

Neuropathia diabetica: több mint fájdalom?

Prof. Dr. Kempler Péter

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika

„A fájdalom tudománya” – Idegtudományi Doktori

Iskola kurzusa

Budapest, 2015. október 7.



Clinical manifestation of diabetic neuropathy

Peripheral

- symmetrical
- asymmetrical
- mononeuropathy



Autonomic



Amyotrophy





A megjelenés változó a különböző fájdalom fajtákknál

Neuropátiás fájdalom

Az idegrendszer primer léziója
vagy diszfunkciója váltja ki
vagy okozza
(perifériás vagy
centrális lehet)¹

Kevert fájdalom

Neuropátiás és
nociceptív
komponensek

Nociceptív fájdalom

A szövetek sérülése okozza
(váz-izomrendszer,
bőr, zsigerek)²

Példák

Perifériás

- Postherpeses neuralgia
- Trigeminus neuralgia
- Diabeteses perifériás neuropathia
- Sebészeti utáni neuropathia
- Poszttraumás neuropathia

Példák

- Hátfájdalom radiculopathiával
- Daganatos fájdalom
- Carpalis alagút szindróma

Példák

- gyulladás
- Végtag törése
- Osteoarthritis miatti ízületi fájd.

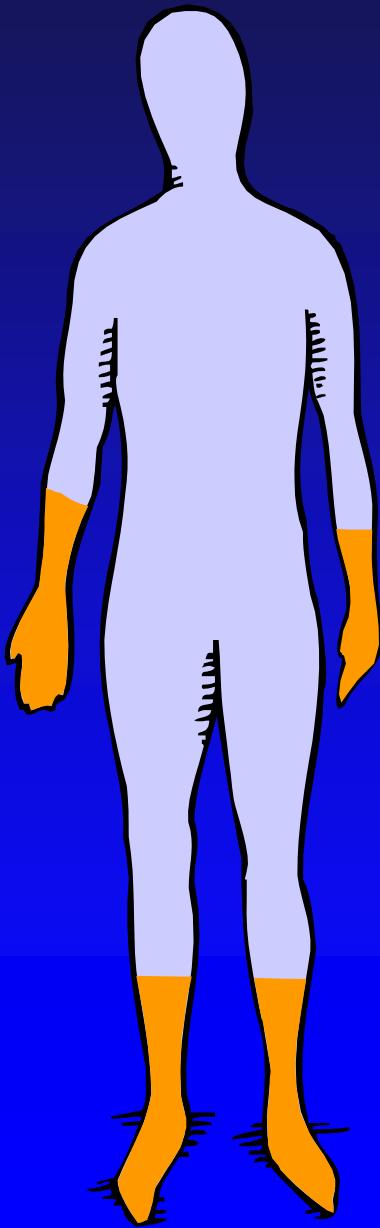
1. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology.

2. Raja et al. in Wall PD, Melzack R (Eds). Textbook of pain. 4th Ed. 1999.;11-57

A neuropathia paradoxona I.

- a fisiológiás érzetek csökkenése vagy kiesése
- *kóros érzetek (fájdalom, érzészavar) megjelenése*

Fájdalmas neuropathia

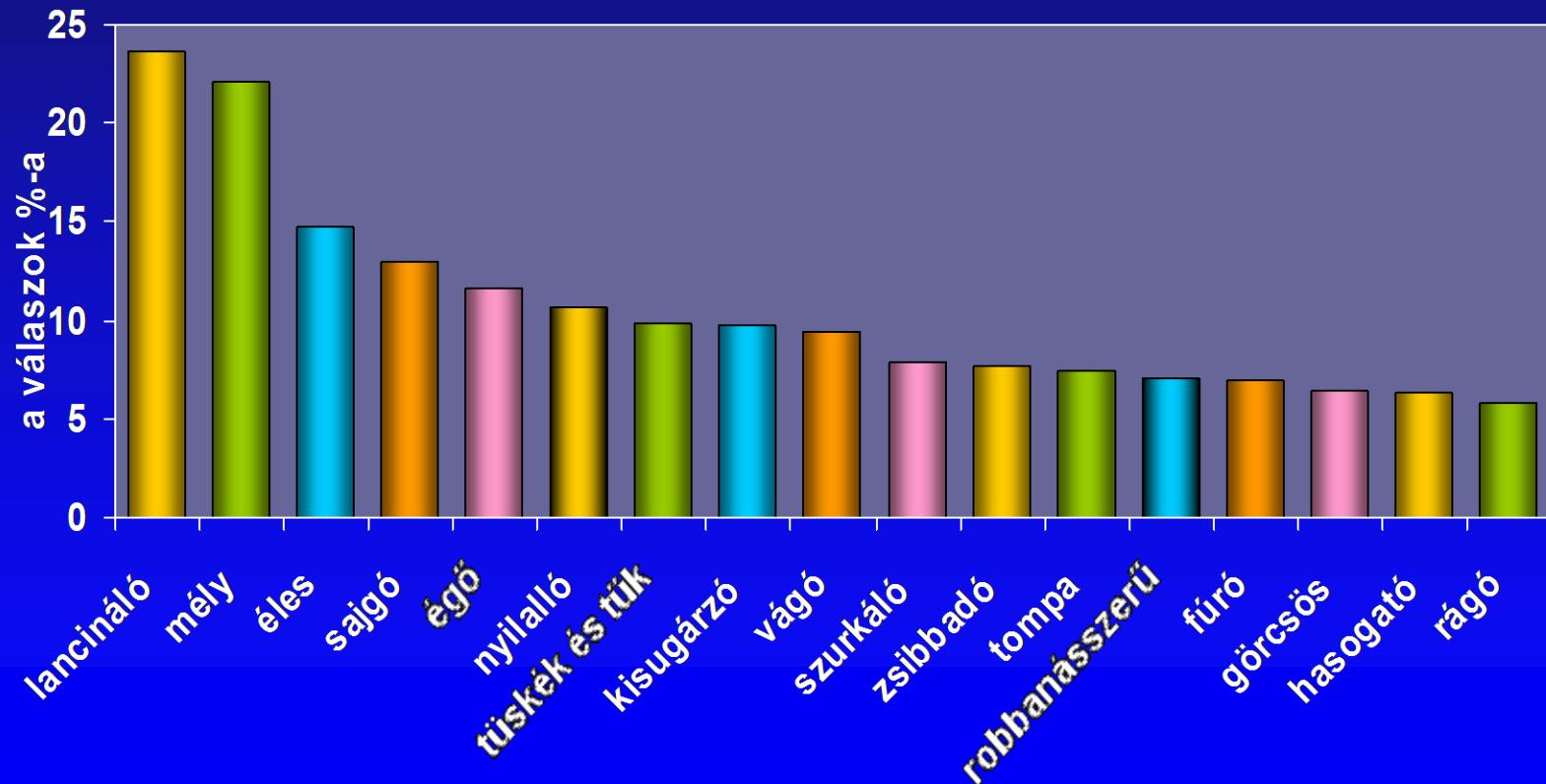


Legjellemzőbb: égő fájdalom

Előfordulhat: szúró
nyilalló
hasogató
lancinálló
stb. fájdalom

A neuropátiás fájdalomban szenvedő betegek leírása a tünetekről*

Hogyan írná le a fájdalmat? (n=1172)



*perifériás, centrális és kevert fájdalom szindrómákat is beleértve
Data on file. Pfizer Inc. Neuropathic Pain Patient Flow Survey.

A fájdalmas és sensoros neuropathia közös jellemzői

- nyugalmi panaszok, melyek éjjel fokozódnak
- „harisnya-kesztyű” mintázatú lokalizáció
- allodynia, hyperesthesia

A neuropátiás fájdalom tünetei

Tünet	Leírás (példa)
Spontán tünetek	
– Spontán fájdalom ¹	Folyamatos égő, intermittáló sokk-szerű vagy lancináló fájdalom
– Dysaesthesia ²	Abnormális, kellemetlen színezetű érzések pl. lancináló, égő, hasogató
– Paraesthesia ²	Abnormális, de nem kellemetlen színezetű érzések, pl. bizsergés
Stimulus-kiváltotta tünetek	
– Allodynia ²	Normálisan fájdalmatlan ingerre adott fájdalmas válasz pl. meleg, nyomás, szorítás
– Hyperalgesia ²	Fokozottan fájdalmas válasz normálisan is fájdalmas ingerre pl. tűszúrás, hideg, hő
– Hyperpathia ²	Késleltetett, kirobbanó válasz bármely fájdalmas ingerre

1. Baron. Clin J Pain. 2000;16:S12-S20.

2. Merskey H et al. (Eds) In: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 1994:209-212.

Napjainkban cukorbetegben jelentkező alsó végtagi panasz esetén az orvos és a beteg is a leggyakrabban obliteratív verőérbetegségre gondol.

