτες δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στη σημασία που έχει η αλληλεπίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού, με τα κύτταρα της περιφέρειας τα οποία υφίστανται κάποια βλάβη (εν προκειμένω τα νευρικά). Πιο συγκεκριμένα, η πιο πρόσφατη βιβλιογραφία υπερτονίζει τη σημασία που έχει ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων, των ουδετερόφιλων, και των μαστοκυττάρων, τόσο στην περιφερική, όσο και στην κεντρική ενεργοποίηση του νευροπαθητικού πόνου. Η ενεργοποίηση αυτή γίνεται με

την επαγωγή της έκκρισης ειδικών μοριακών και κυτταρικών διαμεσολαβητών που περιλαμβάνουν: τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), τις διάφορες ιντερλευκίνες (IL-10, IL-1β, IL-4, IL-17 κ.ά.) και την ιντερφερόνη γ, τα οποία είναι δυνατόν, κατά περίπτωση, να επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την απόκριση των νευρωνικών κυττάρων του εγκεφάλου στα διάφορα ερεθίσματα, καθώς και την αναδιαμόρφωσή τους μετά από κάποιον μηχανικό ή χημικό τραυματισμό (Thacker et al, 2007; Ji et al, 2016; Totsch et al, 2017; Moehring et al, 2018).

Δεν θα πρέπει να παραληφθούν και οι πρόσφατες μελέτες που κάνουν λόγο για τη σημασία του ρόλου των διαφόρων νευρωνικών μεταβολιτών και μοριακών διαμεσολαβητών, της τοπικής ιστικής υποξίας (π.χ. σε περίπτωση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου), των διαφόρων μιτοχονδριακών παραγόντων και ενζύμων, αλλά και της - εν γένει - επιγενετικής ρύθμισης στην τελική εκδήλωση του ΝΠ (Salter et al, 2014; Bali et al, 2014; Rojas et al, 2018).

3.4. Η νευροφυσιολογία του άλγους στη ΔΠ

Σκοπός του παρόντος υποκεφάλαιου, σε σχέση με το προηγούμενο, είναι η ανάπτυξη της νευροφυσιολογίας του άλγους κατεξοχήν στην Επώδυνη ΔΠ - στην οποία αποτελεί ένα συχνό, επίμονο και δύσκολο αντιμετώπισιμο πρόβλημα.

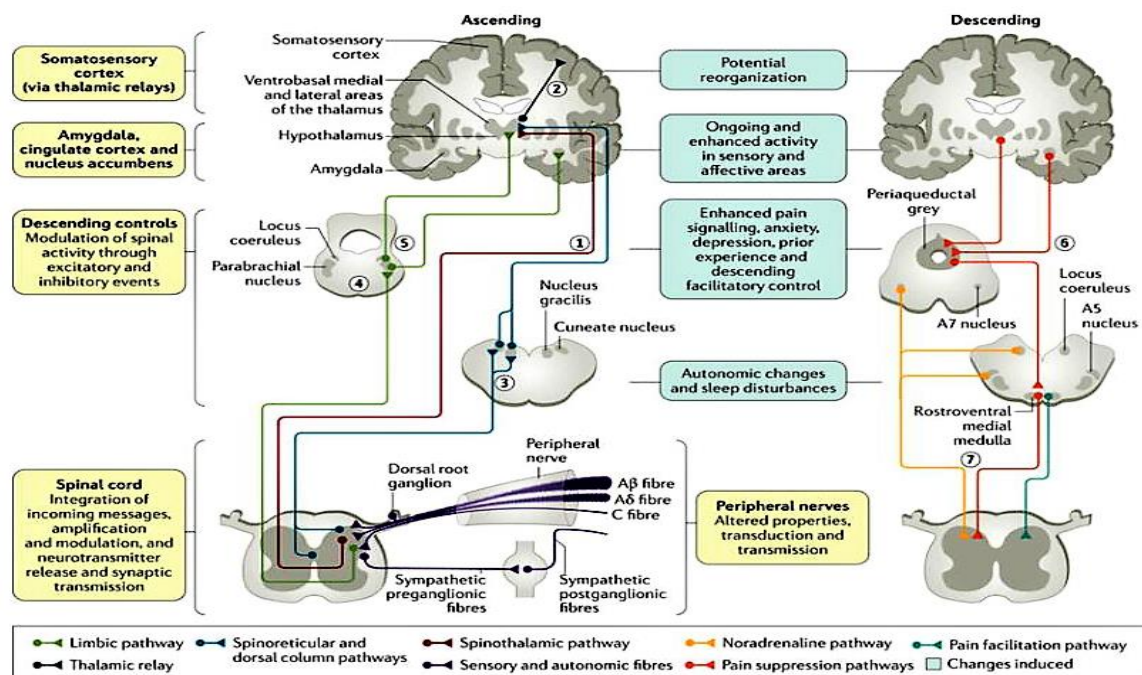
Ο ΝΠ έχει κλινική έκφραση διαφορετική του αλγαισθητικού, γιατί μπορεί να εκδηλωθεί ως αίσθηση μυρμηγκιάσματος, κνησμού (φαγούρας), καψίματος, τρυπήματος με πολλές βελόνες, καθώς και ενός βαθέως πόνου μεγάλης οξύτητας, συνοδευόμενος από αλλωδυνία, αλλαγές στην αίσθηση της θερμοκρασίας και μείωση του ουδού του πόνου (με αποτέλεσμα την υπερβολική αίσθηση πόνου, ακόμα και με το παραμικρό άγγιγμα) (Chong and Bajwa, 2003). Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν τον ΝΠ σημαντικά περιπλοκότερο, σε σχέση με τον αλγαισθητικό και προσδίδουν στη ΔΠ βαρύνουσα κλινική σημασία από όλες τις πλευρές.

Η νευροφυσιολογία του άλγους στη ΔΠ είναι σε μεγάλο βαθμό - ακόμα σήμερα μελετώμενη. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό, είναι διότι οι νευρικές απολήξεις παρουσιάζουν σημαντική ευαισθησία σε πληθώρα μηχανικών, χημικών, βιολογικών και θερμικών ερεθισμάτων - ώστε στην πράξη να είναι πολλές φορές αδύνατο να καθοριστεί με απόλυτη ακρίβεια η αιτιολογία του πόνου, και μάλιστα είναι στην πράξη αδύνατο να προσδιοριστεί με βεβαιότητα ποιος από όλους αυτούς τους παράγοντες προκαλεί τον πόνο μέσα από την προσβολή των λεπτών ινών C και Αδ.

Στα παραπάνω, έρχεται να προστεθεί και το γεγονός ότι είναι αρκετά συχνές οι περιπτώσεις του ψυχογενούς πόνου (π.χ. σε ασθενείς με βαριά κατάθλιψη, με διαταραχές

προσωπικότητας και λοιπή ψυχιατρική συννοσηρότητα) που μπορεί να υποδύονται τον ΝΠ ή να τον επισκιάζουν κλινικά και παθολογικά. Ωστόσο, αναφερόμενοι στον ΝΠ καθ' αυτό, η αιτιολογία του - σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες - βρίσκεται στη διακοπή των διαφόρων μονοπατιών νευρωνικής σηματοδότησης στο περιφερικό, αυτόνομο και κεντρικό νευρικό σύστημα του οργανισμού (Baron et al, 2010; Colloca et al, 2017). Ο μικροτραυματισμός αυτός μπορεί - στην περίπτωση της ΔΠ - να είναι αποτέλεσμα της τοπικής προσβολής αγγείων νέρων (vasa nervorum) (βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου λόγω της εκσεσημασμένης απορρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης) που έχει ως συνέπεια τη μειωμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στα νευρικά κύτταρα, κι έτσι εξηγεί την προοδευτική εκφύλισή του. Η βλάβη αυτή, μιας ή περισσότερων νευρικών απολήξεων ή και του σώματος ενός ή περισσότερων νευρώνων συνεπάγεται - με τη σειρά της - την ενεργοποίηση φλεγμονωδών σηματοδοτικών μονοπατιών μέσα στα νευρικά κύτταρα, τα οποία οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης διαύλων νατρίου πάνω στους τραυματισμένους νευρώνες. Έτσι, το κατώφλι ενεργοποίησης των διαύλων νατρίου μειώνεται και η ενεργοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων (NMDA υποδοχέων) προάγεται, ταυτόχρονα με την (ευκολότερη πλέον) ενεργοποίηση των νευροπαθητικών.

Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι η ενεργοποίηση του ΝΠ είναι αρκετά περιπλοκότερη από την αντίστοιχη του αλγαισθητικού, γιατί περιλαμβάνει σωρεία νευρικών, χημικών και μοριακών ερεθισμάτων (Εικόνα 21).



Εικόνα 21. Ο ΝΠ, ως αποτέλεσμα ενός χαοτικά μεγάλου δικτύου νευρωνικών, χημικών, βιολογικών και μοριακών αλληλεπιδράσεων (Πηγή: Collocaetal, 2017).

Επιπλέον, η πιο πρόσφατη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι στη φυσιολογία του ΝΠ συμμετέχει και η δράση ορισμένων νευροδιαβιβαστών (π.χ. της σεροτονίνης) και ορμονών (π.χ. της νορεπινεφρίνης, που δρα ως νευροδιαβιβαστής τοπικά, και όχι συστηματικά), έτσι ώστε, στην κλινική πράξη - μέσω της δράσης φαρμάκων, όπως είναι οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή και νορεπινεφρίνης - η ένταση του πόνου να μπορεί να μειώνεται σημαντικά. (Portenoyetal, 2005).

3.5. Άλλα νοσήματα (πλην του ΣΔ) που ο ΝΠ μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα

Αξίζει να αναφερθεί ότι η ΔΠ δεν αποτελεί τη μοναδική περίπτωση εκδήλωσης του συγκεκριμένου είδους πόνου. Ενδεικτικά, ο πίνακας την Εικόνας 22 παρακάτω δείχνει τις συχνότερα συναντώμενες αιτίες ΝΠ, ξεκινώντας από παθολογικές καταστάσεις του περιφερικού νευρικού συστήματος (νευραλγία τριδύμου, σύνδρομο περιοχικού πόνου, διήθηση νεύρου από νεοπλασία, χρόνια παγίδευση κάποιου νευρώνα όπως π. χ. στο σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα, μεθερπητική νευραλγία και τραυματική κάκωση του βραχιονίου πλέγματος), και καταλήγοντας στις παθολογικές καταστάσεις του ΚΝΣ (από τον εγκέφαλο: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και από τον νωτιαίο μυελό: νωτιαίος τραυματισμός, νωτιαία ισχαιμία και συριγγομυελία), ενώ άλλες πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν ακόμα: τις σοβαρές νευρολογικές λοιμώξεις (HIV κ. ά.) και την προσβολή από νευροτοξικούς παράγοντες (Schestatsky and Nascimento, 2009).

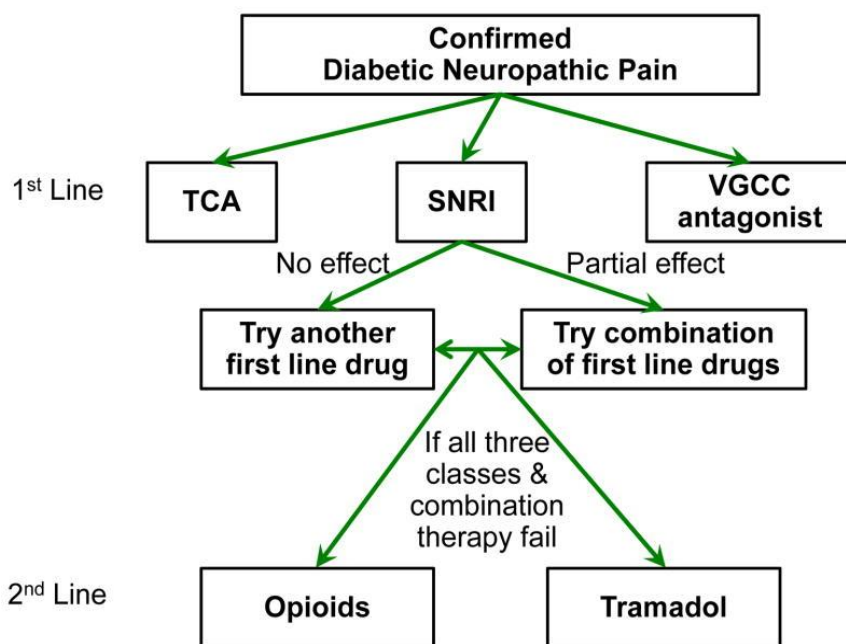
Πίνακας 3. Σύντομος περιεκτικός πίνακας με τις σημαντικότερες (συχνότερα συναντώμενες στην καθημερινή κλινική πρακτική) αιτίες ΝΠ (Schestatsky and Nascimento, 2009).

Περιφερικό Νευρικό Σύστημα	Νεύρο	Διαβητική Νευροπάθεια
		Νευραλγία Τριδύμου νεύρου
		Πολύπλοκο περιφερικό επίπονο σύνδρομο
		Νευροπάθεια που προκαλείται από εισβολή όγκου
		Χρόνια παγίδευση νεύρου
	Ρίζα	Μεταθερπητική Νευραλγία
		Τραυματική αποκοπή

		βραχιονίου πλέγματος
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	Εγκέφαλος	Μετά από εγκεφαλικό
		Πολλαπλή Σκλήρυνση
	Νωτιαίος Μυελός	Κάκωση νωτιαίου μυελού
		Ισχαιμία νωτιαίου μυελού
		Συριγγομυελία

3.6. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΝΠ στη ΔΠ

Κατά κανόνα - και συνήθως όταν υπάρχει στον ασθενή πόνος που δεν είναι εύκολα διαχειρίσιμος – ακολουθείται κάποιος απλός αλγόριθμος που περιλαμβάνει συγκεκριμένες φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές πρώτης και δεύτερης γραμμής (1st και 2nd line, αντίστοιχα) (Callaghan et al, 2012) (Εικόνα 19). Πριν από την εφαρμογή του αλγορίθμου αυτού, καλό είναι κανείς να έχει αξιολογήσει σωστά και με ακρίβεια τα χαρακτηριστικά του πόνου που συνοδεύει τη ΔΠ, θέτοντας στον ασθενή ορισμένες απλές ερωτήσεις (π.χ. σε ποιο σημείο ακριβώς εντοπίζεται ο πόνος, πόσο έντονος είναι, αν είναι διάχυτος ή εστιασμένος, αν αντανακλά κάπου ή όχι, αν συνοδεύεται από κνησμό, μούδιασμα ή αίσθημα καύσου, πότε άρχισε και αν είναι ή όχι διαλειμματικός, πόσο διαρκεί, αν σταματάει καθόλου από μόνος του, αν υπάρχουν φάρμακα ή δραστηριότητες που τον ανακουφίζουν ή που τον επιδεινώνουν και πώς ο πόνος αυτός επηρεάζει την καθημερινότητα του ασθενή). Το γεγονός αυτό είναι πολύ σημαντικό, διότι επιτρέπει στον ιατρό να καταλάβει την αιτιολογία του πόνου, κι έτσι να στραφεί προς την επιλογή του καταλληλότερου -κατά περίπτωση- φαρμάκου.



Εικόνα 22. Ο τυπικός αλγόριθμος που χρησιμοποιείται σήμερα στην καθημερινή κλινική πρακτική για τη θεραπευτική διαχείριση της επώδυνης ΔΝ. TCA: Tricyclic Antidepressant, SNRI: Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor, VGCC antagonist: Voltage-Gated Calcium Channels antagonists (Πηγή: Callaghan et al, 2012).

Προς την κατεύθυνση αυτή, ο γιατρός μπορεί να βοηθηθεί και από τη χρήση ειδικά διαμορφωμένων κλιμάκων και ερωτηματολογίων αξιολόγησης του πόνου (μονοδιάστατων και πολυδιάστατων) που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Η εκτίμηση αυτή οφείλει να ολοκληρωθεί με λεπτομερή φυσική εξέταση, στην οποία προσδιορίζονται με σαφήνεια τα όρια του πόνου στο σώμα του διαβητικού ασθενούς. Να τονιστεί στο σημείο αυτό, ότι αυτές οι κλίμακες είναι αξιολογικά και διαγνωστικά εργαλεία, και θα πρέπει η αναφορά τους να προηγείται της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος αυτός αλγόριθμος ξεκινά τυπικά με τη συνταγογράφηση απλών αναλγητικών (π.χ. εφαρμογή τοπικών δερματικών επιθεμάτων λιδοκαΐνης ή απλών ψυχρών επιθεμάτων ή ασπιρίνης, ακεταμινοφαίνης, ΜΣΑΦ), σε συνδυασμό με κάποιο αντικαταθλιπτικό σκεύασμα (τρικυκλικά, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης κ.ά.) ή σε συνδυασμό με κάποιο αγωνιστή των τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου - π.χ. αμλοδιπίνη, ισραδιπίνη, λασιδιπίνη, λερκανιδιπίνη, νισολδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη κ.ά - ή σε συνδυασμό με κάποιο αντιεπιληπτικό σκεύασμα που έχει ένδειξη χορήγησης για καταστολή του ΝΠ (π.χ. γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη κ.ά..) (Gan et al, 2013; Lin et al, 2019). Στη συνέχεια, επί μη ανταπόκρισης, συνίσταται η συνταγογράφηση ισχυρότερων φαρμάκων που μπορεί να περιλαμβάνουν: τα φυσικά οπιοειδή, τη μορφίνη και την κωδεΐνη, από τα ημισυνθετικά

οπιοειδή, την οξυκωδεΐνη, και από τα συνθετικά οπιοειδή, τη μεθαδόνη και την τραμαδόλη. Εναλλακτικά, μπορεί επίσης να χορηγηθεί στον ασθενή που δεν αντέχει τον πόνο και λιδοκαΐνη από την ενδοφλέβια οδό για ταχύτερα και συστηματικότερα αποτελέσματα (Callaghan et al, 2012; Bondar et al, 2021) (βλ. παραπάνω, Εικόνα 19). Τέλος, επισημαίνεται για τον επίμονο, έντονο πόνο που ανθίσταται σε όλα τα παραπάνω - υπάρχουν πάντα διαθέσιμες και μια σειρά από παρεμβατικές τεχνικές όπως είναι οι νευρικοί ή νευρολυτικοί αποκλεισμοί, ο καυτηριασμός των νεύρων (χορδοτομή, ριζοτομή, γαγγλαικτομή κ. ά.) και η τοποθέτηση υπαραχνοειδών, επισκληρίδιων ή ενδοφλέβιων αντλιών - μέσω των οποίων γίνεται η έγχυση ισχυρών συνήθως οπιοειδών σε συνδυασμό με σπασμολυτικά ή/ και αντιεπιληπτικά φάρμακα (Omoti and Omoti, 2007; Cleary et al, 2007).