Peripheral Neuropathy is a Frequent Complication of Diabetes

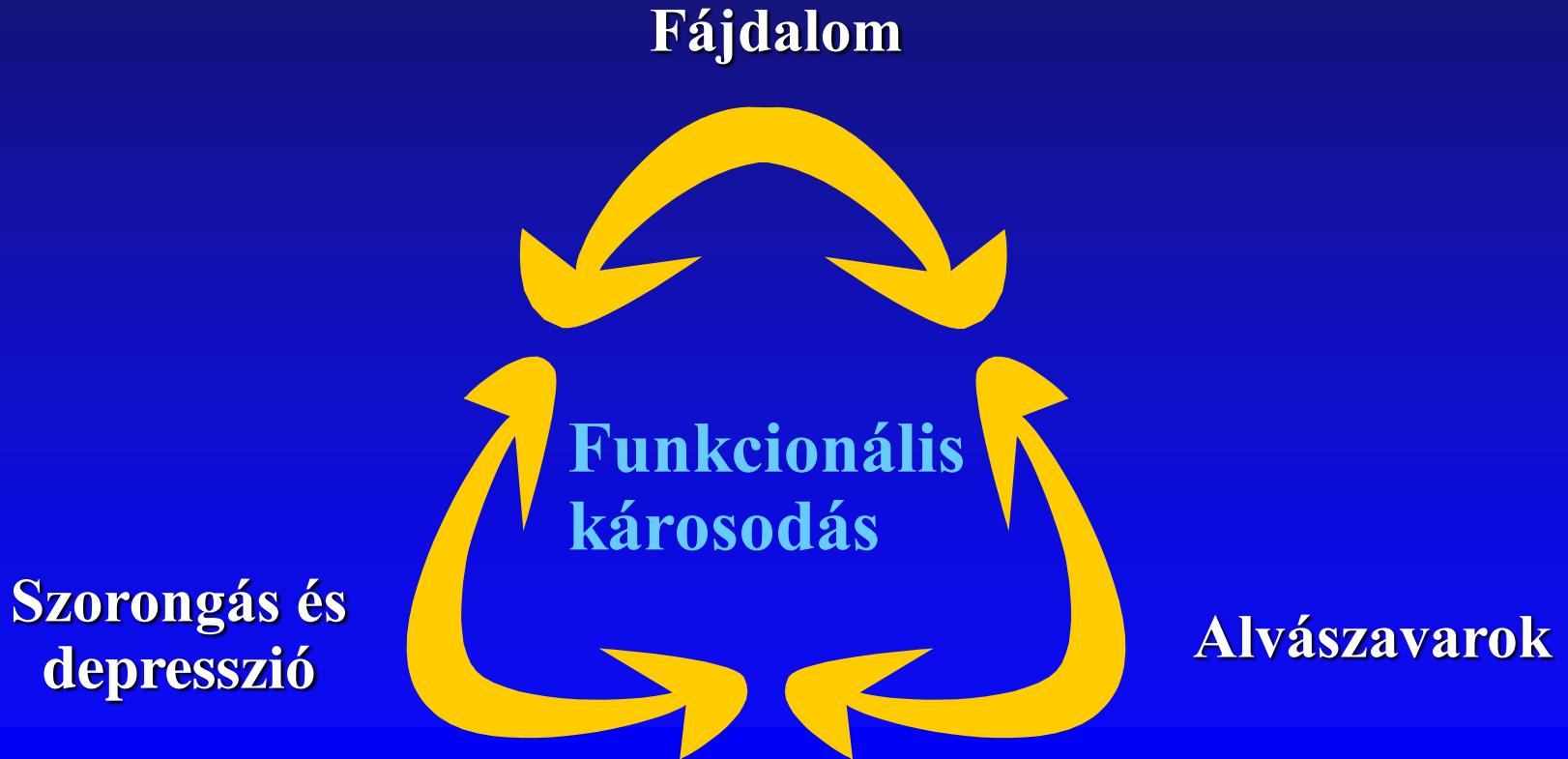
- ◆ 30% to 60% of patients with diabetes may have diabetic peripheral neuropathy¹
 - Similar rates in type 1 and type 2 diabetes
 - Increased risk with longer duration of diabetes and with poor glucose control
- ◆ 10 to 20% of patients with diabetes may have pain due to neuropathy^{2,3}

1. Eastman, R.C., *Neuropathy in Diabetes in Diabetes in America* , pp. 339-347, 2nd Ed., 1995, NIH Publication No. 95-146

2. Dyck, et al. *Neurology*. 1993 43:817-24.

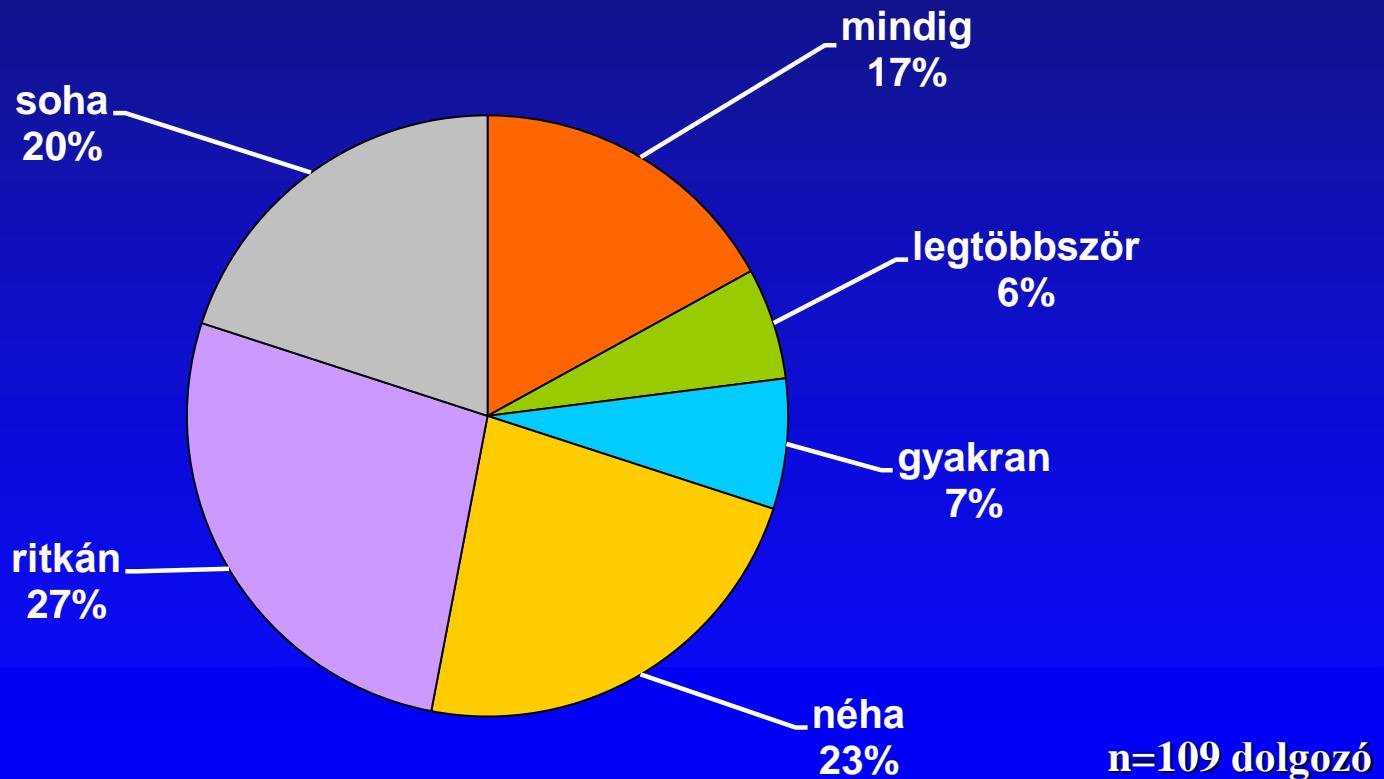
3. Boulton, A.J.M., et al., *Diabetes Care*, 27(6):1458-1486

Összefüggés a fájdalom az alvás és a szorongás/depresszió között

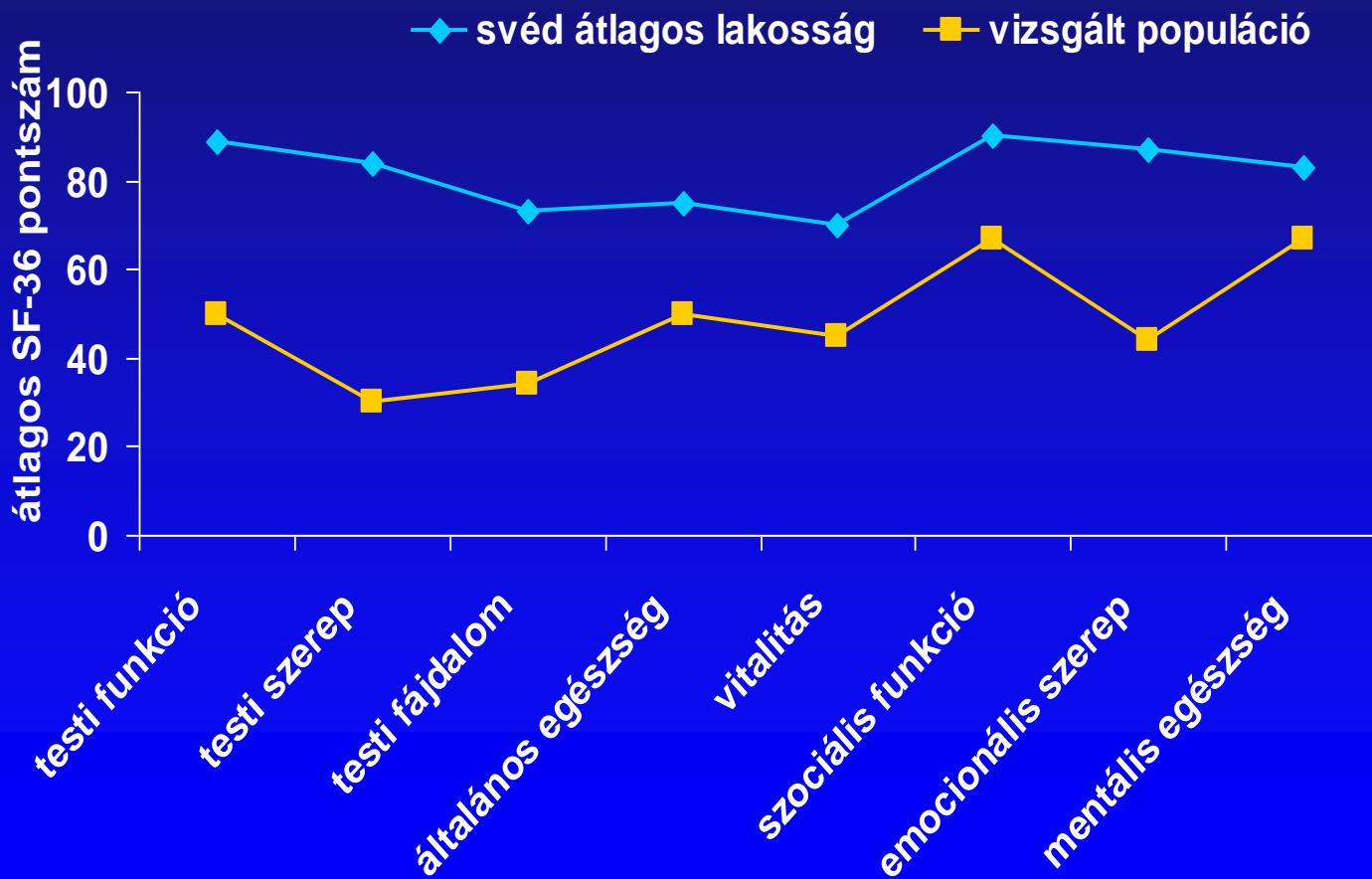


A neuropátiás fájdalomban szenvedő betegek munkateljesítménye a legutolsó 4 héten

A dolgozó betegek 80%-ának csökkent a munkateljesítménye a neuropátiás fájdalom miatt



Perifériás neuropátiás fájdalomban szenvedő betegek életminősége jelentősen romlott az általános populációval összevetve



A neuropathia paradoxona I.