Επιπλέον, με τη συνταγογράφηση του κάθε φαρμακευτικού σκευάσματος, ελέγχεται και η ανταπόκριση του ασθενούς, καθώς και οι πιθανές παρενέργειες/ φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εκδηλώσει. Αν όλα κυλήσουν ομαλά, μετά από τη σταδιακή ύφεση του πόνου, ο γιατρός δοκιμάζει τη σταδιακή μείωση του φαρμάκου μέχρι διακοπής.

Παράλληλα, σε περίπτωση που η πολυνευροπάθεια έχει και συμμετοχή του αυτόνομου (προσβολή νεύρων από το ΑΝΣ), χορηγείται στον ασθενή - κατά περίπτωση και εξατομικευμένα - συντηρητική αγωγή, ανάλογη με τον χαρακτήρα, τον εντοπισμό, την ένταση και τη διάρκεια της συμπτωματολογίας.

Θα πρέπει, τέλος, να τονιστεί ότι όλες οι παραπάνω θεραπευτικές μέθοδοι αντιμετώπισης της ΔΠ είναι συμπτωματικές, και στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, χωρίς να παρεμβαίνουν καθόλου στην διαδικασία της καταστροφής - βλάβης των νεύρων (Bondar et al, 2021).

4. Ο ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ

4.1. Ορισμός, βασικές αρχές και μεθοδολογία

Ο Διαδερμικός Ηλεκτρικός Νευρικός Ερεθισμός (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: TENS*) αποτελεί μια σύγχρονη, μη παρεμβατική μέθοδο ανακούφισης από τον πόνο που χρησιμοποιεί το εναλλασσόμενο (AC) ρεύμα, προκειμένου να προκληθεί τοπική ηλεκτρική διέγερση σε συγκεκριμένη περιοχή νευρώσεως στο σώμα του ασθενούς. Σκοπός της εφαρμογής της συγκεκριμένης τεχνικής, είναι η διέγερση (μέσω της τοπικής χορήγησης ρεύματος) των ανασταλτικών νευρώνων που μπλοκάρουν τη μετάδοση του σήματος του πόνου, ώστε ο ασθενής τελικά να αισθάνεται λιγότερο έντονο έως και καθόλου πόνο (Gibson

et al, 2019; Teoli and An, 2022).

Το TENS μπορεί να αλληλεπιδράσει με πολλές από τις φυσιολογικές διεργασίες του ΝΠ (π.χ. περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση, έκτοπη παραγωγή παλμών, μονοπάτια που περιλαμβάνουν νευροδιαβιβαστές και υποδοχείς τους, καθώς και την αναδιοργάνωση νευρωνικών συνδέσεων κ.ά.), κυρίως εξαιτίας της ιδιότητας του να επιδρά στις δομές του περιφερικού νευρικού συστήματος, του νωτιαίου μυελού και των υπονωτιαίων δομών.

Πιο συγκεκριμένα, η αρχή λειτουργίας του TENS βασίζεται στο γεγονός ότι το TENS - ως μέθοδος αναλγησίας - αναστέλλει τη λειτουργία των κυττάρων που διαβιβάζουν τα σήματα του πόνου - π.χ. τους αλγαισθητικούς - εξειδικευμένους νευρώνες (*nociceptive – specific neurons*) και τους νευρώνες ευρέως δυναμικού (*wide dynamic range neurons*) - που είναι ενεργοί αυθόρμητα ή που ανταποκρίνονται σε προκλητά επιβλαβή ερεθίσματα (Garrison et al, 1994; Leem et al, 1995; Garrison et al, 1996; Garrison et al, 1997; Johnson and Bjordal, 2011).

Πειραματικές μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι, όταν το TENS εφαρμοστεί κοντά σε περιοχή του ασθενούς που φλεγμαίνει σε ένταση λίγο πιο κάτω από την κινητική ουδό (*motor threshold*), επιφέρει μείωση στην κεντρική ευαισθητοποίηση. Η καταστολή του πόνου εξαφανίζεται περίπου 1 ώρα μετά το σβήσιμο της συσκευής TENS, παρόλο που όταν το TENS στοχεύει σε υψηλότερης ουδού περιφερικές Αδ ίνες, η κεντρική αλγαισθητική αναστολή μπορεί να εμμένει μέχρι και 2 ώρες μετά από το σβήσιμο της συσκευής (Sandkuhler et al, 1997; Sandkuhler, 2000).

Επιπλέον, οι μεγάλης διαμέτρου πρωτογενείς προσαγωγές νευρικές ίνες από τους εν τω βάθει ιστούς του σώματος φαίνονται να παράγουν ισχυρότερη αντι-υπεραλγησία στη διάρκεια μιας συνεδρίας TENS, σε σύγκριση με τις επιφανειακές (Radhakrishnan and Sluka, 2005; Johnson and Bjordal, 2011). Στην πραγματικότητα, οι αναλγητικές ιδιότητες του TENS διαμεσολαβούνται κυρίως μέσω των υπονωτιαίων δομών, οι οποίες στέλνουν προβολές στον κεφαλικό μεσοκοιλιακό προμήκη μυελό και στον νωτιαίο μυελό. Άλλες πάλι πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υποδοχείς της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης και των μ-οπιοειδών εμπλέκονται στην αναλγητική δράση του TENS χαμηλών συχνοτήτων, ενώ οι υποδοχείς του GABA, της νοραδρεναλίνης και των δ-οπιοειδών εμπλέκονται στην αναλγητική δράση του TENS μέσω υψηλών συχνοτήτων (Sluka et al, 1999; Kalra et al, 2001; Sluka et al, 2006; Johnson and Bjordal, 2011).

Οι δύο μέθοδοι που περιγράφονται περισσότερο στην αρθρογραφία (Watson, 2008) και αντιπαραβάλλονται ευρέως, λόγω του διαφορετικού μηχανισμού δράσης τους (Francis, 2011) είναι οι ακόλουθοι:

- ✚ Συμβατικό TENS (conventional TENS): Η μέθοδος αυτή αποσκοπεί στο να διεγείρει επιλεκτικά τις μεγάλης διαμέτρου ίνες Αβ (σχετικές με την αφή και τη δόνηση) χωρίς ταυτόχρονα να ενεργοποιεί τις ίνες μικρής διαμέτρου Αδ και C (σχετικές με τον πόνο) ή τις μυϊκές φυγόκεντρους ίνες (Charlton, 2005; Johnson and Bjordal, 2011). Έτσι, η ενεργοποίηση των προσαγωγών αυτών ιών Αβ μειώνει τη μεταβίβαση του αλγογόνου σήματος στον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο. Για να επιτευχθεί το αποτέλεσμα αυτό - απαιτείται η χορήγηση μιας ισχυρής, μη οδονηρής ηλεκτρικής παραισθησίας κάτω από τα εφαρμοζόμενα ηλεκτρόδια. Οι συνήθεις εφαρμοζόμενες συχνότητες είναι μεταξύ 10 και 200 pps, με συνεχή ρυθμό παλμού - αν και οι συχνότητες αυτές είναι δυνατόν να διαφέρουν κατά περίπτωση, ανάλογα με την αντοχή και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή.
- ✚ TENS βελονιστικού τύπου (Acupuncture-like TENS – AL TENS): Στη μέθοδο αυτήν, πραγματοποιείται διέγερση: πάνω σε μύες, σε κινητικά σημεία, πάνω στην κατανομή νεύρων και σε σημεία βελονισμού με τη χρήση ηλεκτρικών ερεθισμάτων με σκοπό την αναστολή, τη διάγνωση ή τη θεραπεία μιας παθολογικής κατάστασης. Εδώ, κατά κανόνα εφαρμόζεται ηλεκτρικό ρεύμα με χαμηλή συχνότητα (2-5Hz), υψηλή ένταση (στο κατώφλι ή πάνω από το κατώφλι του κινητού ερεθισμού) και μεγάλο σε διάρκεια παλμό (μεγαλύτερο των 300 μsec), και οι νευρικές ίνες που ερεθίζονται είναι οι τύπου Αδ και C που ξεκινούν από εργοϋποδοχείς και αντιδρούν στη μυϊκή συστολή. Τα σημεία βελονισμού είναι σημεία του δέρματος, που εμφανίζουν μικρή ωμική αντίσταση σε σχέση με άλλα σημεία του δέρματος και αντιστοιχούν σε περιοχές όπου νεύρα ή νευρικά δεμάτια βρίσκονται στην επιφάνεια των μυών. Κατά την εφαρμογή του βελονιστικού τύπου TENS προκαλείται αναστολή ή ελάττωση του πόνου στο επίπεδο της υπόφυσης του εγκεφάλου, μέσω έκκρισης ενδορφινών. Στη συνέχεια ακολουθεί ο ερεθισμός των επιλεγμένων σημείων με τη χρήση του ηλεκτρικού ρεύματος, και για αυστηρά καθορισμένο χρόνο, μέχρι να λάβουμε τα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα. Πρέπει να υπενθυμιστεί, τέλος, ότι το ρεύμα που προκύπτει στη μέθοδο AL TENS ενεργοποιεί και τις ίνες Αβ, καθώς έχουν πιο μικρή «ανερέθιστη περίοδο».

Οι «κλασικές» συσκευές TENS του μαζικού εμπορίου είναι φορητά μηχανήματα που τροφοδοτούνται με μπαταρία, και οι οποίες παράγουν διφασικό παλμικό ηλεκτρικό ρεύμα έντασης μέχρι 60 mA, με πλάτη παλμών (διάρκεια) 50 - 60μsec, συχνότητες 1-250 παλμού/sec και μοτίβα παλμών που μπορεί να ποικίλουν - ανάλογα με το κάθε περιστατικό

(ασθενή). Παράλληλα, ειδικά διαμορφωμένα καλώδια από μόλυβδο μεταφέρουν το ηλεκτρικό ρεύμα από τη συσκευή TENS στα «μαξιλαράκια» (“pads”), τα οποία είναι κατασκευασμένα από ανοξείδωτο ατσάλι και προσφύονται πάνω σε άθικτο, υγιές δέρμα, στην πάσχουσα περιοχή του ασθενούς. Τα περισσότερα ηλεκτρόδια έχουν τετράγωνο σχήμα και διαστάσεις $50 \times 50\text{mm}$, ενώ η πιο πρόσφατη βιβλιογραφία υποστηρίζει πως τα μικρότερα σε διαστάσεις ηλεκτρόδια ($8 \times 8\text{mm}$) είναι αποτελεσματικότερα στη διέγερση νεύρων σε βάθος μέχρι 11mm από το δέρμα (Kahn et al, 2010 ; Johnson and Bjordal, 2011) . Παράλληλα, υπάρχουν σήμερα διαθέσιμα ηλεκτρόδια σε σχήμα γαντιού, κάλτσας, ζώνης ή βέλους για να επιτυγχάνεται η καλύτερη πρόσφυση επάνω στο δέρμα, σε όλες τις περιοχές του σώματος (Kahn et al, 2009; Cowan et al, 2009; Johnson and Bjordal, 2011). Από τα ηλεκτρόδια αυτά, η κάθοδος ενεργοποιεί την κυτταρική μεμβράνη των νευραξόνων, και για τον λόγο αυτόν, το ηλεκτρόδιο της καθόδου (που φυσιολογικά φέρει μαύρη κεφαλή) τοποθετείται κοντά στο ηλεκτρόδιο της ανόδου για μονοφασικές κυματομορφές, αν και σήμερα οι περισσότερες συσκευές TENS χρησιμοποιούν διφασικό ρεύμα με μηδενική ροή ρεύματος μεταξύ των ηλεκτροδίων, ώστε να αποτρέπεται ο ερεθισμός του δέρματος.

Η ιδανική τοποθέτηση των ηλεκτροδίων κατά κανόνα γίνεται πάνω στο σημείο του σώματος που εντοπίζεται ο πόνος, έτσι ώστε η αίσθηση από τη συσκευή TENS να επικαλύπτει την αίσθηση του πόνου. Ωστόσο, η θέση αυτή μπορεί να μην είναι πάντοτε ιδανική για τις περιπτώσεις του νευροπαθητικού πόνου -στις οποίες ο TENS μπορεί να επιδεινώσει ορισμένα νευρολογικά συμπτώματα, όπως είναι π.χ. η απτική αλλωδυνία και οι δυσαισθησίες. Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις ασθενών, μπορεί να είναι δύσκολο το να επιτευχθεί παραισθησία όταν η ευαισθησία του δέρματος είναι μειωμένη εξαιτίας βλάβης του νεύρου (π. χ. όταν ο ασθενής έχει μουδιάσματα προκαλούμενα από περιφερική νευροπάθεια). Στις περιπτώσεις αυτές, τα ηλεκτρόδια θα πρέπει να τοποθετούνται στα νεύρα που είναι κοντά στο σημείο του πόνου - ακόμα και στις περιπτώσεις αναφερόμενου ή ανακλώμενου πόνου (π.χ. στον πόνο του μέλους - φάντασμα).

Η συνδεσμολογία μιας απλής συσκευής παραγωγής ηλεκτρικού διαδερμικού ερεθισμού αποτελείται από μία συσκευή σε μέγεθος περίπου όσο ένα μικρό κινητό τηλέφωνο η οποία τροφοδοτείται με μπαταρία, και η οποία είναι συνδεδεμένη μέσω καλωδίων με δύο ή (συνηθέστερα) τέσσερα ηλεκτρόδια με χάλκινη επικάλυψη και καλυμμένα σε ειδικά «μαξιλαράκια» (*pads*) τα οποία είναι φτιαγμένα κατά το μεγαλύτερο μέρος τους (95-97%) από βαμβάκι, πολυέστερ ή βισκόζη, και κατά ένα πολύ μικρότερο μέρος (3-5%) από ελαστάνη, και τα οποία εφάπτονται διαδερμικά στην «προβληματική» περιοχή του ασθενούς (Εικόνα 23).



Εικόνα 23. Ένα πλήρες σετ TENS. Είναι εμφανής η μπαταρία (σε μέγεθος μικρού κινητού τηλεφώνου), τα καλώδια και τα τέσσερα ηλεκτρόδια που καλύπτονται από τα μικρά τετράγωνα ή ορθογώνια «μαξιλαράκια» (*pads*) (Πηγή: *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*, Copyright © 2022, Stat Pearls Publishing LLC.)

Για τη λειτουργία ενός τέτοιου σετ TENS, καθένα από τα τέσσερα (συνήθως) ηλεκτρόδια προσκολλάται από τον φυσικοθεραπευτή πάνω στο δέρμα της περιοχής του σώματος του ασθενούς και μάλιστα κατά μήκος του νεύρου - στόχου, προκειμένου να μειωθεί (ή ακόμα καλύτερα να σταματήσει εντελώς) ο πόνος. Το εύρος, η συχνότητα και η ένταση του χορηγούμενου μέσω της συσκευής ηλεκτρικού παλμού εξατομικεύεται κάθε φορά, ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς και την περιοχή της νευρικής βλάβης και ελέγχεται από ειδικό προσαρμογέα πάνω στη συσκευή. Γενικότερα πάντως, ισχύει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η συχνότητα του εναλλασσόμενου ρεύματος που χορηγείται στον ασθενή μέσω της συσκευής, και όσο μικρότερη είναι η χωρητική αντίσταση των ιστών του σώματος, τόσο ευκολότερη είναι η διέλευση του ρεύματος προς την περιοχή-στόχο, αλλά και τόσο μικρότερη είναι η ενόχληση του ασθενούς κατά τις συνεδρίες εφαρμογής του. Κατά κανόνα, η διάρκεια του ηλεκτρικού παλμού που εφαρμόζεται είναι μεταξύ 60 – 100μsec, η συχνότητα είναι 80 - 120Hz, η ένταση 20mA – 40mA (αλλά πάντα μέχρι του σημείου που να μην προκαλείται μυϊκή συστολή) και η διάρκεια κάθε συνεδρίας 15 - 30min. Ένας άλλος εναλλακτικός τρόπος θεραπείας είναι η μετάδοση χαμηλότερων συχνοτήτων (κάτω των 10Hz) και επομένως αυξημένης έντασης, αλλά με πρόκληση μυϊκής συστολής. Η δεύτερη περίπτωση αποτελεί μια μόνο από τις πολλές εναλλακτικές που υπάρχουν, ώστε η θεραπεία να είναι τελικώς καλά ανεκτή από τον ασθενή, ιδιαίτερα μάλιστα στις περιπτώσεις που η θεραπεία διαρκεί πολύ και η ένταση του πόνου παραμένει υψηλή. Στις περιπτώσεις αυτές,

μπορεί να διαφοροποιείται περιοδικά η προεπιλεγείσα διάρκεια παλμού, ή η συχνότητα, ή και οι δύο μαζί, με σκοπό την πρόκληση κατά το δυνατόν πιο ήπιου ερεθισμού (δηλαδή, πόνου, ενόχλησης) στον ασθενή.

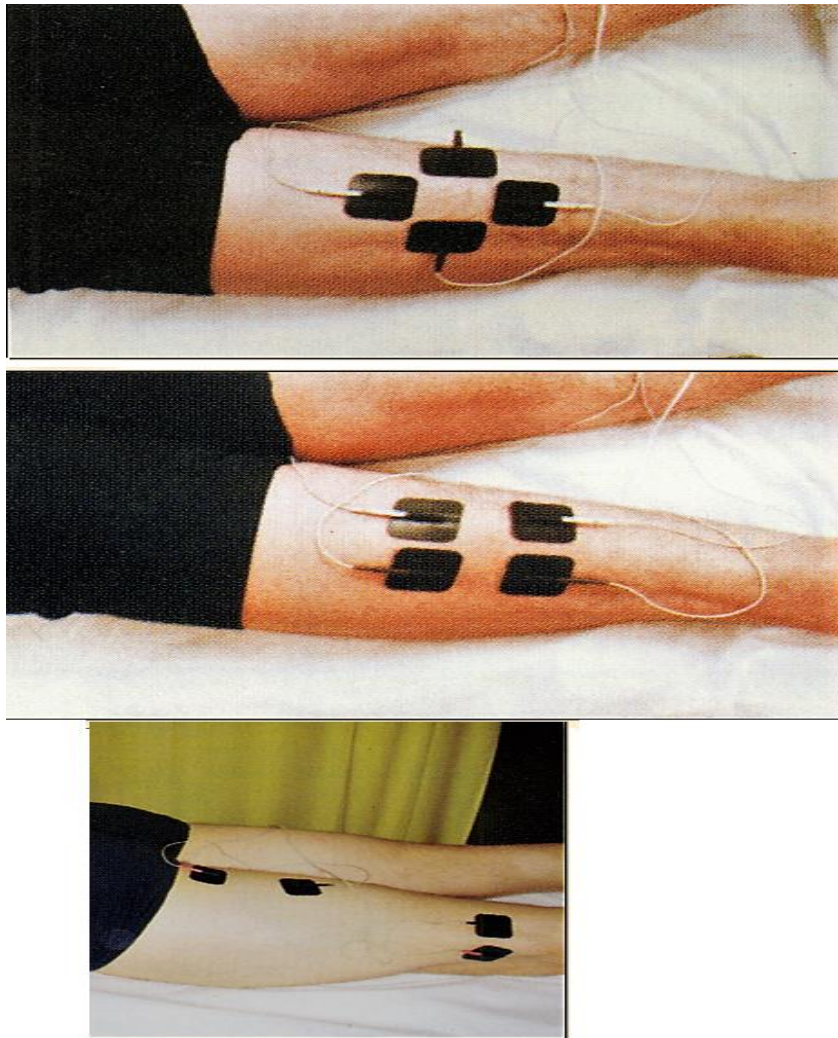
Σε ό,τι αφορά τη μεθοδολογία χρήσης της συσκευής και ξεκινώντας από την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, αυτή θα πρέπει να αφορά περιοχές μικρής ωμικής αντίστασης, που να συνδέονται ανατομικά με την περιοχή του πόνου (να μην είναι δηλαδή πολύ μακριά από το σημείο όπου ο ασθενής αισθάνεται τον πόνο) και να περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα «ειδικό σημείο». Ειδικό σημείο: κινητικό σημείο ή σημείο βελονισμού ή σημείο πυροδότησης (“trigger point”) ή επιφανειακό σημείο περιφερικού νεύρου.

Η ωμική αντίσταση, στην πραγματικότητα εξαρτάται από την περιεκτικότητα ενός ιστού σε νερό. Έτσι, ιστοί που περιέχουν μεγάλα ποσοστά νερού (κυρίως τα μαλακά όργανα, ο εγκέφαλος, η καρδιά, οι πνεύμονες, οι μύες, οι νεφροί κτλ.) χαρακτηρίζονται από μικρές ωμικές αντιστάσεις, σε αντίθεση με τους ιστούς του σώματος που περιέχουν μικρά ποσοστά νερού (π.χ. οστά, τρίχες) που χαρακτηρίζονται από μεγάλες ωμικές αντιστάσεις.

Η διάταξη των ηλεκτροδίων μπορεί να επιλεγεί, κατά περίπτωση, να είναι:

- Σταυρωτή: διέλευση του ρεύματος από την περιοχή του πόνου σε σχήμα σταυρού – όπως υποδηλώνει και το όνομα. Θεωρείται η πιο αποτελεσματική διάταξη για επαρκή ερεθισμό μεγάλης πυκνότητας.
- Διέλευσης: παράλληλη διέλευση του πόνου από την επώδυνη περιοχή.
- Τύπου «box»: διέλευση του ρεύματος περιμετρικά της επώδυνης περιοχής και όχι επάνω της, καθιστώντας την ιδανική για πολύ ευαίσθητες περιοχές.

(Εικόνα 24) (Γιόκαρης, 2007).



Εικόνα 24. Οι τρεις σημαντικότεροι τρόποι διάταξης των ηλεκτροδίων στον διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμό. Πάνω: σταυρωτή, Κέντρο: box. Κάτω: διέλευσης (Πηγή: Γιόκαρης, 2007)

4.2. Ενδείξεις και αντενδείξεις

Όπως όλες οι θεραπευτικές μέθοδοι, έτσι και το TENS χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις (περιπτώσεις για τις οποίους ενδείκνυται) και αντενδείξεις (περιπτώσεις για τις οποίους δεν συνίσταται η χρήση του).

Πιο συγκεκριμένα, εκτός από τη θεραπεία του ΝΠ της ΔΠ, οι πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως το TENS συνιστάται επίσης: για τις περιπτώσεις οξέος πόνου πρόσφατης (μικρότερης των τριών μηνών) έναρξης αλλά υπό την προϋπόθεση ότι ο πόνος αυτός είναι οξύς ή υποξύς (γεγονός που ισχύει εξ' ορισμού, αφού η διάρκειά του είναι κάτω των 3 μηνών) και σαφώς καθορισμένος, για τους μυοσκελετικούς πόνους (μυοσκελετικά σύνδρομα) της ράχης και του αυχένα, για τον πόνο του «μέλους - φάντασμα» στις περιπτώσεις των ακρωτηριασμών, για τον καρκινικό πόνο ιδιαίτερα στους καρκινοπαθείς ασθενείς τελικού

σταδίου), για διάφορα οδοντιατρικά περιστατικά, καθώς και - στις γυναίκες - για τους έντονους πόνους περιόδου στη δυσμηνόρροια ή/ και για τους έντονους πόνους του φυσικού τοκετού - ιδίως κατά τα πρώτα στάδια του τοκετού (Siemens et al, 2020; Teoli and An, 2022).

Η μέθοδος χρησιμοποιείται επίσης - εκτός από τα επώδυνα κλινικά σύνδρομα που προαναφέρθηκαν - και για περιστατικά με ιδιοπαθή τρόμο, για περιστατικά με υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη ή με ουροδόχο κύστη που τείνει προς την κατακράτηση ούρων (Siemens et al, 2020; Teoli and An, 2022).

Από την άλλη πάλι πλευρά, οι αντενδείξεις εφαρμογής που οφείλεται να εφιστούν μέγιστα την προσοχή και συμπεριλαμβάνονται στα κριτήρια αποκλεισμού κάθε ερευνητικής δοκιμασίας που εμπεριέχει τη χρήση TENS – όπως και της συγκεκριμένης - περιλαμβάνουν:

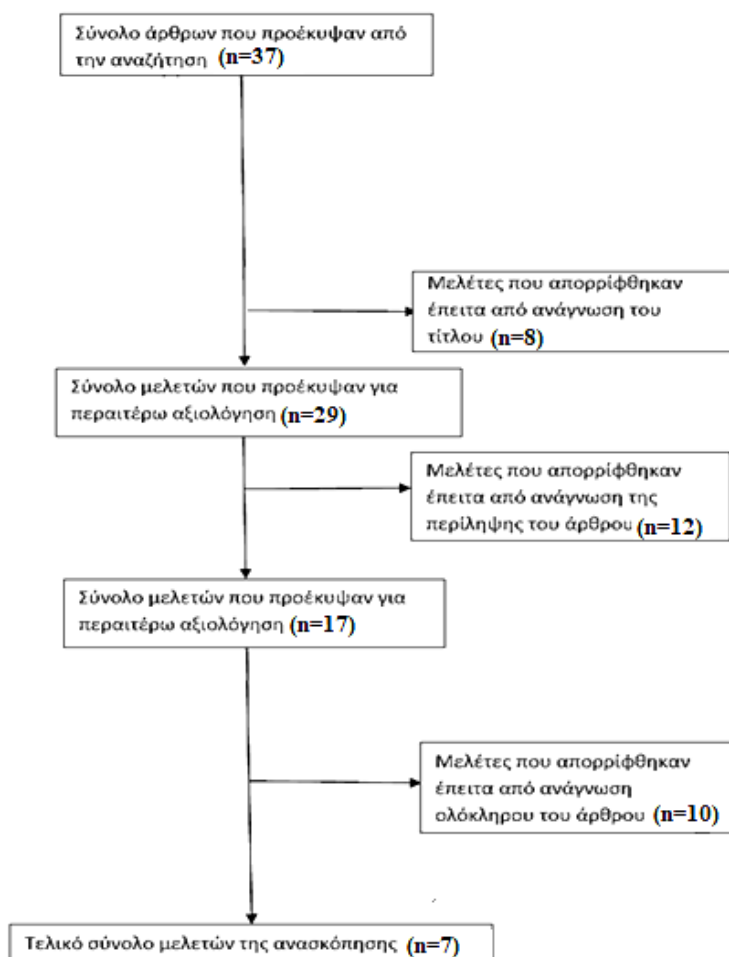
- X ασθενείς με επιληψία
- X έγκυες γυναίκες που βρίσκονται σε επαπειλούμενη κύηση
- X ασθενείς που πάσχουν από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- X ασθενείς με εμφυτευμένες συσκευές, όπως βηματοδότη ή αντλία, ή να διέρχεται μέσα στα καλώδιά τους
- X ασθενείς με υπερβολικά εύθραυστο ή με πρόσφατα τραυματισμένο δέρμα (Teoli and An, 2022).
- X περιοχές, όπου υπάρχουν όγκοι ή που έχουν υποστεί ακτινοβολίες (άγνωστο επίπεδο ενδεχόμενου κίνδυνου (Robertson, 2006).
- X ακατάλληλα σημεία τοποθέτησης ηλεκτροδίων, όπως: πρόσθια επιφάνεια αυχένα, γύρω από τους οφθαλμούς, πάνω από τους όρχεις, διαμέσου του θώρακα, πάνω από δέρμα με βλάβη (Watson, 2008).

4.3. Η κλινική αποτελεσματικότητα του TENS στον ΝΠ στη ΔΠ (Ανασκόπηση)

Τις τελευταίες δεκαετίες, ολοένα και περισσότερες μελέτες που συνηγορούν υπέρ της αυξημένης κλινικής αποτελεσματικότητας του TENS για πολυάριθμους σκοπούς έχουν δημοσιευτεί. Όμως, έγινε αντιληπτό πως το ενδιαφέρον για την αποτελεσματικότητα στον ΝΠ της ΔΠ είναι – τουλάχιστον ακόμα – σχετικά περιορισμένο.

Συγκεκριμένα, από την ανασκόπηση κλινικών δοκιμών (clinical trials) και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (randomized controlled trials) από το 2000 μέχρι σήμερα (2022) που έγινε στη μηχανή αναζήτησης PubMed με συνδυασμούς των εξής λέξεων

– κλειδιών: TENS, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Diabetic Neuropathy, Neuropathic Pain, προέκυψαν τα κάτωθι αποτελέσματα.



Εικόνα 25. Διάγραμμα ροής ανασκόπησης

Πίνακας 4. Ανασκόπηση αρθρογραφίας για TENS στον ΝΠ στη ΔΠ

ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΕΤΟΣ	ΔΕΙΓΜΑ (N)	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΙΧΑΝ	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Forst et al. (2004)	19	Άνδρες και γυναίκες με ήπια έως μέτρια ΔΠ.	Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες (αυτοί που έλαβαν θεραπεία με TENS χαμηλής συχνότητας, με τη συσκευή "Salutaris", και αυτοί που έλαβαν Placebo). Τα συμπτώματα αξιολογήθηκαν με την κλίμακα New Total Symptom Score (NTSS-6), και τα επίπεδα του πόνου αξιολογήθηκαν με την κλίμακα Visual Analogue Scale (VAS): αμέσως μετά από τη συνεδρία, 6 και 12 εβδομάδες μετά.	Η TENS με τη συσκευή "Salutaris" έδωσε σημαντική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων σύμφωνα με την κλίμακα NTSS-6, στις 6 (-42%) και στις 12 (-32%) εβδομάδες (αμέσως μετά από την πρώτη συνεδρία: 10.0+/-3.3, 6 wk: 5.8+/-5.0, p<0.05; 12 wk: 6.8+/-3.9, p=0.05; placebogroup: baseline: 7.6+/-3.1; 6 wk: 8.1+/-5.1, n.s.; 12 wk: 6.5+/-6.1, n.s.). Από τα συμπτώματα αυτά, η βελτίωση αφορούσε: το μούδιασμα (2.2+/-1.0 to 1.6+/-1.3; p<0.03); τον διαξιφιστικό πόνο (1.6+/-1.1 to 0.6+/-0.9; p<0.02) και την αλλωδυνία (1.4+/-1.6 to 0.5+/-1.0; p<0.05). Σημαντική βελτίωση του πόνου παρατηρήθηκε και σύμφωνα με την κλίμακα VAS στις 6 εβδομάδες από τη συνεδρία (19.8+/-5.0 to 14.4+/-9.6; p<0.05).
Reichstein et al. (2005)	20	Άνδρες και γυναίκες με επώδυνη ΔΠ.	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη. Στους ασθενείς εφαρμόστηκε TENS με εύρος παλμού 4 ms, ≤35 mA, ≤35 V, 180 Hz και εξωτερική διέγερση υψηλής συχνότητας: ≤350 mA, ≤70 V, 4,096–32,768 Hz, 30 min, για 3 days.	Βελτίωση των συμπτωμάτων του νευροπαθητικού πόνου με τον TENS (33%) και στην εξωτερική διέγερση υψηλής συχνότητας (80%; p<.05). Στην ομάδα της μη επώδυνης ΔΠ, η βελτίωση όταν εφαρμόζονταν η εξωτερική διέγερση υψηλής συχνότητας (100%; n = 7) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από όταν εφαρμόζονταν TENS(44%; n = 9; p<.05). Στην ομάδα της επώδυνης ΔΠ, η βελτίωση όταν εφαρμόζονταν η εξωτερική διέγερση υψηλής συχνότητας (69%; n = 13) ήταν μεγαλύτερη από όταν εφαρμόζονταν TENS(25%; n = 12; p<.05)

Moharić and Burger (2010)	46	Άνδρες και γυναίκες με ΔΠ.	Κλινική μελέτη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υποβλήθηκαν σε T.E.N.S. για 3 ώρες τη μέρα επί 3 εβδομάδες.	Η θεραπεία με TENS προκάλεσε σημαντική βελτίωση στην ευαισθησία των ασθενών στη θερμότητα, ενώ είχε μηδενική επίδραση στην - διαμεσολαβούμενη από τις C, Αδ και Αβ νευρικές ίνες - αντίληψη του πόνου.
Gossrau et al. (2011)	22 ασθενείς με ΔΠ και 19 υγιείς (μη διαβητικοί) μάρτυρες	Άνδρες και γυναίκες με ΔΠ.	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.	6 στους 21 διαβητικούς ασθενείς και 10 στους 19 φυσιολογικούς μάρτυρες είδαν σημαντική βελτίωση στον νευροπαθητικό τους πόνο, όταν σ' αυτούς εφαρμοζόταν τακτικά η μέθοδος T.E.N.S., ποσοστά που - 4 εβδομάδες πιο μετά - εξελίχθηκαν στο 23% για τους ασθενείς και 25% για τους υγιείς μάρτυρες (*αποτελέσματα όχι στατιστικώς σημαντικά)
Nabi et al. (2015)	65	Άνδρες και γυναίκες με ΔΠ.	Πρωτογενής συγκριτική μελέτη. Σύγκριση της μεθόδου TENS. με τη μέθοδο της οσφυϊκής συμπαθεκτομής με παλμικές ραδιοσυχνότητες στην αντιμετώπιση του πόνου της ΔΝ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, ανάλογα με τη μέθοδο αντιμετώπισης του πόνου τους (στη μία ομάδα ο πόνος αντιμετωπίστηκε με T.E.N.S. και στην άλλη με οσφυϊκή συμπαθεκτομή με παλμικές ραδιοσυχνότητες). Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δύο μεθόδων έγινε με τη χρήση της δεκαβάθμιας κλίμακας NRS (10-point numerical ratings scale, NRS). Ακολούθησε follow-up.	Στην ομάδα της οσφυϊκής συμπαθεκτομής με παλμικές ραδιοσυχνότητες, ο πόνος σύμφωνα με την κλίμακα NRS μειώθηκε κατά μέσο όρο από 6,46 σε 2,76 στην πρώτη εβδομάδα, σε 4,30 στον πρώτο μήνα και σε 5,13 στους τρεις μήνες (P < 0.0001). Παράλληλα, στην ομάδα της μεθόδου T.E.N.S., ο πόνος σύμφωνα με την κλίμακα NRS μειώθηκε κατά μέσο όρο από 6,10 σε 3,96 στην πρώτη εβδομάδα, σε 5,23 στον πρώτο μήνα και σε 5,90 στους τρεις μήνες (P < 0.0001) - με τη διαφορά ότι με τη μέθοδο T.E.N.S. ο πόνος επέστρεψε στην αρχική του ένταση σταθερά, μετά από την πάροδο των 3 αυτών μηνών, σε αντίθεση με τη μέθοδο της οσφυϊκής συμπαθεκτομής με παλμικές ραδιοσυχνότητες, που αυξανόταν ελάχιστα.