- *a fiziológiai érzetek csökkenése vagy kiesése*
- kóros érzetek (fájdalom, érzészavar) megjelenése

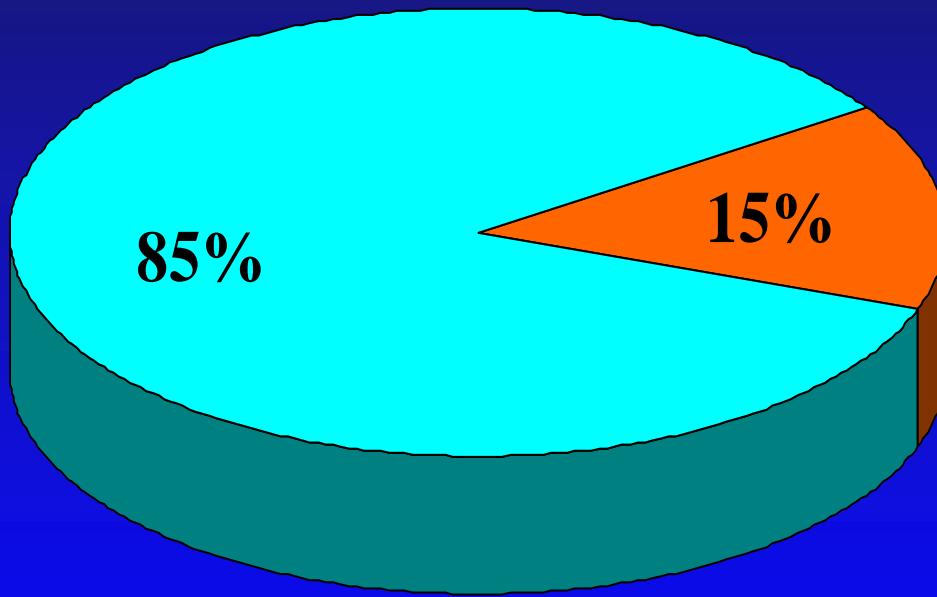
**Boulton AJM. The diabetic foot –
neuropathic in origin?**

**RD Lawrence Lecture. Diabetic
Med 1990; 7: 852-858.**

A talpi fekélyek etiológiája

Neuropathiás
vagy
neuroischaemiás

Csak
ischaemiás



Boulton AJM. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputation.
Diabetic Med 1998; 15 (Suppl 4): 57-59.

Sensoros neuropathia



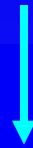
hypaesthesia



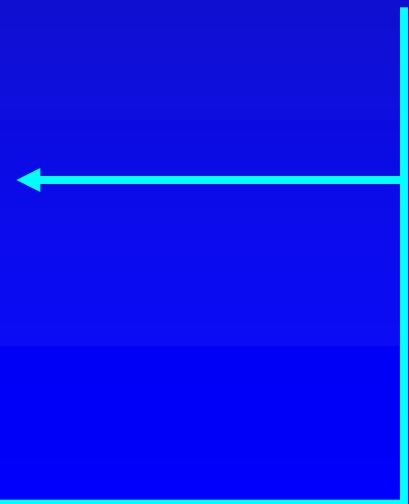
trauma, **Trophicus ulcus** microangiopathia
microtrauma



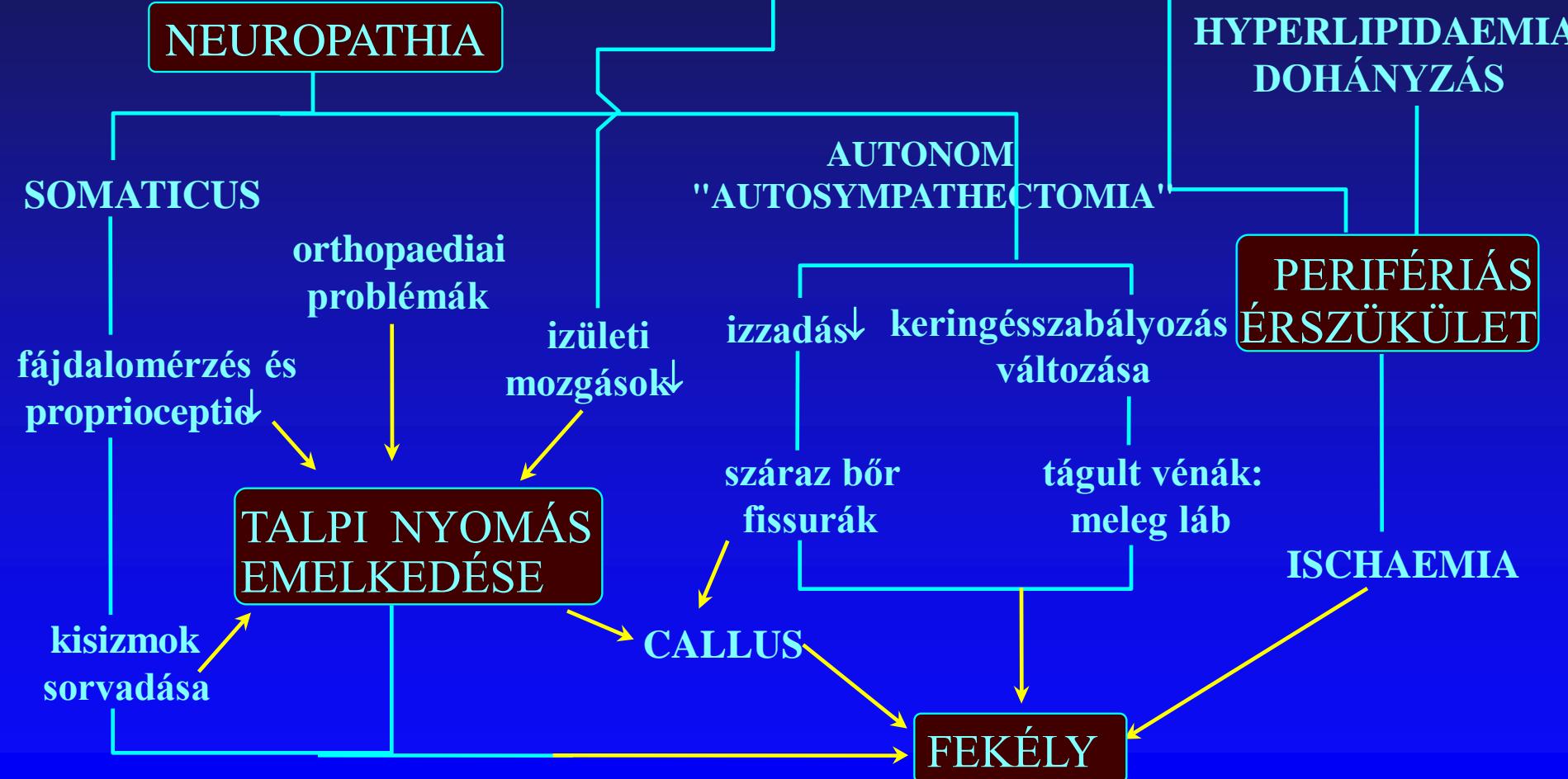
gyakoribb infekciók
rosszabb sebgyógyulás



Gangraena



DIABETES MELLITUS





Hónapok óta fennálló
tünetmentes talpi fekély

Zick R., Brockhaus KE. Diabetes mellitus.
Fußfibbel, Kirchheim, Mainz 2000.

Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennwall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005; 366: 1719-1724.

Talpi fekélyek

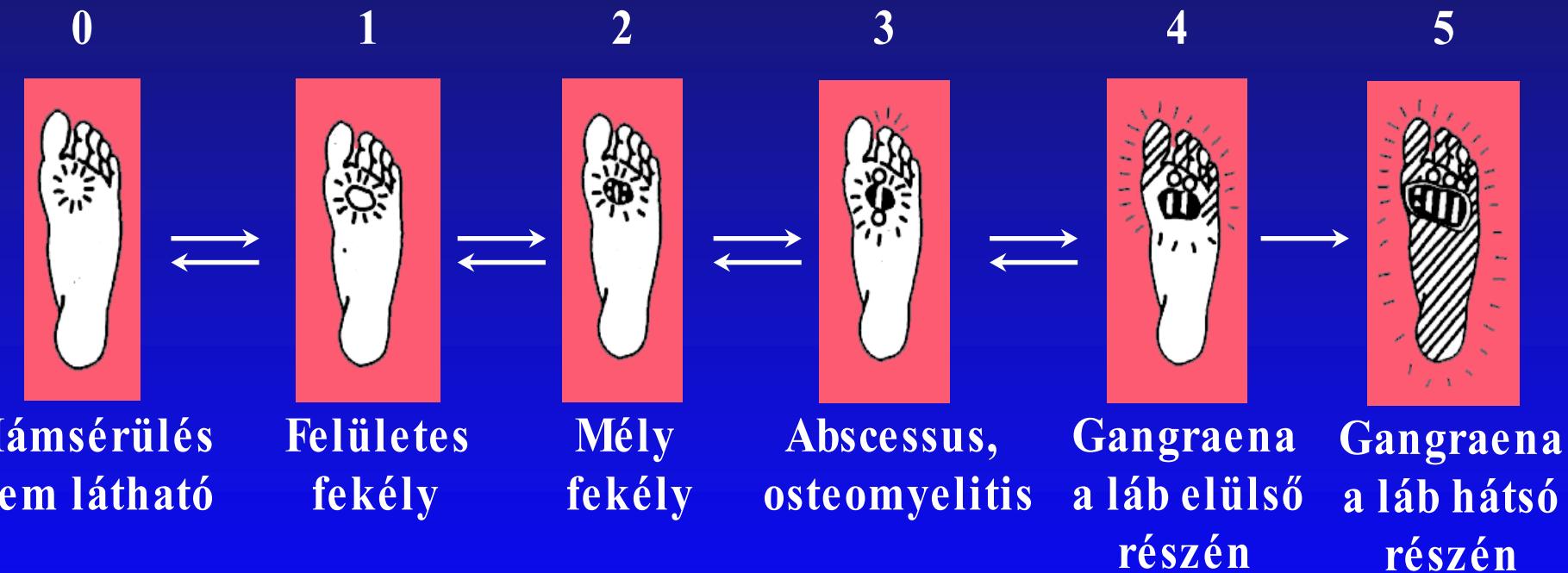
- Éves incidencia 2 – 6%
- Prevalencia 3 – 8%
- Ötéven belüli recidiva-arány 50 – 70%
- Átlagos gyógyulási idő 11 – 14 hét
- **Egyéves amputációs arány 15%**

Lipsky BA et al. Diabetic foot disease:
moving from roadmap to journey. Lancet
Diabetes Endocrinology 2015; 3: 674-675.