Saadat et al. (2017)	28	Άνδρες και γυναίκες με ΔΠ.	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.	Η βελτίωση της στάσης του σώματος, όπως αυτή αξιολογήθηκε με βάση την ταχύτητα ταλάντευσης (swayvelocity) και την COPdisplacement, ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ($p>0.05$), και επομένως η κλινική αποτελεσματικότητα της μεθόδου T.E.N.S. φαίνεται να αμφισβητείται.
Upton et al. (2017)	5	Ασθενείς με ΝΠ λόγω ΔΠ.	Έρευνα αυτοσύγκρισης. Στους ασθενείς, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα του ΝΠ πριν και μετά από δέκα τριαντάλεπτες συνεδρίες με τη μέθοδο T.EN.S. Η αξιολόγηση των επιπέδων του πόνου έγινε με τη χρήση του ερωτηματολογίου McGill Pain Questionnaire.	Υπάρχει σημαντική επίπτωση στη μείωση του πόνου μετά από τις συνεδρίες σε σύγκριση με πριν ($z=-1.214$, $r=0.384$), ενώ δεν καταγράφηκε καμία απολύτως παρενέργεια.

Με βάση τα ευρήματα της ανασκόπησης, των οποίων οι πληροφορίες τους αναφέρονται συνοπτικά στον παραπάνω πίνακα, καταλήγουμε στα εξής συμπεράσματα:

- ❖ Τα τελευταία 22 χρόνια βρέθηκαν μόνο 7 δοκιμασίες που αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα του TENS στον ΝΠ της ΔΠ καθιστώντας το έλλειμμα της αρθρογραφίας σημαντικό.
- ❖ Η αποτελεσματικότητα του TENS (με οποιεσδήποτε παραμέτρους) αναγνωρίζεται από την πλειοψηφία των ευρημάτων.
- ❖ Χρησιμοποιούνται TENS υψηλών και χαμηλών συχνοτήτων, όμως, σε καμία δοκιμασία δεν συγκρίνονται μεταξύ τους οι δύο μέθοδοι.
- ❖ Δεν αναφέρονται περιεκτικά σε καμία έρευνα οι ακριβείς παράμετροι του TENS.
- ❖ Η περίοδος των συνεδριών της παρέμβασης TENS ποικίλει από 3 ημέρες μέχρι 12 εβδομάδες.
- ❖ Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων στις περισσότερες έρευνες χρησιμοποιούνται ερωτηματολόγια και κλίμακες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Μέθοδος/ Σχεδιασμός

5.1. Στόχος

Η εργασία αυτή αποτελεί το πρωτόκολλο έρευνας μιας μελλοντικής τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής που θα διερευνά την αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών παρεμβάσεων διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού – συμβατικό TENS και βελονιστικού τύπου TENS - στον νευροπαθητικό πόνο στη διαβητική πολυνευροπάθεια.

5.2. Αριθμός Δείγματος

Το δείγμα της παρούσας έρευνας θα αναζητηθεί σε εξωτερικά ιατρεία διαβητολογικής κλινικής της Αθήνας.

Για τον υπολογισμό του χρησιμοποιήθηκε ψηφιακή μηχανή υπολογισμού δείγματος (sample size calculator) (openepi.com), όπου η ισχύς της μελέτης τέθηκε στο 0.8 (80%). Με 95% διάστημα αξιοπιστίας και 5% περιθώριο σφάλματος βρέθηκε ότι το μέγεθος ανά ομάδα παρέμβασης θα είναι 30 άτομα (Kelsey et al, 1996; Fleiss, 1981).

5.3. Κριτήρια Επιλογής Ασθενών

Κριτήρια Ένταξης

- Ενήλικες (>18) άντρες και γυναίκες
- Δεν υπάρχει περιορισμός στην ανώτατη ηλικία (οι ηλικιωμένοι δύνανται να εμφανίζουν μια ήπια πολυνευροπάθεια, η οποία, όμως, δεν είναι επώδυνη και άρα δεν επηρεάζεται η έρευνά μας).
- Παρουσία πόνου (νευροπαθητικού) στα κάτω άκρα.
- Νόσηση είτε με ΣΔ1, είτε με ΣΔ2 (και στα δύο είδη μπορεί να εμφανίζεται ΔΠ).
- Να έχει τεθεί υποχρεωτικά διάγνωση ΔΠ στους υποψήφιους συμμετέχοντες.
- Θα συμπεριληφθούν στην έρευνα ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε αγωγή για τον ΣΔ και τον πόνο της ΔΠ, και ασθενείς που δε λαμβάνουν κάποια αγωγή – αρκεί όλοι να έχουν επώδυνα συμπτώματα.

Κριτήρια Αποκλεισμού

- Άτομα με γλωσσικές δυσκολίες ή/ και αδυναμία κατανόησης/ ανάγνωσης της ελληνικής γλώσσας που δεν θα είναι σε θέση να κατανοούν τις παρεχόμενες οδηγίες και να συμπληρώνουν τα απαραίτητα έγγραφα συγκατάθεσης και ερωτηματολόγια της έρευνας.
- Άτομα με αντένδειξη στον ηλεκτρομυϊκό ερεθισμό (βλ. αντίστοιχο υποκεφάλαιο)
- Άτομα με νευροπάθεια οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας, εκτός τον ΣΔ.
- Άτομα με συννοσηρότητα, στην οποία ο ΝΠ μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα.
- Άτομα που έχουν χρησιμοποιήσει ξανά TENS στη ζωή τους.

Μετά την εξακρίβωση της καταλληλότητας ενός ασθενούς για την έρευνα γίνεται συμπλήρωση του πίνακα που ακολουθεί, καθώς επίσης σημειώνονται στα κάτω άκρα του τα σημεία του πόνου με μαρκαδόρο και φωτογραφίζονται, ώστε να τοποθετούνται τα ηλεκτρόδια κατά τη συνεδρία στις περιοχές αυτές σταθερά.

Πίνακας επιδημιολογικών στοιχείων και ατομικού ιστορικού

Μεταβλητές	Απαντήσεις ασθενών
Ηλικία	
Φύλο	
Τύπος ΣΔ	
Φαρμακευτική Αγωγή	
Έτη που πάσχει από ΣΔ	
Έτη που πάσχει από ΔΠ	
Έτη που βιώνει ΝΠ	
Τιμή HbA1c τελευταίων εξετάσεων	
Νεφρική Ανεπάρκεια (ΝΑΙ/ΟΧΙ)	
Αγγειοπάθεια (ΝΑΙ/ΟΧΙ)	
Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΝΑΙ/ΟΧΙ)	
Άλλες συννοσηρότητες	

Στη συνέχεια, ενημερώνεται για τις απαιτήσεις της έρευνας και τις θεραπευτικές μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν, υπογράφει δήλωση συγκατάθεσης επεξεργασίας των προσωπικών του δεδομένων, καθώς και δήλωση ηθικής συμμόρφωσης (βλ. Παράρτημα) στους κανόνες της έρευνας και, τέλος, συμπεριλαμβάνεται στη λίστα των συμμετεχόντων.

Όλα τα έγγραφα κάθε ασθενούς θα τοποθετούνται σε ανώνυμους φακέλους, στους οποίους θα συμπεριληφθούν και τα συμπληρωμένα ερωτηματολόγια – κλίμακες της έρευνας.

5.4. Τυχαιοποίηση

Μετά τη συμπλήρωση του αριθμού των συμμετεχόντων που τέθηκε, δίνουμε σε κάθε ασθενή έναν τυχαίο κλειστό φάκελο από ανακατεμένη στοίβα που περιέχει έναν μοναδικό αριθμό (από το 1 μέχρι και τον αριθμό που αντιστοιχεί στον συνολικό αριθμό των συμμετεχόντων), τον οποίο – για αρχή – γνωρίζει μόνο αυτός. Το δείγμα των ασθενών θα χωριστεί σε τρεις ομάδες, ανάλογα με την παρέμβαση TENS που θα του εφαρμοστεί. Η πρώτη θα είναι η ομάδα που θα της εφαρμοστεί η τεχνική συμβατικού TENS, η δεύτερη θα είναι η ομάδα που θα της εφαρμοστεί η τεχνική TENS βελονιστικού τύπου και η τρίτη θα είναι η ομάδα ελέγχου (placebo). Τότε οι ασθενείς θα αποκαλύψουν τον αριθμό τους μόνο στον κύριο υπεύθυνο έρευνας φυσικοθεραπευτή. Αυτός θα καταγράψει τον αριθμό τους, θα τους κατατάξει στις τρεις ομάδες και θα σημειώσει έξω από κάθε φάκελο με τα έγγραφα των συμμετεχόντων τον αριθμό αυτόν. Οι υπόλοιποι φυσικοθεραπευτές που θα συμμετέχουν στην υλοποίηση της έρευνας δεν θα γνωρίζουν το μοναδικό αριθμό κάθε ασθενούς και θα πληροφορούνται για την παραμετροποίηση κάθε συσκευής TENS πριν ακριβώς από τη συνεδρία.

Ο κάθε ασθενής θα συμπληρώνει τα ερωτηματολόγια – κλίμακες της έρευνας σημειώνοντας στην κορυφή μόνο αυτόν τον αριθμό και όχι τα προσωπικά του στοιχεία, ενώ ο κύριος υπεύθυνος έρευνας φυσικοθεραπευτής θα τα τοποθετεί στον αντίστοιχο φάκελο μέχρι να συλλεχθούν όλα και να γίνει η τελική στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Είναι εξαιρετικής σημασίας για τη συγκεκριμένη έρευνα, το συνολικό δείγμα που συλλέχθηκε, να μην χωριστεί τυχαία στις ομάδες που ορίστηκαν με συντελεστή μόνο την παρέμβαση TENS που θα υποστεί (βασική μεταβλητή), αλλά και με βάση κάποιων συμμεταβλητών, δηλαδή ανεξάρτητων μεταβλητών που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα μιας δεδομένης στατιστικής δοκιμής, αλλά δεν έχουν άμεσο ενδιαφέρον για την ερευνητική δοκιμασία. Οι συμμεταβλητές αυτές που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την τυχαιοποίηση, ώστε οι ομάδες να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο σταθμισμένες και να μην εξαχθούν λανθασμένα συμπεράσματα, λόγω ανομοιογένειας και ανισορροπίας των

συμμεταβλητών, είναι: το φύλο των ασθενών, την ηλικία τους, καθώς και τη βαθμολογία του πόνου τους (από την Οπτική Αναλογική Κλίμακα που θα συμπληρώσουν στην αρχή). Η μέθοδος τυχαιοποίησης που περιγράφεται και θα χρησιμοποιηθεί στην έρευνα αυτή ονομάζεται Προσαρμοστική Τυχαιοποίηση Συμμεταβλητών ή Προσαρμοστική Διαστρωμάτωση και θα επιτευχθεί με τη χρήση κάποιου ψηφιακού εργαλείου τυχαιοποίησης που μας επιτρέπει να συνυπολογίσουμε – πέραν από τις βασικές μεταβλητές – και τις συμμεταβλητές που ορίσαμε. Δύο από τα εργαλεία αυτά που προτείνονται είναι τα εξής: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm> και <http://www.randomization.org> (Suresh, 2012).

5.5. Παρέμβαση

Αποφασίστηκε να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα των δύο ειδών TENS – συμβατικό και βελονιστικού τύπου - που βρέθηκε στην ανασκόπηση της υπάρχουσας αρθρογραφίας ότι χρησιμοποιούνται περισσότερο για την ανακούφιση του ΝΠ στη ΔΠ, λόγω της διαφορετικότητας του μηχανισμού δράσης τους, αλλά λόγω και της αδυναμίας των πρόσφατων ερευνών να αναδείξουν την πιο αποδοτική μέθοδο. Έτσι, στην έρευνά μας θα συμπεριλαμβάνονται οι εξής τρεις ομάδες:

1. Ομάδα ασθενών που θα δεχθούν TENS υψηλής συχνότητας (συμβατικό).
2. Ομάδα ασθενών που θα δεχθούν TENS χαμηλής συχνότητας (βελονιστικού τύπου).
3. Ομάδα Ελέγχου (placebo θεραπεία), δηλαδή ασθενείς που δεν θα δεχθούν καμία θεραπευτική παρέμβαση TENS.

Τα άτομα που θα περιλαμβάνονται στην Ομάδα Ελέγχου (Ομάδα 3) θα έχουν πλήρη άγνοια για τη «μη θεραπευτική παρέμβαση» που θα υποστούν. Θα τους τοποθετηθούν ηλεκτρόδια στα σημεία του πόνου τους, θα ρυθμιστούν οι παράμετροι στις συσκευές TENS, σύμφωνα με αυτές της «συμβατικής» μεθόδου, αλλά δεν θα περάσει ρεύμα (0 mA) από τις συσκευές την ώρα που αρχίσει να μετράει ο χρόνος για τις θεραπείες.

Κοινά σημεία των δύο ομάδων θεραπείας TENS:

- Οι παρεμβάσεις TENS της παρούσας έρευνας θα διαρκέσουν συνολικά 4 εβδομάδες, 3 φορές ανά εβδομάδα, από μισή ώρα η θεραπευτική συνεδρία.
- Θα λάβουν χώρα σε συγκεκριμένη τοποθεσία που θα οριστεί από την ερευνητική ομάδα, στην οποία θα παρίστανται οι ασθενείς κάθε καθιερωμένη συνεδρία καθ' όλη

τη διάρκειά της, ώστε να διασφαλιστεί η αξιοπιστία, η ακεραιότητα, η συνέπεια και η ακρίβεια στην τεχνική.

- Θα χρησιμοποιηθούν αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια, καθώς είναι πολλαπλών χρήσεων για τον κάθε ασθενή, μεγάλη ευκολία στην εφαρμογή τους και ιδανική επαφή με το δέρμα και τις κοιλότητες του κάτω άκρου.
- Λόγω συμμετρικότητας των επίπινων συμπτωμάτων της ΔΠ, θα τοποθετήσουμε από κάθε συσκευή δύο ηλεκτρόδια (ένα κανάλι) σε κάθε κάτω άκρο, ώστε να γίνει η ίδια παρέμβαση.
- Θα χρησιμοποιηθεί Εναλλασσόμενο (απαρτίζεται από συνεχιζόμενη αλληλουχία εναλλασσόμενων παλμών και ρέει συνέχεια και στις δύο κατευθύνσεις) ρεύμα, καθώς σε σχέση με το συνεχές (τύπος ρεύματος μιας μόνο κατεύθυνσης) και το παλμικό (εναλλασσόμενος τύπος ρεύματος με τον κάθε παλμό να είναι ξεχωριστός από τον άλλον) θεωρείται περισσότερο ανεκτό και, έτσι, είναι ιδανικό για επαναλαμβανόμενες θεραπείες μεγάλης διάρκειας.
- Η κάθοδος και η άνοδος των ηλεκτροδίων δε χρειάζεται να τοποθετηθούν με συγκεκριμένο τρόπο, λόγω χρήσης εναλλασσόμενου ρεύματος.
- Ο παλμός θα είναι ασύμμετρος διφασικός της εξής μορφής:
 - Ορθογώνια θετική φάση, ώστε να υπάρχει πιθανότητα πρόκλησης δυναμικού ενέργειας και όχι προσαρμογή των νευρικών ιών, λόγω έλλειψης χρόνου, όπως θα γινόταν σε τριγωνική μορφή και συγκεκριμένα ορθογώνια θετική φάση μεγάλης διάρκειας.
 - Μικρής έντασης αρνητική φάση, ώστε να αναχαιτίζονται τα ηλεκτρολυτικά φαινόμενα της θετικής φάσης που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του pH του δέρματος κάτω από τα ηλεκτρόδια και, άρα, την πρόκληση δυσάρεστης αίσθησης και κνησμού.