Ha cukorbetegként talpi fekélye lenne,
mennyit lenne hajlandó fizetni a végtagja
megőrzéséért?

Hajlandó lenne-e 5-7 évi jövedelmének
megfelelő összeget kifizetni érte?

A diabeteses láb klinikai stádiumai



Meggitt BF. Diabetes. In: Helal B et al. (eds). The Foot. 1988. pp. 710-738.

Lábamputációk cukorbetegekben

- Magyarországon naponta 7 nem traumás alsóvégtagi amputációra kerül sor cukorbetegekben
- Napjainkban a diabetesekben történt alsó végtagi amputációk 85%-át tartják megelőzhetőnek.

EURODIAB Prospective Complications Study

**Ha a vizsgálat elején
a vibrációérzet kóros
volt, 7 év múlva**

Alsó végtagi fekély 4,5x
Gangraena 3,6 x
Amputáció 6x
Halálozás 4x gyakoribb

**Alsó végtagi amputációt
követően a cukorbetegek 80%-a
5 éven belül meghal.**

EASD, 2015

„Mostanában olyan sok ember hal meg, olyanok is, akik azelőtt soha.”



Karinthy Frigyes

9 cruralis amputáció költsége fedezí

- **3 orvos, 5 nővér, 1 dietetikus, 3 segítő, 1 titkárnő egy évi fizetését vagy**
- **1500 konzultációt a láb ambulancián, vagy**
- **820 oktatási óra díját 45 csoport számára, vagy**
- **1100 egyéni oktatási óra költségét, vagy**
- **75 fő egészségügyi személyzet továbbképzését**

Dr. L.F. 75 év

Klinikai észlelés: 2006.01.04-13-ig

- 2-es típusú diabetese 15 éve ismert
- 2005 februárjában a bal láb V. ujjának amputációja
- 2005 májusában a bal láb IV. ujjának amputációja
- 2005 júliusában a bal láb III. ujjának amputációja
- Jelenleg gangrena a bal láb II. ujján

Dr. L.F. 75 év

Klinikai észlelés: 2006.01.04-13-ig

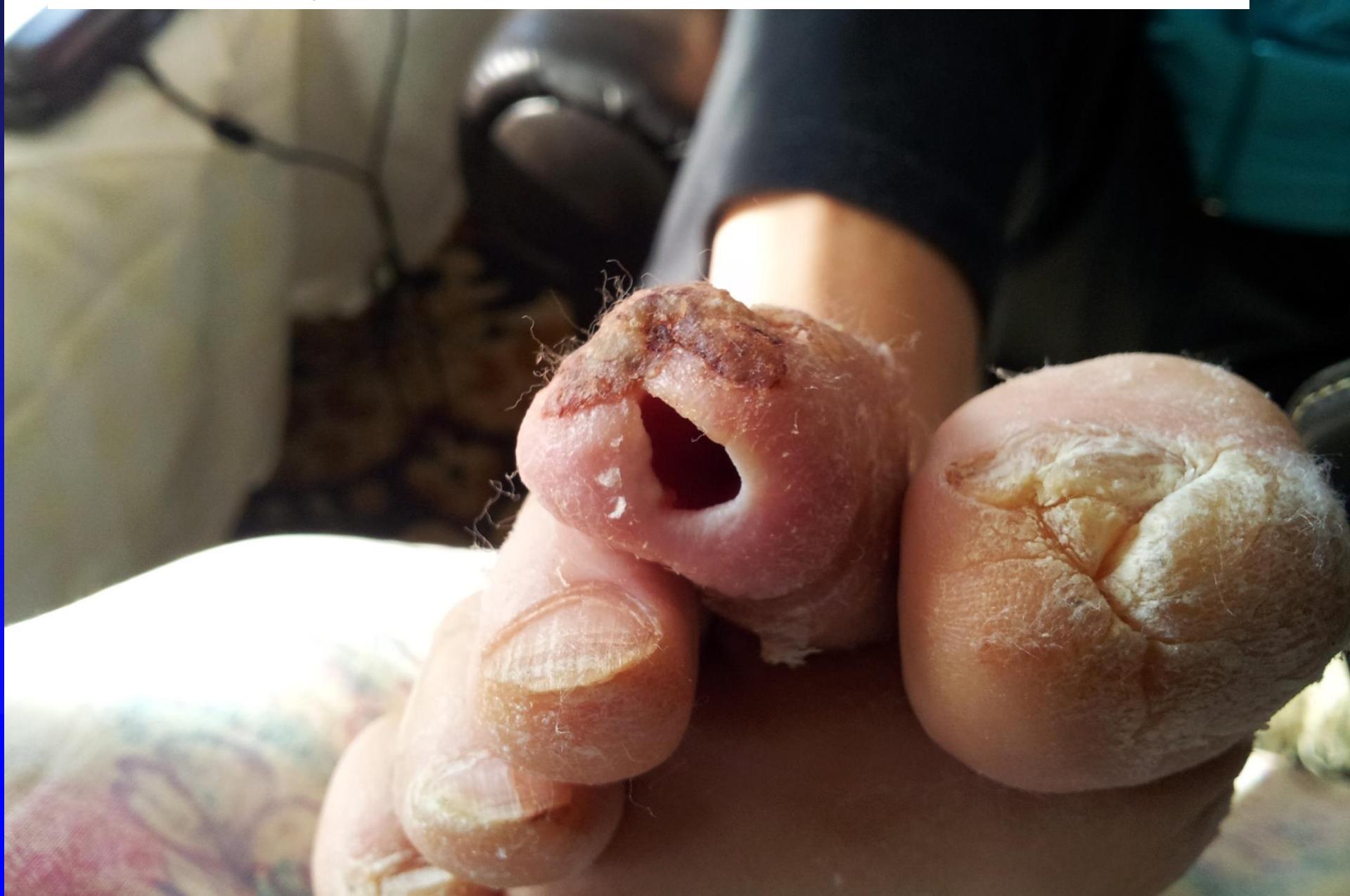
- Mindkét oldali alsó végtagon maximális mértékű hypaesthesia
- Neuropathia súlyos fokú tünetei (fájdalom és paraesthesiaiák)
- Obliteratív verőérbetegség nem igazolható

Az eddigi amputációk során nem merült fel az a kérdés, hogy miért kell a beteg lábujjait sorban amputálni.

Ny. I., 65 év, ffi, 2015. február.



Ny. I., 65 év, ffi, 2015. február.

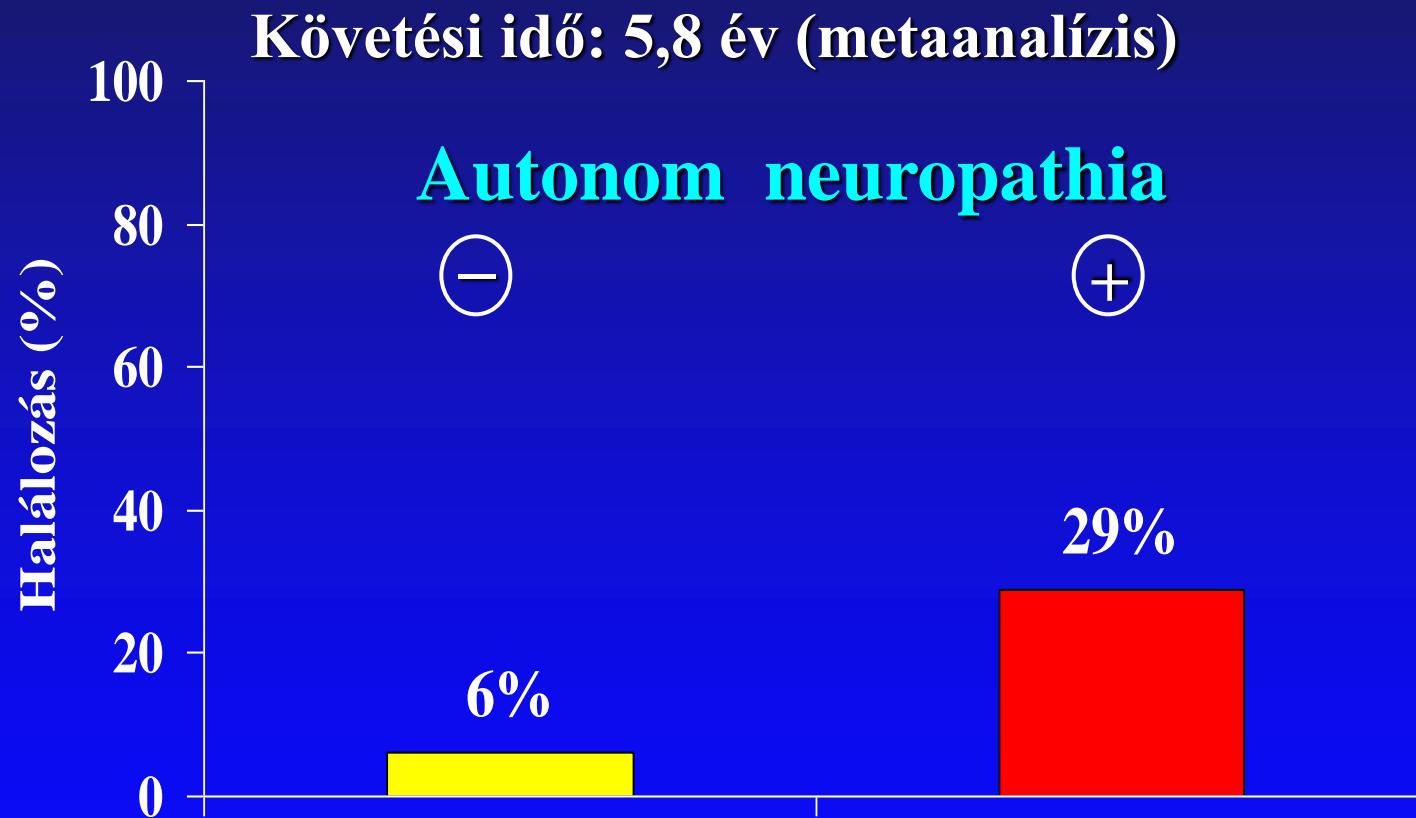




Lerágta gazdasszonya lábujját egy tacskó

az Egyesült Államokban, miközben a nő aludt. A kutya az 56 éves hölgy jobb lábának nagyujját majszolta el. Az asszony azért nem érzett semmit, mert cukorbetegsége okán sérültek lábában az idegek.