Συμβατικό TENS (Ομάδα 1)

- Τα ηλεκτρόδια θα τοποθετηθούν επάνω στο σημείο του πόνου, στην κατανομή, δηλαδή, του αντίστοιχου δερμοτόμιου αισθητικών ιών και θα είναι μεγάλα, ώστε να καλύψουν επαρκώς την επώδυνη περιοχή.
- Η Συχνότητα που θα χρησιμοποιηθεί στη μέθοδο αυτή θα είναι υψηλή και συγκεκριμένα 110 Hz. Επιλέγεται υψηλή σχετικά συχνότητα, καθώς απαιτείται επαναληπτικός ερεθισμός με ικανή συχνότητα ρεύματος των μεγάλων κεντρομόλων ιών Αβ και όχι των ιών Αδ και C που έχουν μικρότερη ταχύτητα αγωγής, ενώ, επίσης, πιο μεγάλη

συχνότητα, θα συνεπαγόταν με κλιμάκωση της δυσφορίας των ασθενών κατά τη θεραπεία.

- Η Διάρκεια Παλμού θα είναι σύντομη, δηλαδή 100 μ s. Επιλέγεται σύντομη διάρκεια παλμού, ώστε να διεγείρονται μόνο οι μεγάλες εμμύελες, ταχείας μετάδοσης Αβ, λόγω μικρότερης χροναξίας συγκριτικά με τις ίνες Αδ και C, και για να αποφευχθεί η μυϊκή σύσπαση ως αποτέλεσμα εκπόλωσης κινητικών νευρικών ινών
- Η Ένταση του ρεύματος είναι επιθυμητό να είναι σε επαρκώς υψηλό επίπεδο και συγκεκριμένα 30 mA, χωρίς, όμως, να παρατηρείται μυϊκή σύσπαση (κάτω από κινητικό ουδό) και η αίσθηση να είναι ανεκτή (κάτω από το κατώφλι του πόνου). Άρα, τοποθετείται, με βάση τα ανωτέρω κριτήρια ελπίζοντας σε αντοχή των ασθενών στην ενόχληση από το TENS. Μικρότερη ένταση από την προαναφερθείσα θα μείωνε την αποδοτικότητα της παρέμβασης.

Βελονιστικού τύπου TENS (Ομάδα 3)

- Τα ηλεκτρόδια θα τοποθετηθούν σε επιφανειακά σημεία στελέχους του νεύρου, στην κατανομή του οποίου υπάρχουν τα επώδυνα συμπτώματα και θα είναι μικρά, ώστε να μην υπάρχει σημαντική διάχυση ρεύματος σε παρακείμενους ιστούς που δεν υπάρχει ενδιαφέρον να ερεθιστούν.
- Η Συχνότητα που θα χρησιμοποιηθεί σε αυτήν τη μέθοδο θα είναι χαμηλή και συγκεκριμένα 4 Hz. Επιλέγεται χαμηλή συχνότητα, καθώς εν προκειμένω επιθυμείται η διέγερση των Αδ και C ινών, σε αντίθεση με το συμβατικό TENS.
- Η Διάρκεια Παλμού δε θα είναι σύντομη στη μέθοδο αυτή, αλλά μεγαλύτερη, δηλαδή 300 μ s. Επιλέγεται μεγάλη διάρκεια παλμού, ώστε να μη διεγείρονται μόνο οι μεγάλες εμμύελες, ταχείας μετάδοσης Αβ, αλλά και οι ίνες Αδ και C, ενώ η ύπαρξη μυϊκής σύσπασης δε χρειάζεται να αποφευχθεί. Το πρότυπο του παλμού θα είναι σε ριπή, καθώς πιστεύεται ότι είναι πιο ανεκτά από τα μονοπαλμικά χαμηλής συχνότητας ρεύματα (Eriksson and Sjolund, 1976).
- Η Ένταση του ρεύματος είναι επιθυμητό να είναι σε υψηλό επίπεδο για την επίτευξη επαρκούς διέγερσης χωρίς την ύπαρξη πόνου. Επίσης, η ενδεχόμενη μυϊκή διέγερση, δεν πρέπει να είναι επώδυνη. Έτσι, η ένταση που θα χρησιμοποιηθεί θα είναι στον ή ελαφρώς πάνω από την κινητική ουδό και συγκεκριμένα 50 mA.

Διαδικασία

Πριν ξεκινήσει η συνεδρία, οι ασθενείς θα κάθονται σε καρέκλα αναπαυτικά, θα απογυμνώνουν τα κάτω άκρα τους και θα τοποθετείται μαξιλάρι σε σχήμα σφήνας που θα τα υποστηρίζει από την ιγνυακή χώρα και απώτερα, ώστε να βρίσκονται εκτεθειμένα τα σημεία της εφαρμογής των ηλεκτροδίων που είχαν υποδειχθεί με τη χρήση μαρκαδόρου αρχικά. Έπειτα, τα σημεία αυτά θα καθαρίζονται, θα ελέγχονται τα αυτοκόλλητα τμήματα των ηλεκτροδίων και τα καλώδια αν είναι συνδεδεμένα σωστά στη συσκευή και τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στα σημεία του πόνου, αφού έχει εξασφαλιστεί ότι η ένταση του ρεύματος είναι ακόμα μηδέν. Τότε, επιλέγονται οι κατάλληλες παράμετροι ερεθισμού στη συσκευή – ανάλογα με την ομάδα που ανήκει ο κάθε ασθενής – και αυξάνεται σταδιακά η ένταση του ρεύματος, ώστε να μην υπάρχει ενόχληση από απότομη αύξηση.

Φυσικοθεραπευτές που συμμετέχουν στην έρευνα βρίσκονται καθ' όλη τη διάρκεια της συνεδρίας στο χώρο και όταν ο χρόνος εφαρμογής τελειώσει, τερματίζεται η εφαρμογή μειώνοντας αργά την ένταση έως το μηδέν και απομακρύνουν τα ηλεκτρόδια, ελέγχουν το δέρμα κάτω από αυτά για ανεπιθύμητες ενέργειες και ρωτάνε τους ασθενείς αν έχουν να αναφέρουν κάτι. Γενικά, ελέγχεται συχνά ο εξοπλισμός, αντικαθίστανται τα ηλεκτρόδια που δεν κολλάνε πλήρως στο δέρμα των ασθενών και επιβεβαιώνεται μια φορά κάθε εβδομάδα ότι οι συσκευές είναι σωστά βαθμονομημένες με τη χρήση παλμογράφου. Τα ηλεκτρόδια είναι μοναδικά για κάθε ασθενή και φυλάσσονται σε σημεία συγκεκριμένα, ώστε να μην μπερδευτούν μεταξύ τους.

5.6. Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μεθόδων που εξετάζονται στη συγκεκριμένη έρευνα θα γίνει με βάση των τριών ερωτηματολογίων – κλιμάκων που ακολουθούν στη συνέχεια. Η συμπλήρωσή τους θα γίνει από κάθε ασθενή – συμμετέχοντα στα ακόλουθα χρονικά σημεία:

- Αμέσως μετά την ένταξη στη λίστα των συμμετεχόντων, δηλαδή πριν την έναρξη των παρεμβάσεων TENS, ώστε να καταγραφεί η κατάσταση των ασθενών στη φάση αυτή.
- Αμέσως μετά τη λήξη των τεσσάρων εβδομάδων, όπου θα έχουν ολοκληρωθεί οι συνεδρίες, ώστε να συλλεχθούν τα αποτελέσματα της κάθε μεθόδου
- Σε περίοδο ίση με τη διάρκεια των παρεμβάσεων μετά τη λήξη τους, δηλαδή οχτώ εβδομάδες μετά την έναρξη των συνεδριών, για να διαπιστωθεί ενδεχόμενη διάρκεια στην αποτελεσματικότητα των μεθόδων TENS.

Τα ερωτηματολόγια - κλίμακες, μετά τη συμπλήρωσή τους, τοποθετούνται στον φάκελο κάθε ασθενούς από τον υπεύθυνο μέχρι να φτάσει η στιγμή: της σύγκρισής τους για τον ίδιο ασθενή στα τρία ανωτέρω χρονικά σημεία, της εξαγωγής των αποτελεσμάτων της έρευνας και της στατιστικής ανάλυσης.

Τα **ερωτηματολόγια - κλίμακες** (βλ. Παράρτημα) που θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση είναι τα εξής:

1. Η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale: VAS)

Η VAS αποτελεί κλίμακα αξιολόγησης του πόνου που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Hayes και Patterson το 1921. Συνήθως χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της έντασης ή της συχνότητας διαφόρων συμπτωμάτων, κυρίως του πόνου. Οι βαθμολογίες βασίζονται σε προσωπική - υποκειμενική εκτίμηση των συμπτωμάτων του ασθενούς που καταγράφονται με ένα χειρόγραφο σημάδι σε ένα σημείο κατά μήκος μιας γραμμής 10 cm που αντιπροσωπεύει μια συνέχεια μεταξύ των δύο άκρων της κλίμακας — το «χωρίς πόνο» στα αριστερά άκρο (0 cm) της κλίμακας και το «χειρότερος πόνος» στο δεξί άκρο της κλίμακας (10 cm). Η μέτρηση που γίνεται από το σημείο εκκίνησης (αριστερό άκρο) της κλίμακα στο σημείο που τοποθέτησαν οι ασθενείς, καταγράφεται σε εκατοστά και ερμηνεύεται ως ο πόνος τους, με βάση την κλίμακα αυτή. Οι τιμές αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της εξέλιξης του πόνου για έναν ασθενή ή για σύγκριση του πόνου μεταξύ ασθενών με παρόμοιες καταστάσεις. Εκτός από τον πόνο, η κλίμακα έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για να αξιολογήσει: διάθεση, όρεξη, άσθμα, δυσπεψία και περιπλάνηση. Η κλίμακα χρησιμοποιείται ευρέως μεταξύ των μεθόδων αξιολόγησης πόνου σε πλήθος κλινικών, επιδημιολογικών και ερευνητικών εφαρμογών (Delgado, 2018).

Η VAS είναι ευαίσθητη σε μικρές αλλαγές από τις απλές περιγραφικές τακτικές κλίμακες, στις οποίες τα συμπτώματα βαθμολογούνται, για παράδειγμα, ως ήπια ή ελαφρά, μέτρια ή σοβαρά έως οδυνηρά και έχει μεγαλύτερη αξία, όταν εξετάζουμε την αλλαγή στο ίδιο άτομο. Επίσης, η VAS χρειάζεται πολύ μικρό χρονικό διάστημα να συμπληρωθεί, είναι απλή και εύκολη στη χρήση, ενώ δεν απαιτείται κάποια ιδιαίτερη εκπαίδευση για τη συμπλήρωσή της (Klimek, 2017).

2. Η Κατά Leeds εκτίμηση Νευροπαθητικών Συμπτωμάτων και Σημείων (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs: LANSS)

Ένα από τα κοινώς χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά εργαλεία για τον νευροπαθητικό πόνο στην αγγλική γλώσσα είναι το LANSS που δημιουργήθηκε από τον Michael Bennett και δημοσιεύτηκε το 2001. Το εργαλείο αυτό είναι ευρέως αποδεκτό στην ιατρική κοινότητα και έχει επικυρωθεί σε διάφορες κλινικές καταστάσεις και ομάδες ασθενών με χρόνια πόνο. Η κλίμακα πόνου LANSS αποτελείται από επτά ερωτήσεις, δύο εκ των οποίων αφορούν τον Έλεγχο Αισθητικότητας και περιλαμβάνουν φυσική εξέταση από γιατρό για τον εντοπισμό αλλωδυνίας και τη μεταβολή του ουδού της δοκιμασίας νυγμού (pin – prick threshold), των οποίων η μέθοδος ελέγχου περιγράφεται και επάνω στο ερωτηματολόγιο. Καθεμία από τις ερωτήσεις που χρειάζεται να συμπληρώσει ο ασθενής, απαντάται είτε θετική, είτε με αρνητική απόκριση (ΝΑΙ ή ΟΧΙ), ενώ οι ερωτήσεις αυτές αναπτύχθηκαν για να διαγνωστεί εάν ο πόνος είναι νευροπαθητικής προέλευσης ή όχι. Η βαθμολογία κυμαίνεται μεταξύ 0 και 24 βαθμών και συνολική βαθμολογία πάνω από δώδεκα (>12) υποδηλώνει πόνο, κυρίως, νευροπαθητικής αιτιολογίας.

Το διαγνωστικό αυτό εργαλείο ΝΠ μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ειδικούς πόνου και γιατρούς που είναι σε θέση να εκτελέσουν τον έλεγχο αισθητικότητας και έχει στόχο την αύξηση της ευαισθητοποίησης για διάγνωση νευροπαθητικού πόνου και τη διευκόλυνση της εξακρίβωσης σωστής θεραπευτικής αγωγής. Το διαγνωστικό εργαλείο LANSS έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί στην ελληνική γλώσσα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί επαρκώς για να βοηθήσει στην αναγνώριση νευροπαθητικού πόνου στην καθημερινή κλινική πράξη (Batistaki, 2015).

3. Η Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS)

Η HADS αναπτύχθηκε από τους Zigmond και Snaitth το 1983. Σκοπός της είναι να παρέχει στους κλινικούς γιατρούς ένα αποδεκτό, αξιόπιστο, έγκυρο και εύκολο στη χρήση πρακτικό εργαλείο για τον εντοπισμό και ποσοτικοποίηση της κατάθλιψης και του άγχους. Προτιμάται να μην χρησιμοποιείται για τη διενέργεια διαγνώσεων ψυχιατρικών διαταραχών, αλλά για τον εντοπισμό ασθενών που χρειάζονται περαιτέρω ψυχιατρική αξιολόγηση και βοήθεια.

Η HADS έχει μεταφραστεί και χρησιμοποιηθεί ευρέως σε περισσότερες από 25 χώρες από την αρχική της ανάπτυξη. Ο Herrmann, σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση, ανέφερε ότι η

HADS έχει αποδείξει αξιοπιστία και εγκυρότητα, όταν χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση ιατρικών ασθενών. Ο Bjelland κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα στην ανασκόπησή του 5 χρόνια αργότερα. Η HADS χρησιμοποιείται στο γενικό πληθυσμό, σε νοσηλευμένους σε νοσοκομεία ασθενείς, σε χώρους φροντίδας του καρκίνου, ακόμη και σε ασθενείς με HIV.

Η HADS είναι μια κλίμακα αξιολόγησης αυτοαναφοράς 14 στοιχείων (ερωτήσεων) σε 4-βαθμολογική κλίμακα. Είναι σχεδιασμένη να μετράει άγχος και κατάθλιψη (7 στοιχεία για κάθε υποκλίμακα). Για κάθε υποκλίμακα η βαθμολογία είναι το άθροισμα των αντίστοιχων επτά στοιχείων που κυμαίνεται από 0–21. Για την κάθε υποκλίμακα διαπιστώθηκε ότι μια βαθμολογία 7 ή λιγότερο υποδηλώνει μη περίπτωση ασθενούς που βιώνει άγχος/ κατάθλιψη, σκορ 8-10 για αμφίβολη περίπτωση και βαθμολογίες 11 ή περισσότερες για βέβαιη περίπτωση (Zigmond, 1983). Το ερωτηματολόγιο και χρειάζεται 2–5 λεπτά για να συμπληρωθεί. Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει επτά ερωτήσεις για το άγχος και επτά ερωτήσεις για την κατάθλιψη και χρειάζεται 2–5 λεπτά για να συμπληρωθεί. Αν και οι ερωτήσεις για το άγχος και την κατάθλιψη είναι διάσπαρτες μέσα στο ερωτηματολόγιο, είναι ζωτικής σημασίας να βαθμολογούνται χωριστά. Αξίζει να σημειωθεί ότι ερωτήσεις που αναφέρονται σε συμπτώματα κατάθλιψης που περιγράφουν σωματικές πτυχές της κατάθλιψης (π.χ. αϋπνία και απώλεια βάρους) δεν περιλαμβάνονται στην κλίμακα για λόγους αποφυγής «θορύβου» στη βαθμολόγηση (Bjelland, 2001).

Η HADS έχει μεταφραστεί στην ελληνική γλώσσα και έχει επικυρωθεί σε μονάδα παρηγορητικής φροντίδας για τον καρκίνο με καλά αποτελέσματα, ενώ έχει διαπιστωθεί ότι η ελληνική έκδοση είναι αποδεκτή, αξιόπιστη και έγκυρη και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε μονάδες υγείας για την αξιολόγηση της κατάθλιψης και του άγχους βοηθώντας τους κλινικούς γιατρούς να εντοπίσουν ασθενείς που χρειάζονται ειδική ψυχιατρική φροντίδα. Επίσης, η ελληνική έκδοση της HADS φαίνεται να είναι διδιάστατη και, έτσι, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι οι δύο υποκλίμακες της μετρούν το άγχος και την κατάθλιψη ανεξάρτητα (Michopoulos, 2008).

5.7. Στατιστική Ανάλυση

Όταν κάθε ασθενής που συμμετέχει στην έρευνα έχει συμπληρώσει τα ερωτηματολόγια – κλίμακες που του δόθηκαν σε κάθε ένα εκ των τριών χρονικών σημείων, θα ξεκινήσει η φάση της στατιστικής ανάλυσης από αρμόδια ομάδα στατιστικολόγων. Αρχικά, θα καταγραφούν οι βαθμολογίες ξεχωριστά για κάθε ασθενή και ξεχωριστά για κάθε όμοιο ερωτηματολόγιο – κλίμακα. Στη συνέχεια, θα εφαρμοστεί ανάλυση και σύγκριση των αποτελεσμάτων της έρευνας, ώστε να εξαχθούν τα τελικά συμπεράσματα:

- Μεταξύ των ασθενών μέσα σε κάθε ομάδα ξεχωριστά πριν και μετά την παρέμβαση, και
- Μεταξύ των ασθενών και των τριών ομάδων συνολικά μετά το πέρας της παρέμβασης.

6. Συζήτηση/ Συμπεράσματα

Το αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι να προετοιμάσει την έρευνα που θα αξιολογεί την αποτελεσματικότητα του TENS στον ΝΠ στη ΔΠ. Έτσι, σχεδιάστηκε πρωτόκολλο έρευνας που πραγματεύεται δύο παρεμβάσεις TENS στη συγκεκριμένη παθολογία μαζί με την παρουσία ομάδας ελέγχου.

Οι μέθοδοι TENS που επιλέχθηκε να συμπεριληφθούν είναι το συμβατικό TENS και το TENS βελονιστικού τύπου. Αποτελούν τις δύο συνηθέστερες μεθόδους που χρησιμοποιούνται στην Επώδυνη ΔΠ - αλλά και γενικά – και διαφέρουν και στις παραμέτρους εφαρμογής τους, αλλά και στον μηχανισμό δράσης τους στον οργανισμό ενάντια στον πόνο. Συγκεκριμένα, το συμβατικό TENS χαρακτηρίζεται από υψηλή, ενώ το TENS βελονιστικού τύπου από χαμηλή συχνότητα, με το πρώτο να στοχεύει στην επιλεκτική διέγερση των μεγάλων εμμύλων ιών ταχείας μετάδοσης Αβ, με σκοπό την αναστολή της συνεχιζόμενης μετάδοσης του πόνου στη σπονδυλική στήλη και το δεύτερο αντίστοιχα στη διέγερση των προσαγωγών ιών μικρής διαμέτρου Αδ που οδηγεί στην αναχαίτιση του πόνου, λόγω έκκρισης ενδορφινών στο ΚΝΣ (Johnson, 1998). Γίνεται αντιληπτό, λοιπόν, ότι οι δύο αυτές μέθοδοι αναλγητικής ηλεκτροθεραπείας χρήζουν μεγάλης διερεύνησης για να διαπιστωθεί ποιος από τους δύο μηχανισμούς εξυπηρετεί αποτελεσματικότερα την αντιμετώπιση του πόνου στον ΝΠ.

Είναι δεδομένο ότι η ΔΠ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα της υγειονομικής περίθαλψης των διαβητικών και παρόλο που επιδιώκεται ποικιλία φαρμακευτικών προσεγγίσεων, με βάση διάφορους θεραπευτικούς αλγορίθμους, κάποιοι μόνο ασθενείς βιώνουν επαρκές όφελος. Αν και κάποια είδη αναλγητικών ανακουφίζουν τα συμπτώματα πόνου, η βελτίωση που παρατηρείται δεν είναι πάνω από 30 – 50% και κυρίως δε διαρκεί μακροχρόνια, ενώ η μακρά χρήση πολλών φαρμάκων οδηγεί σε άλλα προβλήματα (Lee, 2013). Έτσι, συμπεραίνουμε ότι αναπόφευκτα δημιουργείται η ανάγκη αναζήτησης μη φαρμακευτικών μεθόδων απόλυτης των επίπονων συμπτωμάτων, όπως είναι το TENS, το οποίο ομολογουμένως κατέχει κάποια χαρακτηριστικά που – εάν επικυρωθεί η αποτελεσματικότητά του – το καθιστούν ιδανικό θεραπευτικό μέσο. Είναι ευρέως προσβάσιμο και εφαρμόζεται εύκολα από τον ίδιον τον

ασθενή. Επίσης, δεν κοστίζει πολύ, είναι φορητό και ο ασθενής μπορεί να εκτελεί και άλλες στατικές εργασίες παράλληλα (π.χ. δουλειές γραφείου, παρακολούθηση τηλεόρασης, ανάγνωση βιβλίου κ.α.) με τη θεραπεία που πιθανώς γίνεται πολλές φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ παράλληλα ενέχει ελάχιστους κινδύνους και δε συνδυάζεται με τις αρνητικές συνέπειες που ενδεχομένως εγκυμονούνται από την φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, βρέθηκε πως οι έρευνες με όμοια θεματολογία είναι χαμηλής ποιότητας ή/και με μικρό δείγμα (Lee, 2013), ενώ δεν είναι πρόσφατες και δεν παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για την παραμετροποίηση του TENS που χρησιμοποιείται κάθε φορά (Jin, 2010). Έτσι, υπάρχει σημαντικό κενό στην αρθρογραφία για την αξιοποίηση του TENS στον ΝΠ της ΔΠ που είναι ανάγκη να καλυφθεί. Ακόμη, χρειάζεται να επισημανθεί πως θα ήταν μείζονος σπουδαιότητας η διερεύνηση των εναλλακτικών παραμέτρων TENS και πέρα από τη συμβατική και τη βελονιστικού τύπου μεθόδους, οι οποίες χρήζουν μεγαλύτερης εξακρίβωσης, λόγω των διαφορετικών παραλλαγών, με τις οποίες δύνανται να αξιοποιηθούν. Ανάλογα με την παραμετροποίηση, όπως ειπώθηκε προηγουμένως, ο μηχανισμός δράσης του TENS είναι διαφορετικός και, συνεπώς, και τα αποτελέσματα δε θα είναι ίδια.

Ομολογουμένως, εργασίες σαν τη συγκεκριμένη ανοίγουν το δρόμο της έρευνας για τη χρήση του TENS στα επώδυνα συμπτώματα των υπόλοιπων ειδών ΔΠ και για άλλες παθήσεις με ΝΠ, ενώ, παράλληλα, συμβάλλουν στην αναζήτηση νοσηροτήτων που μπορεί να επωφεληθούν από αυτό και συντελούν στην καλύτερη ενημέρωση γιατρών και φυσικοθεραπευτών στη διαχείριση του ΝΠ.

Εν κατακλείδι, ελπίζουμε πως, παρόλο που η εργασία αυτή συντέθηκε ως πρωτόκολλο έρευνας σε θεωρητικό επίπεδο χωρίς πρακτική υπόσταση έρευνας, συμβάλλει - έστω αμελητέα - στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του TENS στον ΝΠ στη ΔΠ και, τέλος, ευχόμαστε κάποια στιγμή να μετουσιωθεί πραγματικά σε κλινικό πείραμα.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

7.1. Ελληνική

- Γιόκαρης, Π. (2007) *“Θεραπευτικά Σχήματα - Κλινική Ηλεκτροθεραπεία”*. Αθήνα: Εκδόσεις Γράμμα Α.Ε..

7.2. Διεθνής

- Adeboye, A., Hart, R., Harsha, S., Senapathi, V., Ali N., Holman L., Thomas H. W. (2021) *“Assessment of Functional Pain Score by Comparing to Traditional Pain Scores”*, Cureus. 2021 Aug 3;13(8):e16847.

- Adeghate, E., Schattner, P., Dunn, E. (2006) “*An Update on the Etiology and Epidemiology of Diabetes Mellitus*”, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1084(1):1-29.
- Adinortey, M. B. (2017) “*Biochemicophysiological Mechanisms Underlying Signs and Symptoms Associated with Diabetes mellitus*”, Project: Understanding the pathophysiological and biochemical basis of NCDs.
- Anandhanarayanan, A., The, K., Goonoo, M., Tesfaye S., and Selvarajah D. (2022) “*Diabetic Neuropathies*”, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Arendt-Nielsen L, Svensson P. (2001) Referred muscle pain: basic and clinical findings. *Clin J Pain*. 2001 Mar;17(1):11-9
- Ang, L., Jaiswal, M., Martin, C., and Pop-Busui, R. (2014) “*Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials*”, *Curr Diab Rep*. 2014; 14(9): 528.
- Bali, KK, Kuner, R. (2014) “*Noncoding RNAs: key molecules in understanding and treating pain*”. *Trends Mol Med* 20: 437–448.
- Baron, R, Binder, A, Wasner, G. (2010) “*Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*”. *Lancet Neurol* 9:807–819.
- Baron, R, Tölle ,TR, Gockel, U, Brosz, M, Freynhagen, R. (2009) “*A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms*”. *Pain* 146: 34–40.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267-84.
- Baskozos, G, Dawes, JM, Austin ,JS, Antunes-Martins, A, McDermott, L, Clark AJ, Trendafilova T, Lees, JG, McMahon, SB, Mogil, JS, Orengo, C, Bennett DL. (2019) “*Comprehensive analysis of long noncoding RNA expression in dorsal root ganglion reveals cell-type specificity and dysregulation after nerve injury*”. *Pain* 160: 463–485.
- Baynes, H. W. (2015) “*Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus*”, *Journal of Diabetes & Metabolism* 06(05).
- Bi, Y., Wang ,T., Xu, M., Xu, Y. (2012) “*Advanced research on risk factors of type 2 diabetes*”, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 28 Suppl 2(s2):32-9
- Bogduk N. (2009) On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*. 2009 Dec 15;147(1-3):17-9.
- Bondar, A., Popa, A.R., Papanas, N., Popoviciu, M., Vesa, C. M. (2021) “*Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review)*”, *ExpTher Med*. 2021 Jul; 22(1): 690.
- Bráz, J.M., Sharif-Naeini, R, Vogt, D, Kriegstein, A, Alvarez-Buylla, A, Rubenstein JL, Basbaum, AI. (2012) “*Forebrain GABAergic neuron precursors integrate into adult spinal cord and reduce injury-induced neuropathic pain*”. *Neuron* 74: 663–675.

- Callaghan, B. C., Cheng, H., Stables, C. L., Smith, A. L., and Feldman, E. L. (2012) “*Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments*”, *Lancet Neurol.* 2012 Jun; 11(6): 521–534.
- Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron.* 2006 Oct 05;52(1):77-92.
- Charlton J. (2005) Task force on professional education. In: *Stimulation-Produced Analgesia.* Charlton J (Ed.). IASPPress, WA, USA, 93–96.
- Chen, T., Taniguchi, W, Chen, QY, Tozaki-Saitoh, H, Song, Q, Liu ,RH, Koga, K, Matsuda, T, Kaito-Sugimura, Y, Wang, J, Li ZH, Lu YC, Inoue K, Tsuda M, Li YQ, Nakatsuka T, Zhuo M. (2018) “*Top-down descending facilitation of spinal sensory excitatory transmission from the anterior cingulate cortex*”. *Nat Commun* 9: 1886.
- Chong, M.S., Bajwa, Z.H. (2003) “*Diagnosis and treatment of neuropathic pain.*” *J Pain Symptom Manage* 25: S4–S11.
- Cleary, J. F. (2007) “*The pharmacologic management of cancer pain*”, *J Palliat Med.* 2007 Dec;10(6):1369-94.
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky D., Freeman R. (2017) “*Neuropathic pain*”, *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Feb 16; 3: 17002.
- Cowan S, McKenna J, McCrum-Gardner E, Johnson MI, Sluka KA, Walsh DM. (2009) An investigation of the hypoalgesic effects of TENS delivered by a glove electrode. *J. Pain*, 10(7), 694–701.
- Dansie, E. J. and Turk, D. C. (2013) “*Assessment of patients with chronic pain*”, *Br J Anaesth.* 2013 Jul; 111(1): 19–25.
- Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri S., Kalantar K. (2020) “*The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System*” ,*Front Immunol.* 2020 Jul 22;11:1582.
- Dyck PJ: *Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve* 11:21-32, 1988.
- Duan, B, Cheng, L, Bourane, S, Britz, O, Padilla, C, Garcia-Campmany, L, Krashes M, Knowlton W, Velasquez T, Ren X, Ross S, Lowell BB, Wang Y, Goulding M, Ma Q. (2014) “*Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain*”. *Cell* 159: 1417–1432, 2014.
- Dyck, PJ, Kratz, KM, Karnes, JL, Litchy, WJ, Klein, R, Pach JM, Wilson, DM, O'Brien, PC, Melton LJ, Service FJ. (1993) “*The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology*”. 1993 Apr;43(4):817-24.
- Edelman, S. (1998) “*Type II diabetes mellitus*”, *Adv Intern Med.* 1998;43:449-500.
- England J. D., Gronseth G. S., Franklin G., et al. *Neurology* 2005;64:199. *Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research : Report of the American Academy of*

Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. DOI 10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA.

- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett D. L., Bril, V. (2019) “*Diabetic neuropathy*”, *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13; 5(1): 42.
- Féry, F. and Paquot, N. (2005) “[*Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes*]”, *Revue médicale de Liège* 60(5-6):361-8.
- Finnerup, N. B., Kuner, R., and Jensen, T. S. (2020) “*Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment, Physiological Reviews*”, vol. 101, is. 1, pgs. 259-301.
- Fleiss (1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions*, formulas 3.18 & 3.19
- Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. (2015) Mechanisms of cardiac pain. *Compr Physiol*. 2015 Apr;5(2):929-60.
- Forouhi, N. and Wareham, N. J. (2014) “*Epidemiology of diabetes*”, *Medicine (Abingdon)*. 2014 Dec; 42(12): 698–702.
- Forst T., Nguyen M., Forst S., Disselhoff B., Pohlmann T., Pfützner A. (2004) Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device, *Diabetes NutrMetab*. 2004 Jun;17(3):163-8.
- Foster, E, Wildner, H, Tudeau, L, Haueter, S, Ralvenius, WT, Jegen, M, Johannssen H, Hösl, L, Haenraets, K, Ghanem, A, Conzelmann KK, Bösl M, Zeilhofer HU. (2015) “Targeted ablation, silencing, and activation establish glycinergic dorsal horn neurons as key components of a spinal gate for pain and itch”. *Neuron* 85: 1289–1304.
- Francis R. P., Marchant P. R. and Johnson M. I. (2011) Comparison of post-treatment effects of conventional and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): A randomised placebo-controlled study using cold-induced pain and healthy human participants. *Physiotherapy Theory and Practice*, 27(8):578–585.
- François A, Low SA, Sypek EI, Christensen AJ, Sotoudeh C, Beier KT, Ramakrishnan C, RitolaKD, Sharif-Naeini R, Deisseroth K, Delp SL, Malenka RC, Luo L, Hantman AW, Scherrer G. (2017) A brainstem-spinal cord inhibitory circuit for mechanical pain modulation by GABA and enkephalins. *Neuron* 93: 822–839.e6.
- Gan, E. Y., Ai, E., Tian, L., Tey, H. L. (2013) “*Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia*”, *Am J Clin Dermatol*. 2013 Apr;14(2):77-85.
- Garrison DW, Foreman RD. (1994) Decreased activity of spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cells during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Pain* 58(3), 309–315.
- Garrison DW, Foreman RD. (1996) Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cell activity in cats with transected spinal cords. *Neurosci. Lett*. 216, 125–128.

- Garrison DW, Foreman RD. (1997) Effects of prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and variation of simulation variables on dorsal horn cell activity in cats. *Eur. J. Phys. Med. Rehabil.* 7, 87–94 .
- Gebhart GF, Bielefeldt K. (2016) Physiology of Visceral Pain. *Compr Physiol.* 2016 Sep 15;6(4):1609-1633.
- Ghotaslou, R, Memar, MY, Alizadeh, N. (2018) “*Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections*”. *J Wound Care.* 2018 Jul 02;27(7):434-441.
- Gibson, W., Wand, B. M, Meads, C., Catley, M. J, O'Connell, N.E. (2019) “*Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane Reviews*” ,*Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 19;2(2):CD011890.
- Gossrau, G., Wähler, M., Kuschke, M., Konrad, B., Reichmann H., Wiedemann, B., Sabatowski, R. (2011) “*Microcurrent transcutaneous electric nerve stimulation in painful diabetic neuropathy: a randomized placebo-controlled study*” ,*Pain Med.* 2011 Jun;12(6):953-60.
- Goyal, R., Jialal, I. (2021) “*Diabetes Mellitus Type 2*”,*Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2022 Jan-.
- Green, A., Hede, S.M., Patterson, C. C., Wild, S. H., Imperatore G., Roglic G. and Beran D. (2021) “*Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults*”,*Diabetologia* volume 64, pages2741–2750 (2021).
- Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., and Czech, M. P., (2008) “*Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes*”, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 May; 9(5): 367–377.
- Helme R. D., Finnerup N. B., Jensen T. S. (2018) Hyperpathia: "to be or not to be: that is the question", *Pain.* 2018 Jun;159(6):1005-1009.
- Hossain, R. (2015) “*Evaluation of the efficacy of Alisa Garlitab, an anti-diabetic herbal preparation in streptozotocin induced diabetic rats*”, Thesis for: B.Pharm (hon's)Advisor: Dr. Mohammad Obayed Ullah, Assistant Professor, Dept. of Pharmacy, Faculty of Allied Health Science, Daffodil International University. Project: Anti-diabetic Herbal Activity.
- Inquimbert, P, Moll, M, Latremoliere, A, Tong, CK, Whang J, Sheehan GF, Smith BM, Korb E, AthiéMCP, Babaniyi ,O, Ghasemlou N, Yanagawa, Y, Allis CD, Hof PR, Scholz J. (2018) “*NMDA receptor activation underlies the loss of spinal dorsal horn neurons and the transition to persistent pain after peripheral nerve injury*”. *Cell Rep* 23: 2678–2689.
- Johnson M. I. and Bjordal J. M. (2011) Transcutaneous electrical nervestimulation for themanagement of painfulconditions: focus onneuropathic pain, *Expert Rev. Neurother.* 11(5), 735–753.
- Javed, S., Alam, U., and Malik, R. A. (2015) “*Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions*” ,*RevDiabet Stud.* 2015 Spring-Summer; 12(1-2): 63–83.