Az autonom neuropathia prognózisa diabetes mellitusban



Ziegler D. Diabetes Metab Rev 1994; 10: 339-383.

Silent myocardialis infarctus

- Balkamra-elégtelenség, tüdőoedema
- Ketoacidozis
- Hányás
- Collapsus

háttérben cukorbetegekben mindig gondolni kell infarctus lehetőségére is.

Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z,
Vargha P, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P.
**Relationship between autonomic neuropathy
and hypertension – are we underestimating the
problem? Diabet Med 2008; 25: 863-866.**

Parasympathicus neuropathia



Relatív sympathicotonia



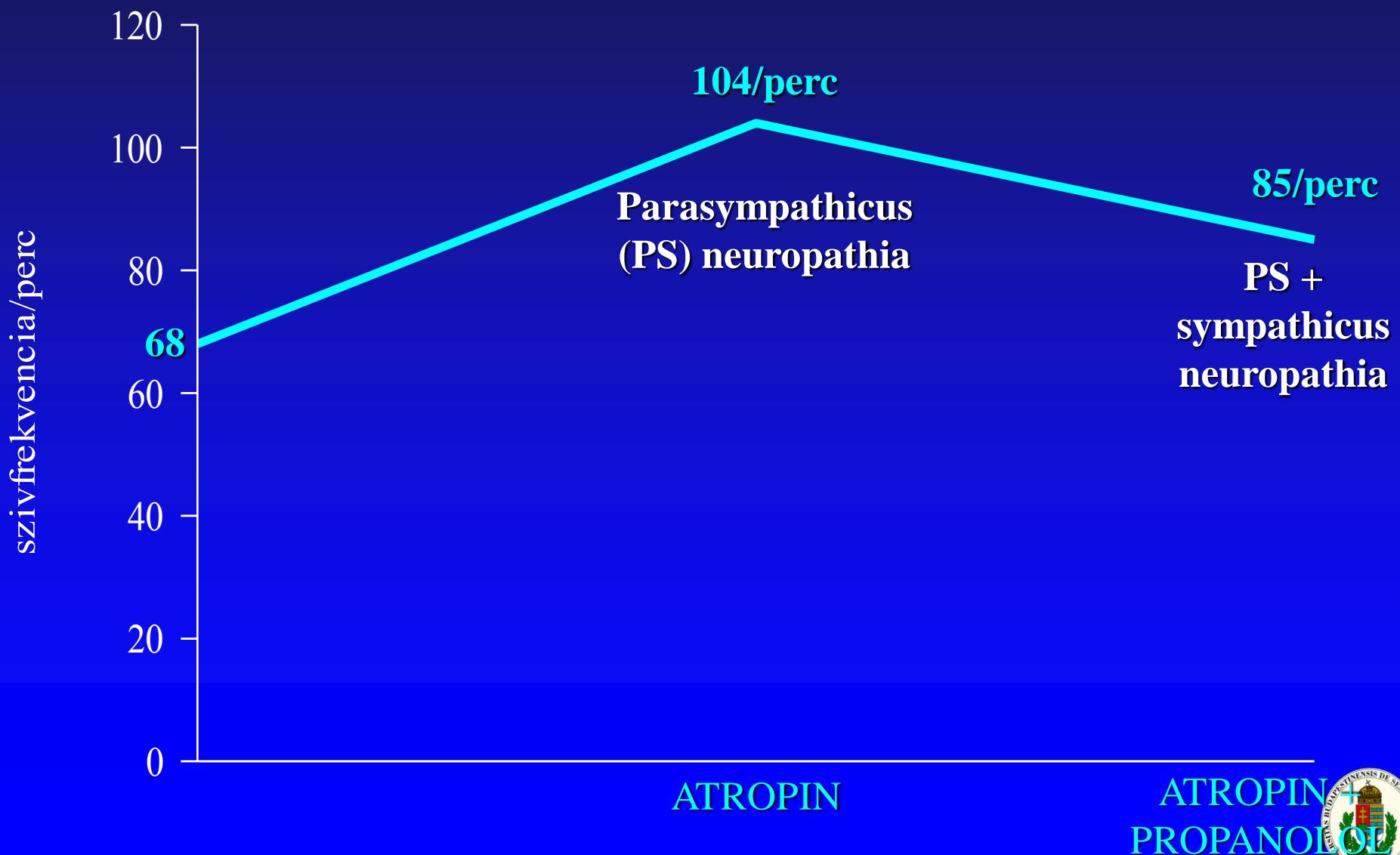
Hypertonia

Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z,
Vargha P, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P.

Relationship between autonomic neuropathy and hypertension – are we underestimating the problem? Diabet Med 2008; 25: 863-866.

- A cardiovascularis autonom neuropathia rossz prognózisához a hypertonia is hozzájárulhat.
- Hypertoniás cukorbetegben indokolt az autonom funkció vizsgálata.
- Autonom neuropathia fennállása esetén javasolt az ABPM vizsgálat elvégzése

Nyugalmi tachycardia



ATROPIN
+
PROPANOLOL

Ha egy betegben a tachycardia hátterében

- anaemia
- infekció
- hyperthyreosis

kóroki szerepe kizárátható, a tachycardia nagy valószínűséggel autonom neuropathia következménye.

Nincs egyszerűbb és olcsóbb vizsgálati módszer, mint megfogni a beteg pulzusát.



**Az autonom neuropathia
részjelenségeként jelentkező
orthostaticus hypotonia tünetei
(szédülés, izzadás, gyengeség)
hypoglycaemia tüneteivel
téveszthetők össze.**

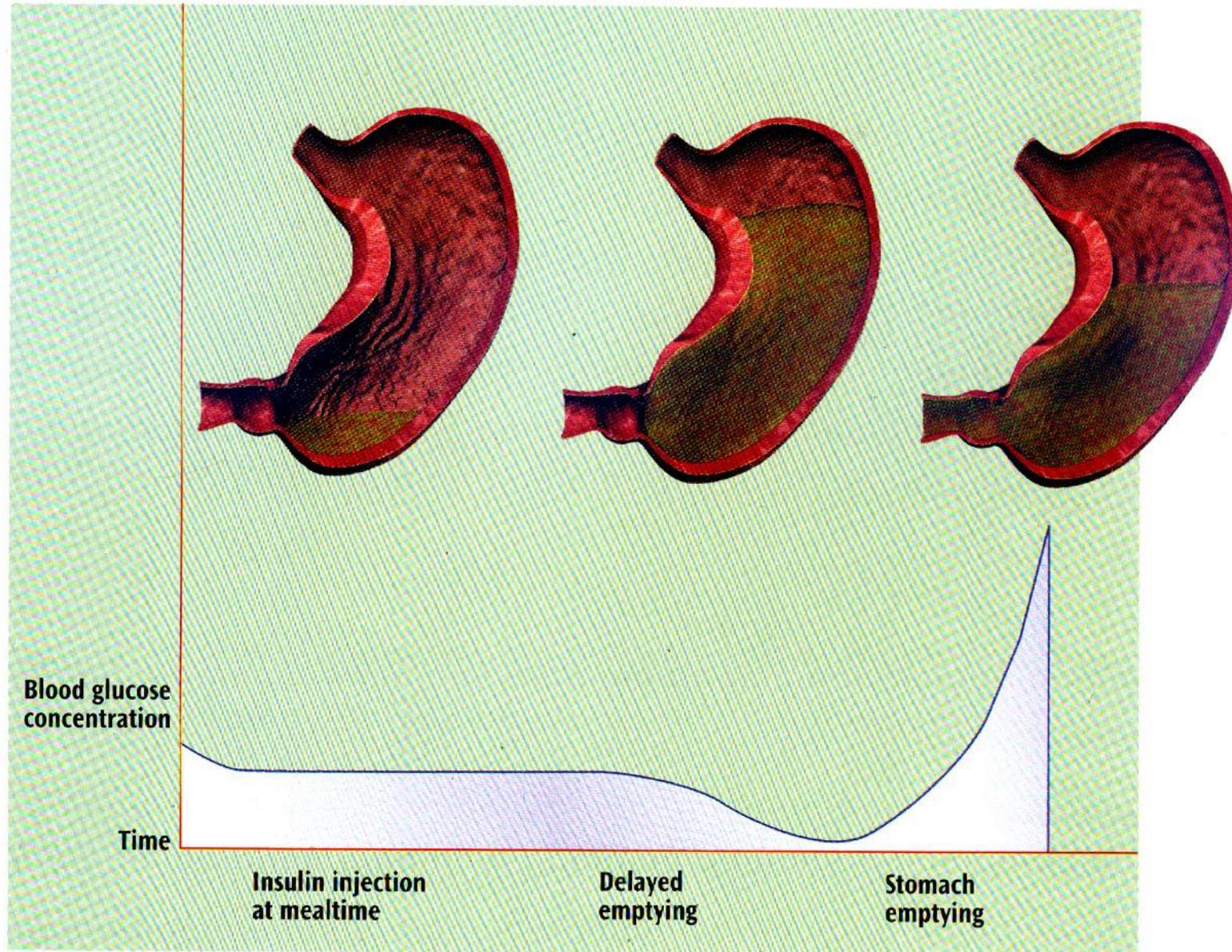


Gastrointestinalis autonom neuropathia

- **Gastroparesis**
- **Paroxysmalis nocturnalis diarrhoea**
- **Obstipatio**
- **Cholecysta atonia**
- **Fájdalmatlan akut has**



BRITTLE DIABETES DUE TO GASTROPARESIS



Tünetmentes hypoglycaemia

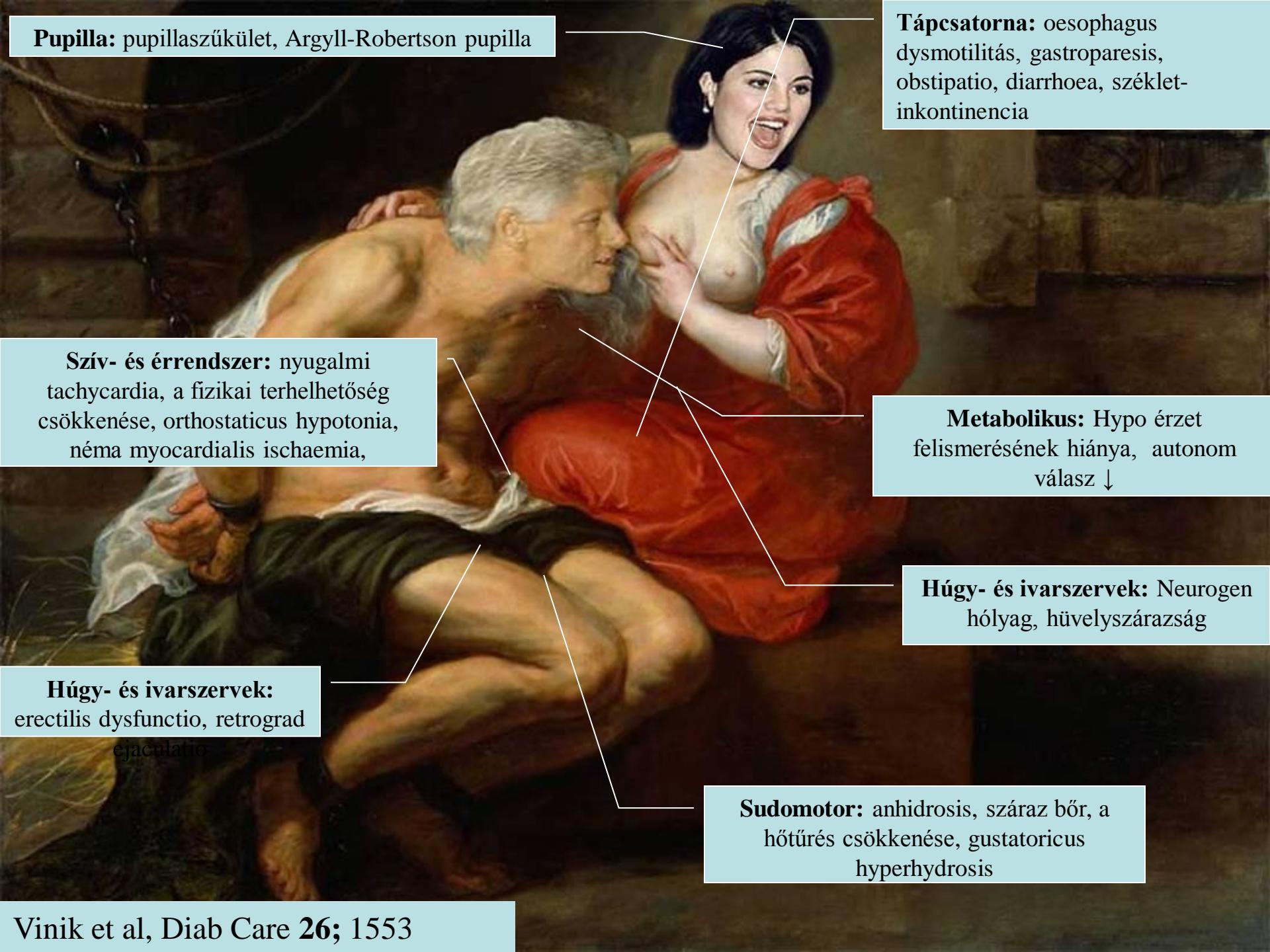
Szimpatikus károsodás



Adrenerg aktiváció tünetei (tachycardia, éhségérzet, izzadás) elmaradnak



Hypoglycaemia hirtelen eszméletvesztés formájában



Pupilla: pupillaszűkület, Argyll-Robertson pupilla

Tápcsatorna: oesophagus dysmotilitás, gastroparesis, obstipatio, diarrhoea, széklet-inkontinencia

Szív- és érrendszer: nyugalmi tachycardia, a fizikai terhelhetőség csökkenése, orthostaticus hypotonia, néma myocardialis ischaemia,

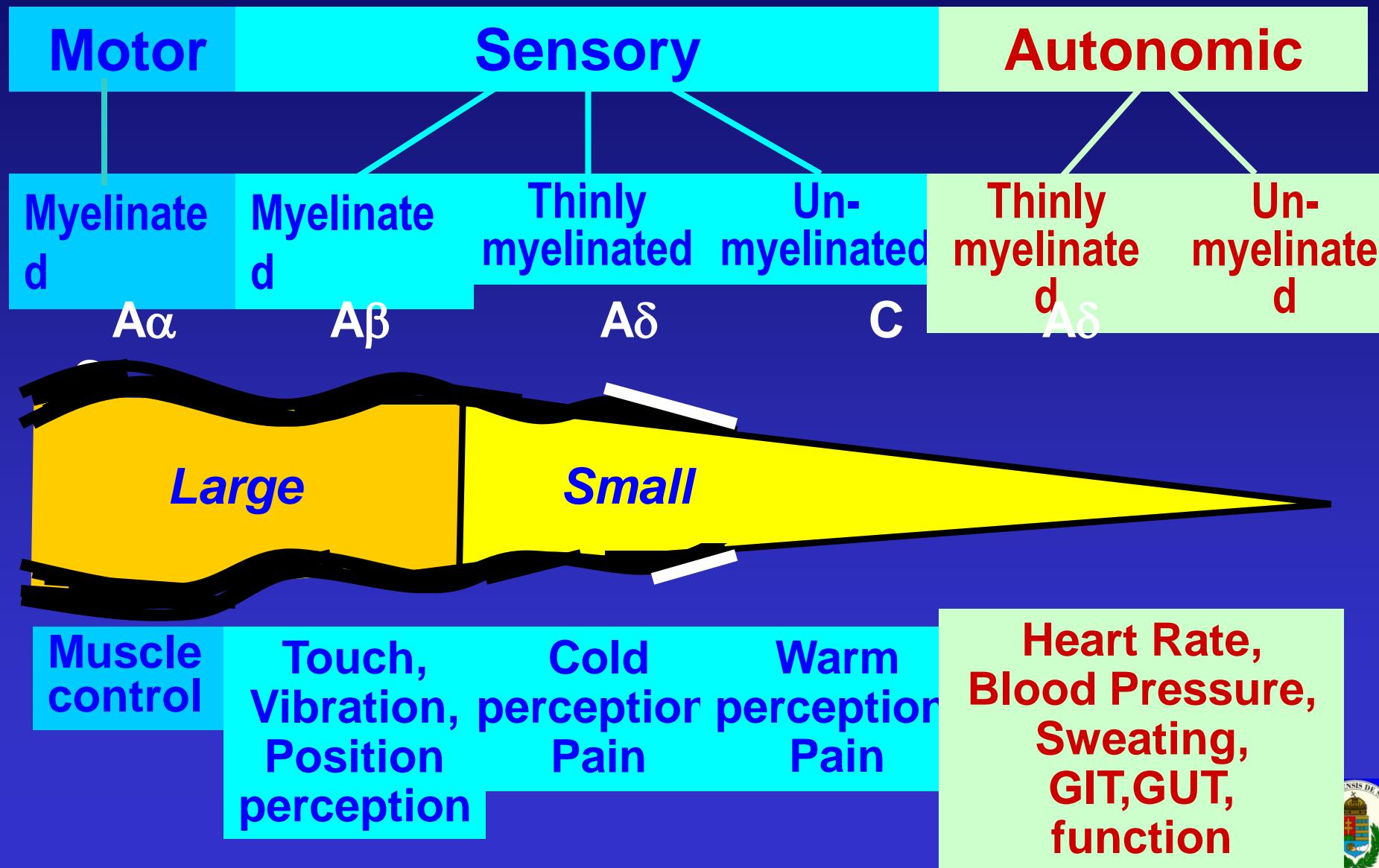
Metabolikus: Hypo érzet felismerésének hiánya, autonom válasz ↓

Húgy- és ivarszervek: erectilis dysfunctio, retrograd ejaculatio

Húgy- és ivarszervek: Neurogen hólyag, hüvelyszárazság

Sudomotor: anhidrosis, száraz bőr, a hőtűrés csökkenése, gustatoricus hyperhydrosis

A Simplified View of The PNS



Neuropathia diagnosztikája

1. motoros/sensoros rostok vezetési sebessége
- 2. neurológiai vizsgálat**
3. kvantitatív motoros/sensoros/autonom funkciós tesztek
4. neuropathia tünetei

(Dyck, Muscle Nerve 1988; 11:
21-32)



Neurológiai vizsgálat

- Hypesthesia
kimutatása
- Reflexek kiesése



Neuropathia diagnosztikája

1. motoros/sensoros rostok vezetési sebessége
2. neurológiai vizsgálat
3. **kvantitatív
funkciós tesztek** **motoros/sensoros/autonom**
4. neuropathia tünetei

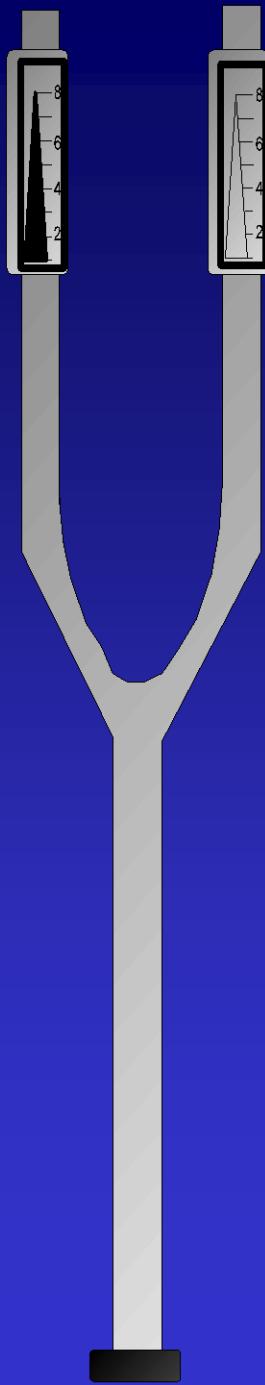
(Dyck, Muscle Nerve 1988; 11:

21-32)

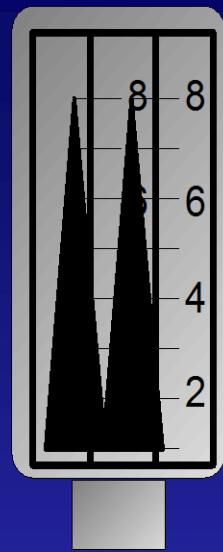


Egyszerű vizsgálómódszerek

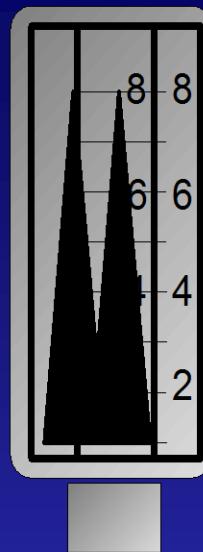




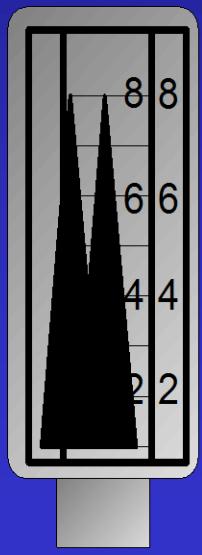
a,



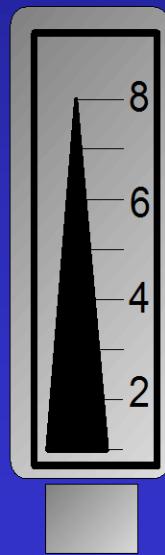
b,



c,



d,



**Meijer JWG et al. Back to basics in
diagnosing diabetic polyneuropathy with the
tuning fork! Diabetes Care 2005; 28: 2201-
2205.**





Q-Sense



**Hideg- és melegérzet
mérése
vékonyrostkárosodás
megítélésére**







„Limited joint mobility” -
öregujj



„Limited joint mobility” -
kéz

Zick R., Brockhaus KE. Diabetes mellitus.
Fußfibel, Kirchheim, Mainz 2000.



**Pathogenetikai
alapon nyugvó,
oki kezelés**

**Tüneti
kezelés**

**Az oki terápia célja a neuropathia
progressziójának lassítása,
megállítása, vagy visszafordítása**

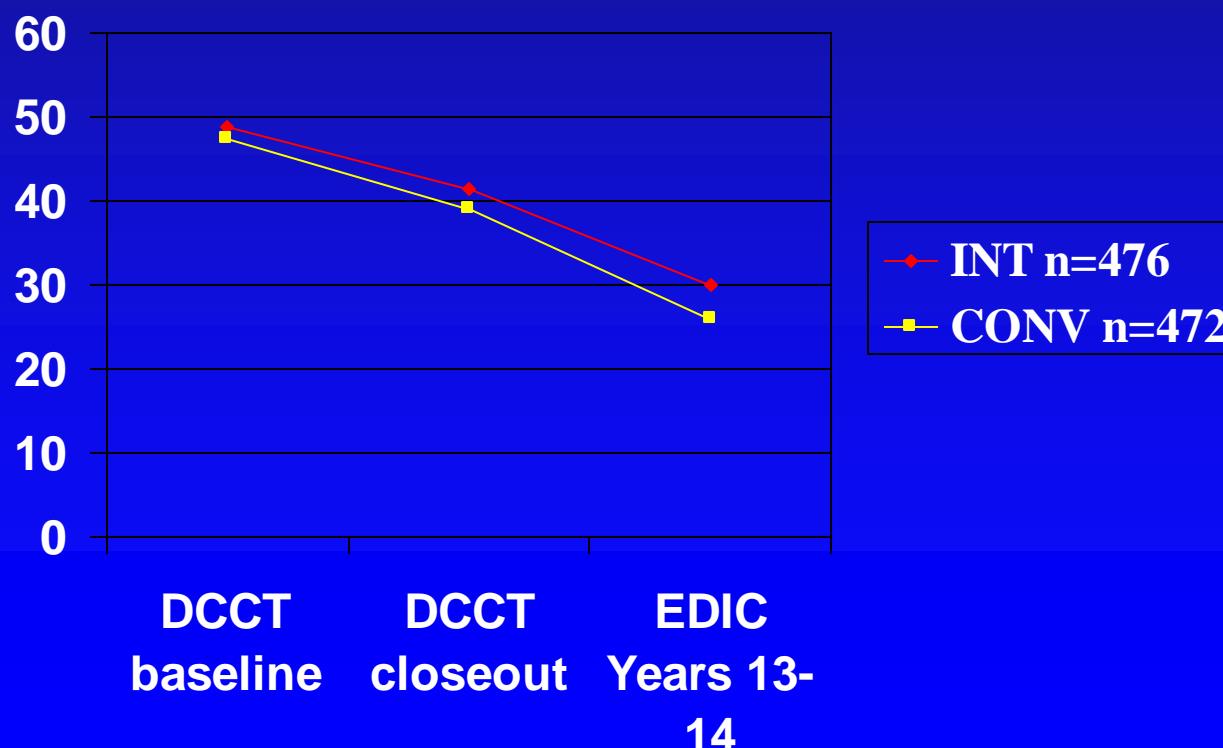
A diabeteses neuropathia oki kezelése

- Optimális anyagcserehelyzet biztosítása
- Rizikófaktorok befolyásolása
- Aldóz-reduktáz gátlók
- Benfotiamin
- Alpha-liponsav

Pop-Busui R, Low P, Waberski BH, Martin CL, Feldman E, Albers JW, Cleary PA, Sommer CL, Herman WH, DCCT/EDIC Research Group. Cardiac autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC).

Diabetes 2008; 57(Suppl 1): A68-69.

R-R variation



**Callaghan B. C. et al. Enhanced glucose control
for preventing and treating diabetic neuropathy.
The Cochrane Library 13th June, 2012.**

**Egyértelmű evidenciák alapján az intenzív
glikémiás kontroll 1-es típusú cukorbetegségben
szennedőkben**

- szignifikáns módon hozzájárul a klinikai neuropathia megelőzéséhez
- mérsékli az idegvezetési sebesség és a vibrációs idegküszöb csökkenésének mértékét



**Callaghan B. C. et al. Enhanced glucose control
for preventing and treating diabetic neuropathy.
The Cochrane Library 13th June, 2012.**

**Az intenzív glikémiás kontroll 2-es típusú
diabetesekben**

- csökkenti a klinikai neuropathia incidenciáját, bár ennek mértéke formálisan nem érte el a szignifikáns mértéket ($p = 0,06$)
- mérsékli az idegvezetési sebesség és a vibrációs ingerküszöb csökkenésének mértékét



Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetic Med 2002; 19: 900-09.

* adjusted for age, duration and HbA_{1C}

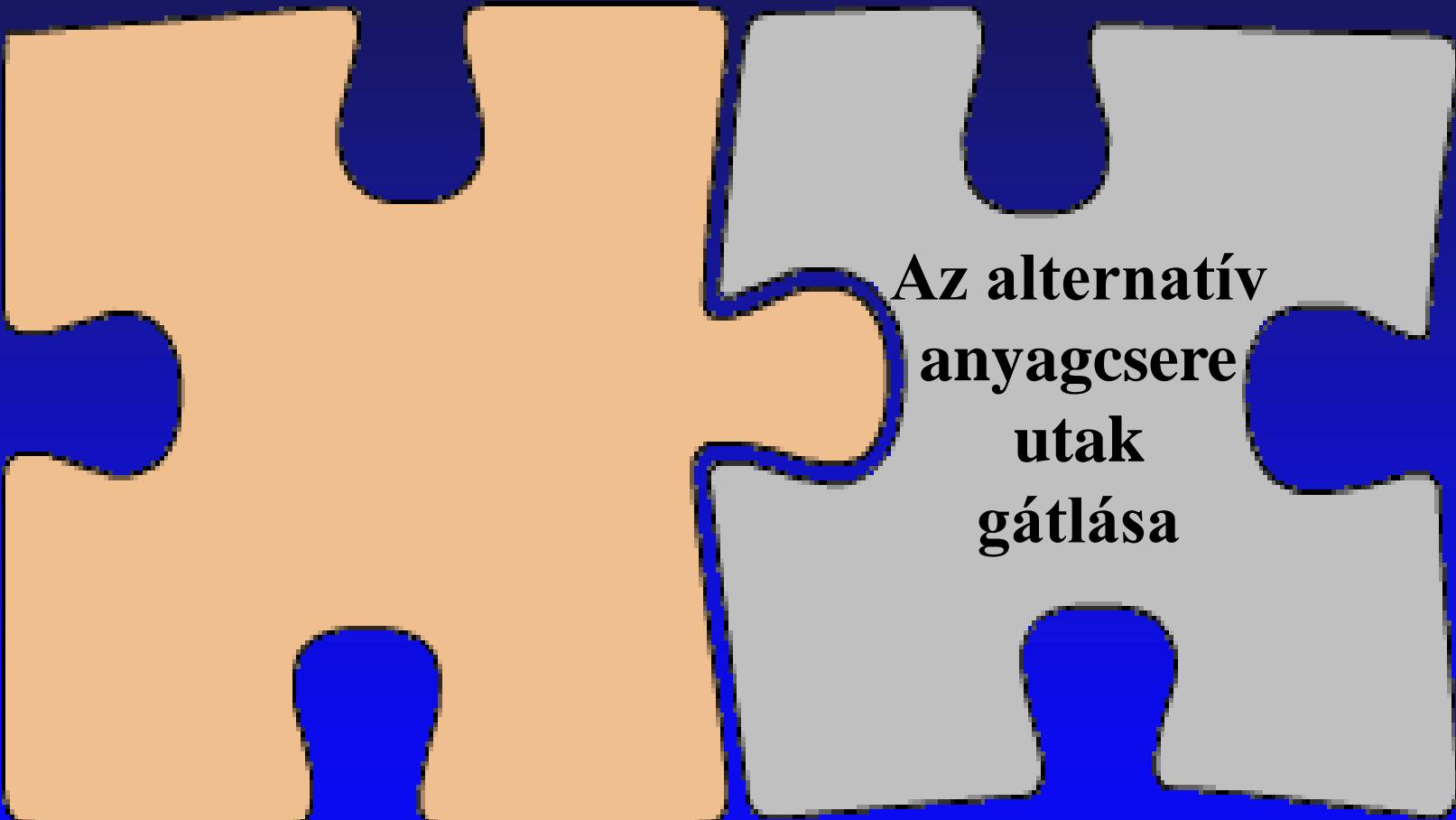
** testing difference from non-smoking

		Crude	Adjusted*
		relative risk of abnormal R-R ratio (p-value, testing for trend)	
Smoking	- ex	p < 0,01**	p < 0,05**
	- current	p < 0,0001**	p < 0,0001**
Blood pressure	- systolic	p < 0,05	N.S.
	- diastolic	p < 0,05	N.S.
Total cholesterol		p < 0,001	N.S.
HDL-cholesterol		p < 0,01	p < 0,01
LDL-cholesterol		p < 0,001	N.S.
Total cholesterol/HDL cholesterol ratio		p < 0,001	p < 0,001
Fasting triglyceride		p < 0,0001	p < 0,0001