- Ji, R.R., Chamessian, A, Zhang, YQ. (2016) “*Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation*”. Science 354: 572–577, 2016. doi:10.1126/science.aaf8924.
- Jiang, X., Meng, W., Li, L., Meng, Z. and Wang, D. (2020) “*Adjuvant Therapy With Mushroom Polysaccharides for Diabetic Complications*”, Front Pharmacol. 2020 Feb 28;11:168.
- Jiatong (Steven) Chen; Patricia F. Kandle; Ian Murray; Lauren A. Fitzgerald; Jasjit S. Sehdev (2021) Physiology, Pain, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Jin, D., Xu, Y., Geng, D., Yan, T. (2010) “*Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials,*” Diabetes Res Clin Pract. 2010 Jul;89(1):10-5.
- Kalra A, Urban MO, Sluka KA. (2001) Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). J. Pharmacol. Exp. Ther. 298(1), 257–263.
- Kelsey et al. (1996) Methods in Observational Epidemiology 2nd Edition, Table 12-15
- Khan, M. A.B., Hashim, M. J. King, J. K., Govender R. D., Mustafa H., and Al Kaabi J. (2020) “*Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends*”, J Epidemiol Glob Health. 2020 Mar; 10(1): 107–111.
- Khdair, S. I., Jarrar, W., Jarrar, Y.B., Bataineh, S., Al-Khaldi, O. (2020) “*Association of HLA-DRB1 and -DQ Alleles and Haplotypes with Type 1 Diabetes in Jordanians*” ,EndocrMetab Immune Disord Drug Targets. 2020;20(6):895-902.
- Kuhn A, Keller T, Lawrence M, Morari M. (2010) The influence of electrode size on selectivity and comfort in transcutaneous electrical stimulation of the forearm, IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng. 18(3), 255–262.
- Leem J, Park E, Paik K. (1995) Electrophysiological evidence for the antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on mechanically evoked responsiveness of dorsal horn neurons in neuropathic rats. Neurosci. Lett. 192(3), 197–200.
- Lin, C.-S., Lin, Y.-C., Lao, H.-C., Chen, C.-C. (2019) “*Interventional Treatments for Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review*”, Pain Physician. 2019 May;22(3):209-228.
- Liu, Y., Latremoliere, A., Li, X, Zhang, Z, Chen M, Wang, X, Fang C, Zhu J, Alexandre, C, Gao, Z, Chen B, Ding, X, Zhou, JY, Zhang Y, Chen C, Wang KH, Woolf CJ, He Z. (2018) “*Touch and tactile neuropathic pain sensitivity are set by corticospinal projections.*” Nature 561: 547–550.
- Lucier, J. Weinstock, R. S. (2022) “*Diabetes Mellitus Type 1*”, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- Luna, R., Manjunatha, R. T., Bollu, B., Jhaveri, S., Avanthika, C., Reddy, N., Saha, T., and Gandhi, F. (2021) “*A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics*” ,Cureus. 2021 Oct; 13(10): e19142.
- Meacham, K., Shepherd, A., Mohapatra, D. P., Haroutounian, S. (2017) “*Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms*” ,Curr Pain Headache Rep. 2017 Jun;21(6):28.

- Moehring, F, Halder, P, Seal, RP, Stucky, CL. (2018) “*Uncovering the cells and circuits of touch in normal and pathological settings*”. *Neuron* 100: 349–360.
- Moharić, M. and Burger, H. (2010) “*Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on sensation thresholds in patients with painful diabetic neuropathy: an observational study*” ,*Int J Rehabil Res.* 2010 Sep;33(3):211-7.
- Mosaad, Y.M., Auf, F.A., Metwally, S. S., Elsharkawy, A. A, El-Hawary A. K, Hassan R. H, (2012) “*HLA-DQB1* alleles and genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus*” ,*World J Diabetes.* 2012 Aug 15; 3(8): 149–155.
- Nabi, B. N., Sedighinejad, A., Haghghi, M., Biazar, G., Haddadi, S., and Fathi, A. (2015)“*Comparison of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Pulsed Radiofrequency Sympathectomy for Treating Painful Diabetic Neuropathy*”,*Anesth Pain Med.* 2015 Oct; 5(5): e29280.
- Norris, J. M, Johnson, R. K, Stene, L. C. (2020) “*Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology*”, *The Lancet: Diabetes and Endocrinology*, vol. 8, is. 3, pgs. 226-238.
- Omoti, A. E. and Omoti, C. E. (2007) “*Pharmacological strategies for the management of cancer pain in developing countries*”, *Pharm Pract (Granada)*. 2007 Jul-Sep; 5(3): 99–104.
- Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P., Dahlquist, G., Soltesz, G., Ogle G. D. (2019)“*Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas*”, 9th edition, *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 157, 107842.
- Peirs, C, Williams, SP, Zhao, X, Walsh, CE, Gedeon JY, Cagle NE, Goldring AC, Hioki, H, Liu, Z, Marell, PS, Seal, RP. (2015) “*Dorsal horn circuits for persistent mechanical pain*”. *Neuron* 87: 797–812, 2015.
- Petitjean, H, Pawlowski, SA, Fraine, SL, Sharif, B, Hamad, D, Fatima, T, Berg J, Brown, CM, Jan, LY, Ribeiro-da-Silva, A, Braz JM, Basbaum, AI, Sharif-Naeini R. (2015) “*Dorsal horn parvalbumin neurons are gate-keepers of touch-evoked pain after nerve injury*”. *Cell Rep* 13: 1246–1257.
- Pop-Busui, R. et al. (2017) *Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association.* *Diabetes Care* 40, 136–154
- Pop-Busui, R, Ang, L, Boulton, AJM, (2022) “*Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy*”, Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022 Feb.
- Portenoy, R., Forbes, K., Lussier, D. (2005) “*Difficult pain problems: an integrated approach*”. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (eds) *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford University Press, New York.
- Qin C, Chandler MJ, Miller KE, Foreman RD. (2001) Responses and afferent pathways of superficial and deeper c(1)-c(2) spinal cells to intrapericardial algogenic chemicals in rats. *J Neurophysiol.* 2001 Apr;85(4):1522-32.

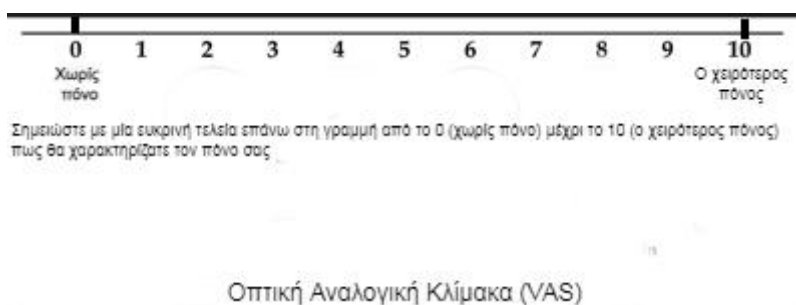
- Radhakrishnan R, Sluka KA. (2005) Deep tissue afferents, but not cutaneous afferents, mediate transcutaneous electrical nerve stimulation-induced antihyperalgesia. *J. Pain* 6(10), 673–680.
- Raffaelli W, Arnaudo E. (2017) Pain as a disease: an overview. *J Pain Res.* 2017;10:2003-2008.
- Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, Martin S. (2005) Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia.* 2005;48(5):824–828.
- Robertson V., Ward A., Low J., Reed A. (2011) Ηλεκτροθεραπεία. Βασικές Αρχές και Πρακτική Εφαρμογή. Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Κατσουλάκης Κ. Δ. Παρισιάνου: Αθήνα
- Rojas, DR, Tegeder, I, Kuner, R, Agarwal, N. (2018) “*Hypoxia-inducible factor 1α protects peripheral sensory neurons from diabetic peripheral neuropathy by suppressing accumulation of reactive oxygen species.*” *J Mol Med (Berl)* 96: 1395–1405.
- Rosen, E. D. and Spiegelman, B. M. (2006) “*Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis*”, *Nature.* 2006 Dec 14; 444(7121): 847–853.
- Saadat, Z, Rojhani-Shirazi, Z, Abbasi, L (2017) “*Dose postural control improve following application of transcutaneous electrical nerve stimulation in diabetic peripheral neuropathic patients? A randomized placebo control trial*”, *Diabetes MetabSyndr.* 2017 Dec;11 Suppl 2:S755-S757.
- Saberzadeh-Ardestani, B., Karamzadeh, R., Basiri, M., Hajizadeh-Saffar E., Farhadi A., Shapiro A M J, Tahamtani Y., BaharvandH. (2018) “*Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance*”, *Cell Journal* 20(3):294-301.
- Salter, M.W., Beggs, S. , Silva J.R., Lopes, AH, Talbot, J, Cecilio NT, Rossato MF, Silva, RL, Souza, GR, Silva, CR, Lucas G, Fonseca BA, Arruda E, Alves-Filho JC, Cunha, FQ, Cunha, TM. (2014) “*Neuroimmune-glia interactions in the sensory ganglia account for the development of acute herpetic neuralgia*”. *J Neurosci* 37: 6408–6422, 2017.15–24.
- Sandkuhler J, Chen JG, Cheng G, Randic M. (1997) Low-frequency stimulation of afferent Ad-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J. Neurosci* 17, 6483–6491.
- Sandkuhler J. (2000) Long-lasting analgesia following TENS and acupuncture: Spinal mechanisms beyond gate control. In: 9th World Congress on Pain: Progress in Pain Research and Management. Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (Eds). IASP Press, Austria, 359–369.
- Schestatsky, P. and Nascimento, O. (2009) “*What do general neurologists need to know about neuropathic pain?*”, *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 67(3A):741-9.
- Siemens, W., Boehlke, C., Bennett, M. I., Offner, K., Becker, G., and Gaertner, J. (2020) “*Transcutaneous electrical nerve stimulation for advanced cancer pain inpatients in specialist palliative care—a blinded, randomized, sham-controlled pilot cross-over trial*”, *Support Care Cancer.* 2020; 28(11): 5323–5333.

- Sikandar S, Dickenson AH. (2012) Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012 Mar;6(1):17-26.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel R. H., Groop, L. (2017) “*Differentiation of Diabetes by Pathophysiology*”, *Natural History, and Prognosis, Diabetes*. 2017 Feb; 66(2): 241–255.
- Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. (1999) Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 289, 840–846.
- Sluka KA, Lisi TL, Westlund KN. (2006) Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 87(8), 1137–1140.
- Szok, D., Tajti, J., Nyári, A., Vécsei, L. (2019) “*Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain*”, *Behav Neurol*. 2019 Nov 21;2019:8685954.
- Temneanu, O.R., Trandafir, L.M., and Purcarea, M.R.(2016) “*Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice*” ,*J Med Life*. 2016 Jul-Sep; 9(3): 235–239.
- Teoli D. and An J. (2022) “*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*” ,Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-
- Thacker, MA, Clark, AK, Marchand, F, McMahon, SB. (2007) “*Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules*”.*Anesth Analg* 105: 838–847.
- Totsch, SK, Sorge, RE. (2017) “*Immune system involvement in specific pain conditions*”. *Mol Pain* 13: 1744806917724559.
- Upton, G.A., Tinley, P., Al-Aubaidy, H., Crawford, R. (2017) “*The influence of transcutaneous electrical nerve stimulation parameters on the level of pain perceived by participants with painful diabetic neuropathy: A crossover study*” ,*DiabetesMetabSyndr.* Apr-Jun 2017;11(2):113-118.
- Valenti, G., Tamma, G. (2016) “*History of Diabetes Insipidus*”, *G Ital Nefrol*. 2016 Feb; 33 Suppl 66:33.S66.1.
- Van Buecken, D., Lord, S., and Greenbaum, C. J. (2022) “*Changing the Course of Disease in Type 1 Diabetes*” ,South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Wang, M., Tan, Y., Shi, Y., Wang, X., Liao, Z., and Wei, P. (2020) “*Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments*”, *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 568.
- Watson T. (2008). Ηλεκτροθεραπεία. Τεκμηριωμένη Πρακτική. Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Στριμπάκος Ν., Πασχαλίδης: Αθήνα
- Woolf C. J. (2004). Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy, *Life Sci*. 2004 Apr 9;74(21):2605-10.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., Zhang, W. (2014) “*Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention*”, *Int J Med Sci*. 2014; 11(11): 1185–1200

- Yee, L.D., Mortimer, J. E., Natarajan, R., Dietze E. C. and Seewaldt V. L. (2020) “*Metabolic Health, Insulin, and Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin*”, Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 58.
- Zahoor, I., Singh, S., Behl, T. (2022) “*Emergence of microneedles as a potential therapeutics in diabetes mellitus*”, Environmental Science and Pollution Research 29(3).

8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παράρτημα 1



Παράρτημα 2

PSYCHIATRIKI 18 (3), 2007

ΚΑΙΜΑΚΑ ΑΓΧΟΥΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ (HADS)

7

Νοσοκομειακή Μέτρηση Άγχους και Κατάθλιψης (HADS)

Όνομα:		Ημερομηνία:			
ΔΙΠΛΩΣΤΕ ΕΑΩ	<p>Οι κλινικοί ιατροί είναι σε επίγνωση ότι τα συναισθήματα παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στις περισσότερες ασθένειες. Αν ο/η κλινικός/ή ιατρός σας γνωρίζει σχετικά μ' αυτό τα συναισθήματα, θα είναι σε θέση να σας βοηθήσει περισσότερο.</p> <p>Αυτό το ερωτηματολόγιο είναι σχεδιασμένο ώστε να βοηθήσει τον κλινικό ιατρό σας να γνωρίσει πώς αισθάνεστε. Διαβάστε κάθε παρακάτω ερώτημα και υπογραμμίστε την απάντηση η οποία είναι πλησιέστερη στα συναισθηματά σας της προηγούμενης εβδομάδας. Αγνοήστε τους αριθμούς οι οποίοι είναι τυπωμένοι στο περιθώριο του ερωτηματολογίου.</p> <p>Μην προβληματίζεστε πολύ για τις απαντήσεις σας, η άμεση ανταπόκριση σας σε κάθε ένα από τα ερωτήματα θα είναι πιθανότατα αντιπροσωπευτικότερη από μια μακρόχρονη και αναλυμένη απάντηση.</p>		ΔΙΠΛΩΣΤΕ ΕΑΩ		
	A	D		A	D
	Νιώθω ανήσυχος ή τρομαγμένος			Νιώθω σαν να έχουν πέσει οι ρυθμοί μου	
3	Τον περισσότερο καιρό	Σχεδόν όλο τον καιρό	3		
2	Πολύ καιρό	Πολύ συχνά	2		
1	Από καιρό σε καιρό, περιστασιακά	Μερικές φορές	1		
0	Καθόλου	Καθόλου	0		
Εξακολουθώ να απολαμβάνω τα πράγματα που συνήθιζα να απολαμβάνω		Αντιμετωπίζω κάποιο συναίσθημα φόβου σαν να έχω «πεταλούδες» στο στομάχι μου			
0	Σαφέστατα, στον ίδιο βαθμό	Καθόλου	0		
1	Όχι στον ίδιο βαθμό	Περιστασιακά	1		
2	Λίγο μόνο	Αρκετά συχνά	2		
3	Καθόλου	Πολύ συχνά	3		
Αντιμετωπίζω κάποιο συναίσθημα φόβου σαν να πρόκειται κάτι τρομακτικό να συμβεί		Έχασα το ενδιαφέρον για την εμφάνισή μου			
3	Ακριβώς, μάλιστα σε σοβαρό βαθμό	Ακριβώς	3		
2	Ναι, αλλά όχι τόσο σοβαρά	Δεν τη φροντίζω όσο θα έπρεπε	2		
1	Ελάχιστα, αλλά δεν μ' ανησυχεί	Ίσως δεν την φροντίζω όσο θα έπρεπε	1		
0	Καθόλου	Την φροντίζω όπως πάντοτε	0		

Παράρτημα 2 (συνέχεια)

Μπορώ να γελώ και να βλέπω τη χαρούπη όψη των πραγμάτων		Νιώθω νευρικός κι ανήσυχος, σαν να πρέπει συνέχεια να κινούμαι	
0	Βεβαίως, έτσι όπως πάντα μπορούσα	Μάλιστα σε πολύ μεγάλο βαθμό	3
1	Μάλλον όχι τόσο, όπως στα παρελθόν	Σε αρκετά μεγάλο βαθμό	2
2	Σίγουρα όχι τώρα τόσο πολύ	Όχι σε τόσο μεγάλο βαθμό	1
3	Καθόλου	Καθόλου	0
Ανήσυχες σκέψεις περνούν από το μυαλό μου		Προσμένω με χαρά διάφορα πράγματα	
3	Πάρα πολύ καιρό	Τόσο όπως και στο παρελθόν	0
2	Πολύ καιρό	Μάλλον λιγότερο από όσο συνήθιζα	1
1	Όχι τόσο συχνά	Σίγουρα λιγότερο από ότι συνήθιζα	2
0	Πολύ λίγο	Καθόλου	3
Νιώθω κεφάτος		Αντιμετωπίζω αιφνίδια συναισθήματα πανικού	
3	Ποτέ	Πράγματι πολύ συχνά	3
2	Όχι συχνά	Αρκετά συχνά	2
1	Μερικές φορές	Όχι τόσο συχνά	1
0	Τον περισσότερο καιρό	Καθόλου	0
A	D		A D
Μπορώ να κάθομαι άνετα και να νιώθω χαλαρωμένος		Μπορώ να απολαμβάνω ένα ενδιαφέρον βιβλίο ή ένα ραδιοφωνικό/τηλεοπτικό πρόγραμμα	
0	Ακριβώς	Συχνά	0
1	Συνήθως	Μερικές φορές	1
2	Όχι συχνά	Όχι συχνά	2
3	Καθόλου	Πολύ σπάνια	3

Τώρα ελέγξτε ότι έχετε απαντήσει σε όλες τις ερωτήσεις

ΣΥΝΟΛΟ

A	D
---	---

Αυτή η φόρμα μπορεί να αναπαραχθεί για χρήση, μέσα στο πλαίσιο των κανόνων αγοράς και μόνο σύμφωνα με τους όρους που αναφέρονται στη συμφωνία άδειας από τον εκδότη. HADS copyright © R.P. Snaith and A.S. Zigmond, 1983, 1992, 1994. Τα στοιχεία της φόρμας καταχώρησης έχουν δημοσιευθεί πρωτοτύπως στην Acta Psychiatrica Scandinavica, 67, 361–370, πνευματική ιδιοκτησία© (copyright ©) Munksgaard International Publishers Ltd, Copenhagen, 1983. Δημοσιεύθηκε από την Εταιρεία nferNelson Pub Co Ltd, 414 Chiswick High Road, London W4 5TF, UK. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος. Η Εταιρεία nferNelson είναι μέλος του ομίλου Granada Learning Limited και ανήκει στην Εταιρεία ITV plc HADS Greek.

Παράρτημα 3

ΚΛΙΜΑΚΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ LANSS Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs	
Όνοματεπώνυμο:	
Ημερ/νία:	
Αυτή η κλίμακα πόνου μπορεί να μας βοηθήσει να καθορίσουμε εάν τα νεύρα που μεταφέρουν τα σήματα του πόνου λειτουργούν φυσιολογικά ή όχι. Είναι σημαντικό να το γνωρίζουμε αυτό για τη σωστή επιλογή της θεραπείας σας.	
A. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΝΟΥ	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Σκεφθείτε πώς αισθανθήκατε τον πόνο σας την τελευταία εβδομάδα. ▪ Παρακαλώ αναφέρετε εάν οποιαδήποτε από τις παρακάτω περιγραφές αντιστοιχεί στον πόνο σας. 	
1) Αισθάνεστε τον πόνο ως περιέργη, δυσάρεστη αίσθηση στο δέρμα σας; Μήπως λέξεις, όπως τσίμπημα, μυρμηγκιάσμα, «καρφίτσες και βελόνες» περιγράφουν αυτήν την αίσθηση;	
α) ΟΧΙ – Δεν αισθάνομαι έτσι τον πόνο μου.....(0)	
β) ΝΑΙ - Έχω αυτά τα συμπτώματα αρκετά συχνά.....(5)	
2) Μήπως όταν πονάτε, το δέρμα στην επώδυνη περιοχή φαίνεται διαφορετικό από το φυσιολογικό; Μήπως λέξεις όπως, «έχει στίγματα» ή «είναι περισσότερο κόκκινο ή ροδαλό», περιγράφουν την εμφάνιση του δέρματος;	
α) ΟΧΙ – Το δέρμα μου στην επώδυνη περιοχή δεν φαίνεται διαφορετικό από το φυσιολογικό.....(0)	
β) ΝΑΙ - Έχω παρατηρήσει ότι το δέρμα μου στην επώδυνη περιοχή φαίνεται διαφορετικό από το φυσιολογικό.....(5)	
3) Μήπως η πάσχουσα περιοχή είναι αφύσικα ευαίσθητο στο άγγιγμα; Νιώθετε δυσάρεστα σε ένα ελαφρύ χαίδεμα στο δέρμα ή όταν φοράτε στενά ρούχα; Θα περιγράφατε έτσι αυτήν την παράξενη ευαισθησία;	
α) ΟΧΙ – Το δέρμα μου δεν είναι αφύσικα ευαίσθητο σε αυτήν την περιοχή.....(0)	
β) ΝΑΙ - Το δέρμα μου είναι αφύσικα ευαίσθητο στην αφή σε αυτήν την περιοχή.....(3)	
4) Μήπως ο πόνος σας έρχεται αιφνίδια και κατά ριπές χωρίς εμφανή αιτία, ακόμη και όταν είστε απολύτως ήρεμος; Μήπως λέξεις όπως, «ηλεκτρικό ρεύμα», «τινάγματα» και «ριπές» περιγράφουν αυτή την αίσθηση;	
α) ΟΧΙ – Δεν αισθάνομαι έτσι τον πόνο μου.....(0)	
β) ΝΑΙ – Έχω τέτοια συμπτώματα αρκετά συχνά.....(2)	
5) Νιώθετε τον πόνο σας σαν μεταβολή της θερμοκρασίας του δέρματος στην επώδυνη περιοχή; Μήπως λέξεις όπως «θερμό» ή «κάψιμο» περιγράφουν αυτήν την αίσθηση;	
α) ΟΧΙ - Δεν αισθάνομαι έτσι τον πόνο μου.....(0)	
β) ΝΑΙ - Έχω τέτοια συμπτώματα αρκετά συχνά.....(1)	
B. ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	
Η ευαισθησία του δέρματος ελέγχεται συγκρίνοντας την επώδυνη περιοχή με την αντίστοιχη ετερόπλευρα ή με παρακείμενη ανώδυνη περιοχή, για την παρουσία αλλοδυνίας και μεταβολή του ουδού της δοκιμασίας νυγμού (pin-prick threshold, PPT).	

Παράρτημα 3. (συνέχεια)

1. ΑΛΛΟΔΥΝΙΑ

Εξετάστε την απάντηση μετά την ελαφρά επαφή ενός βαμβακιού πρώτα στην ανώδυνη περιοχή και στη συνέχεια στην επώδυνη. Εάν με την επαφή αυτή εκλύεται φυσιολογική αίσθηση στην ανώδυνη περιοχή, αλλά πόνος ή δυσάρεστη αίσθηση (μυρμήγκιασμα, δυσφορία) στην επώδυνη περιοχή, τότε υπάρχει αλλοδυνία.

α) ΟΧΙ, υπάρχει φυσιολογική αίσθηση αμφοτερόπλευρα.....(0)

β) ΝΑΙ, υπάρχει αλλοδυνία μόνο στην επώδυνη περιοχή.....(5)

2. ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥ ΟΥΔΟΥ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΝΥΓΜΟΥ

Εξετάστε τον ουδό της δοκιμασίας νυγμού συγκρίνοντας την απάντηση του δέρματος στην επαφή με βελόνη 23 gauge (γαλάζια), τοποθετημένη σε σύριγγα 2 ml, χωρίς το έμβολο. Η εξέταση εφαρμόζεται πρώτα στην επώδυνη και μετά στην ανώδυνη περιοχή.

Εάν η αίσθηση που γίνεται αντιληπτή στη μη-επώδυνη περιοχή, είναι ένα αιχμηρό άγγιγμα βελόνης, ενώ στην επώδυνη περιοχή η αίσθηση είναι διαφορετική, π.χ. καμία/αμβλεία μόνο αίσθηση (αυξημένος PPT) ή πολύ επώδυνη αίσθηση (ελαττωμένος PPT), τότε υπάρχει μεταβολή του ουδού της δοκιμασίας νυγμού.

Εάν το άγγιγμα της βελόνης δεν γίνεται αντιληπτό σε καμία περιοχή, τότε τοποθετήστε το έμβολο μέσα στη σύριγγα ώστε να αυξηθεί η πίεση στη βελόνη και επαναλάβετε την εξέταση.

α) ΟΧΙ, υπάρχει ίδια αίσθηση και στις δύο περιοχές.....(0)

β) ΝΑΙ, υπάρχει μεταβολή του PPT στην επώδυνη περιοχή.....(3)

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ

Αθροίστε τις τιμές εντός των παρενθέσεων για την αισθητική περιγραφή και τα ευρήματα της εξέτασης για να υπολογισθεί η τελική βαθμολογία.

ΤΕΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ (μέγιστη 24).....

Εάν η βαθμολογία είναι <12, είναι **μάλλον απίθανο** να συμβάλλουν νευροπαθητικοί μηχανισμοί στον πόνο του ασθενούς

Εάν η βαθμολογία είναι ≥12, **πιθανότατα** συμβάλλουν νευροπαθητικοί μηχανισμοί στον πόνο του ασθενούς

Παράρτημα 4

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Καλείστε να συμμετάσχετε σε ένα ερευνητικό πρόγραμμα. Πιο κάτω (βλ. **«Πληροφορίες για Ασθενείς»**) θα σας δοθούν εξηγήσεις σε απλή γλώσσα σχετικά με το τι θα ζητηθεί από εσάς ή/και τι θα σας συμβεί σε εσάς, εάν συμφωνήσετε να συμμετάσχετε στο πρόγραμμα. Θα σας περιγραφούν οποιοδήποτε κίνδυνοι μπορεί να υπάρξουν ή ταλαιπωρία που τυχόν θα υποστείτε από την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα. Θα σας επεξηγηθεί με κάθε λεπτομέρεια τι θα ζητηθεί από εσάς και ποιος ή ποιοι θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και άλλο υλικό που εθελοντικά θα δώσετε για το πρόγραμμα. Θα σας δοθεί η χρονική περίοδος για την οποία οι υπεύθυνοι του προγράμματος θα έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες ή/και υλικό που θα δώσετε. Θα σας επεξηγηθεί τι ελπίζουμε να μάθουμε από το πρόγραμμα σαν αποτέλεσμα και της δικής σας συμμετοχής.

Επίσης, θα σας δοθεί μία εκτίμηση για το όφελος που μπορεί να υπάρξει για τους

ερευνητές ή/και χρηματοδότες αυτού του προγράμματος. **Δεν πρέπει να συμμετάσχετε, εάν δεν επιθυμείτε ή εάν έχετε οποιουσδήποτε ενδιασμούς αφορούν την συμμετοχή σας στο πρόγραμμα.** Εάν αποφασίσετε να συμμετάσχετε, πρέπει να αναφέρετε εάν είχατε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο πρόγραμμα έρευνας μέσα στους τελευταίους 12 μήνες. **Είστε ελεύθεροι να αποσύρετε οποιαδήποτε στιγμή εσείς επιθυμείτε την συγκατάθεση για την συμμετοχή σας στο ερευνητικό πρόγραμμα.**

Πρέπει όλες οι σελίδες των εντύπων συγκατάθεσης να φέρουν το ονοματεπώνυμο και την υπογραφή σας.

Σύντομος Τίτλος του Ερευνητικού Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε
Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού στον νευροπαθητικό πόνο στη διαβητική πολυνευροπάθεια
Υπεύθυνοι του Ερευνητικού Προγράμματος στο οποίο καλείστε να συμμετάσχετε
Μαριάννα Παπαδοπούλου (Αναπληρώτρια καθηγήτρια Πα.Δ.Α.) Φιλάρετος Στράτος (Προπτυχιακός φοιτητής)

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

Ερώτηση	ΝΑΙ ή ΟΧΙ
---------	--------------

Συμπληρώσατε τα έντυπα συγκατάθεσης εσείς προσωπικά;	
Τους τελευταίους 12 μήνες έχετε συμμετάσχει σε οποιοδήποτε άλλο ερευνητικό πρόγραμμα;	
Διαβάσατε και καταλάβατε τις πληροφορίες για ασθενείς/ συμμετέχοντες;	
Είχατε την ευκαιρία να ρωτήσετε ερωτήσεις και να συζητήσετε το ερευνητικό Πρόγραμμα;	
Δόθηκαν ικανοποιητικές απαντήσεις και εξηγήσεις στα τυχόν ερωτήματά σας;	
Καταλαβαίνετε ότι μπορείτε να αποσυρθείτε από το ερευνητικό πρόγραμμα, όποτε θέλετε;	
Καταλαβαίνετε ότι, εάν αποσυρθείτε, δεν είναι αναγκαίο να δώσετε οποιοσδήποτε εξηγήσεις για την απόφαση που πήρατε;	
Συμφωνείτε να συμμετάσχετε στο ερευνητικό πρόγραμμα;	
Συμφωνείται να επιδείξετε συμμόρφωση στους κανονισμούς του προγράμματος;	
Με ποιόν υπεύθυνο μιλήσατε;	

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ/ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Καλείστε να συμμετέχετε στο παρόν ερευνητικό πρόγραμμα με συμμετέχοντες ασθενείς που βρέθηκαν σε διαβητολογικές κλινικές της Αθήνας με διαγνωσμένη Διαβητική Πολυνευροπάθεια και περιφερικό νευροπαθητικό πόνο. Η

διάρκεια του προγράμματος, όπου θα εφαρμοστεί η παρέμβαση θα καταλαμβάνει 3 μισάωρες συνεδρίες την εβδομάδα για 4 εβδομάδες σε προκαθορισμένο χώρο από τους υπευθύνους του προγράμματος. Οι συμμετέχοντες

θα χωριστούν τυχαία σε δύο ομάδες παρεμβάσεων, όπου θα τους χορηγηθούν διαφορετικά πρωτόκολλα διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού στα κάτω άκρα τους.

Ο Διαδερμικός Ηλεκτρικός Νευρικός Ερεθισμός αποτελεί μέθοδο ηλεκτροθεραπείας απολύτως ασφαλής και η ερευνητική ομάδα θα ελέγχει καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας και των συνεδριών ενδελεχώς την εξασφάλιση συνθηκών απόλυτης ασφάλειας, ενώ ελέγχεται πριν από κάθε συνεδρία ο εξοπλισμός.

Οι ασθενείς πιθανό να νιώσουν – κυρίως στην αρχή της παρέμβασης – μικρή ενόχληση από το ρεύμα που θα διοχετεύεται από τα ηλεκτρόδια της συσκευής ηλεκτροθεραπείας, όμως σε κάθε περίπτωση δε θα υπερβαίνει τις αντοχές τους στον πόνο και υπάρχει η περίπτωση ανακούφισης από τα επίπονα συμπτώματα.

Σε τρεις διαφορετικές φάσεις του προγράμματος:

- Αμέσως μετά την ένταξη στη λίστα των συμμετεχόντων, δηλαδή πριν την έναρξη των παρεμβάσεων TENS, ώστε να καταγραφεί η κατάσταση των ασθενών στη φάση αυτή.
- Αμέσως μετά τη λήξη των τεσσάρων εβδομάδων, όπου θα έχουν ολοκληρωθεί οι συνεδρίες, ώστε να συλλεχθούν τα αποτελέσματα της κάθε μεθόδου
- Σε περίοδο ίση με τη διάρκεια των παρεμβάσεων μετά τη λήξη τους, δηλαδή οχτώ εβδομάδες μετά την έναρξη των συνεδριών, για να διαπιστωθεί ενδεχόμενη διάρκεια στην αποτελεσματικότητα των μεθόδων TENS,

οι ασθενείς – συμμετέχοντες καλούνται να συμπληρώσουν ιδιωτικά τρία (3) ερωτηματολόγια – κλίμακες σχετικά με τον πόνο, όπου συνολικά χρειάζονται περίπου μισή ώρα ενασχόλησης.

Οι ασθενείς καλούνται να μην καταφύγουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες που θα διαταράξουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα της έρευνας, να μην υποκρύψουν στοιχεία του ιατρικού ιστορικού τους, να μη συζητούν ενδεχόμενα αποτελέσματα των θεραπειών με τους υπόλοιπους συμμετέχοντες και να ενημερώνουν τους υπεύθυνους της έρευνας για οτιδήποτε θεωρούν σημαντικό να αναφέρουν σχετικά με το ερευνητικό

πρόγραμμα. Τέλος, οφείλουν να είναι διαθέσιμοι για την ώρα των συνεδριών και για τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων – κλιμάκων και να είναι συνεπείς στις προκαθορισμένες ώρες στο μέρος, όπου θα γίνονται οι συνεδρίες.

Επίθετο:	Όνομα:
Υπογραφή:		Ημερομηνία:	