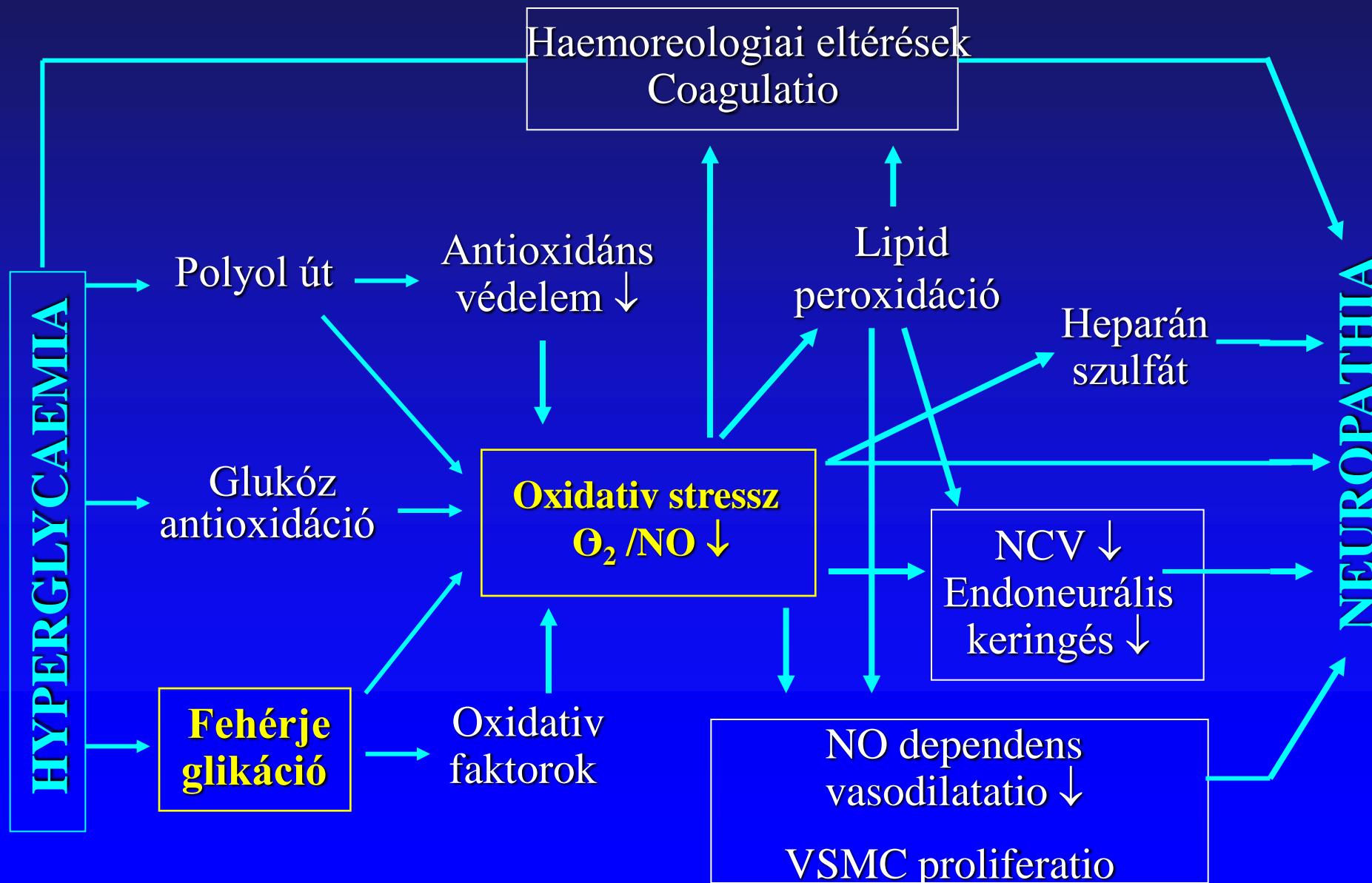
A diabeteses neuropathia oki kezelése

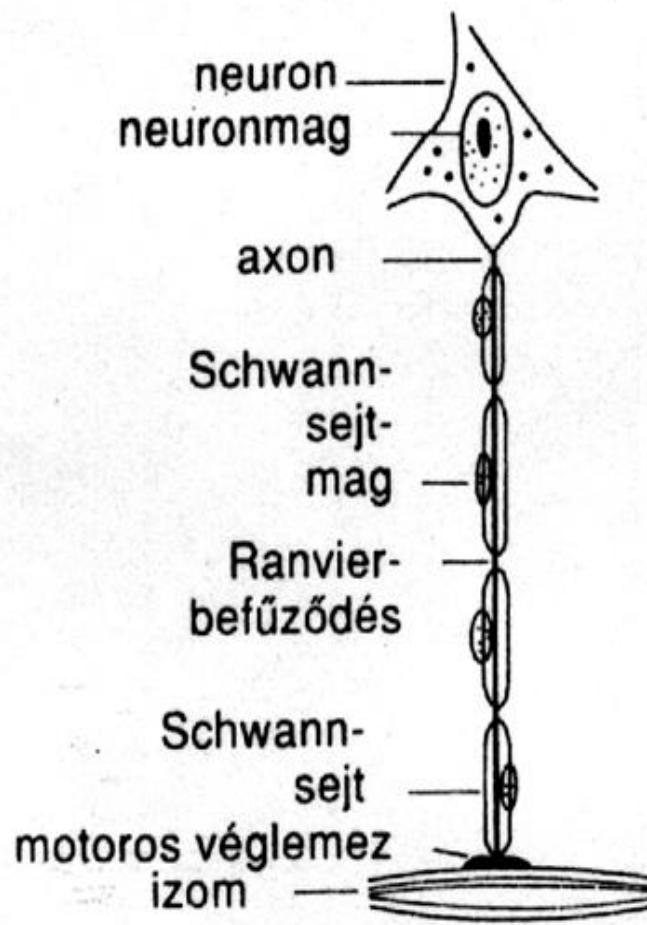
- Optimális anyagcserehelyzet biztosítása
- Rizikófaktorok befolyásolása
- Aldóz-reduktáz gátlók
- Benfotiamin
- Alpha-liponsav



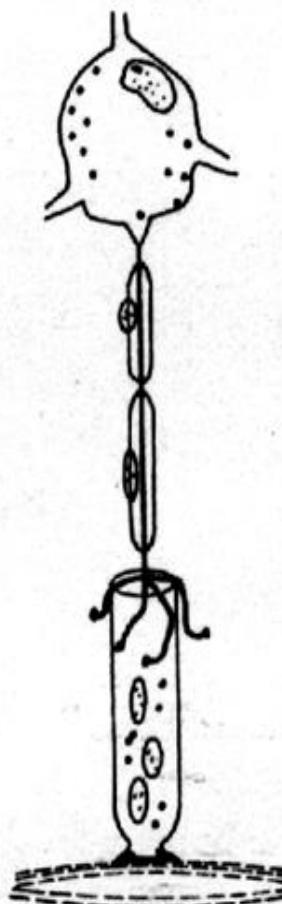
Az alternatív anyagcsere utak gátlása

Az oxidatív stressz összefüggése a diabeteses neuropathia kialakulásában szerepet játszó egyéb kóroki tényezőkkel

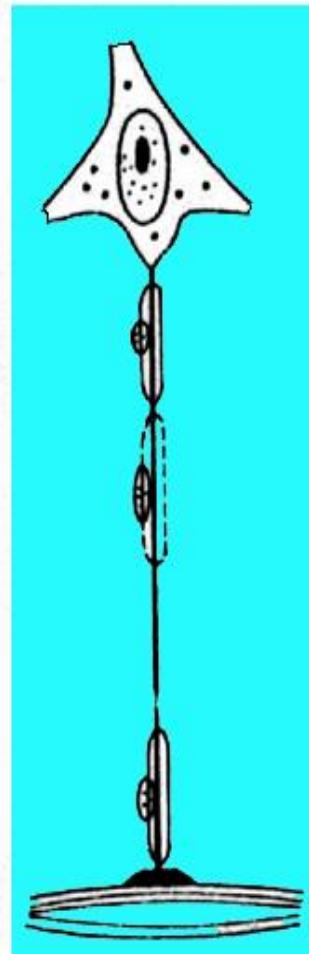




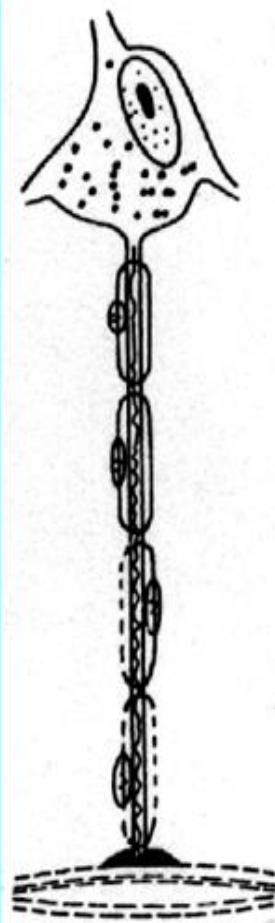
fiziológiás
viszonyok



Waller-féle
degeneratio

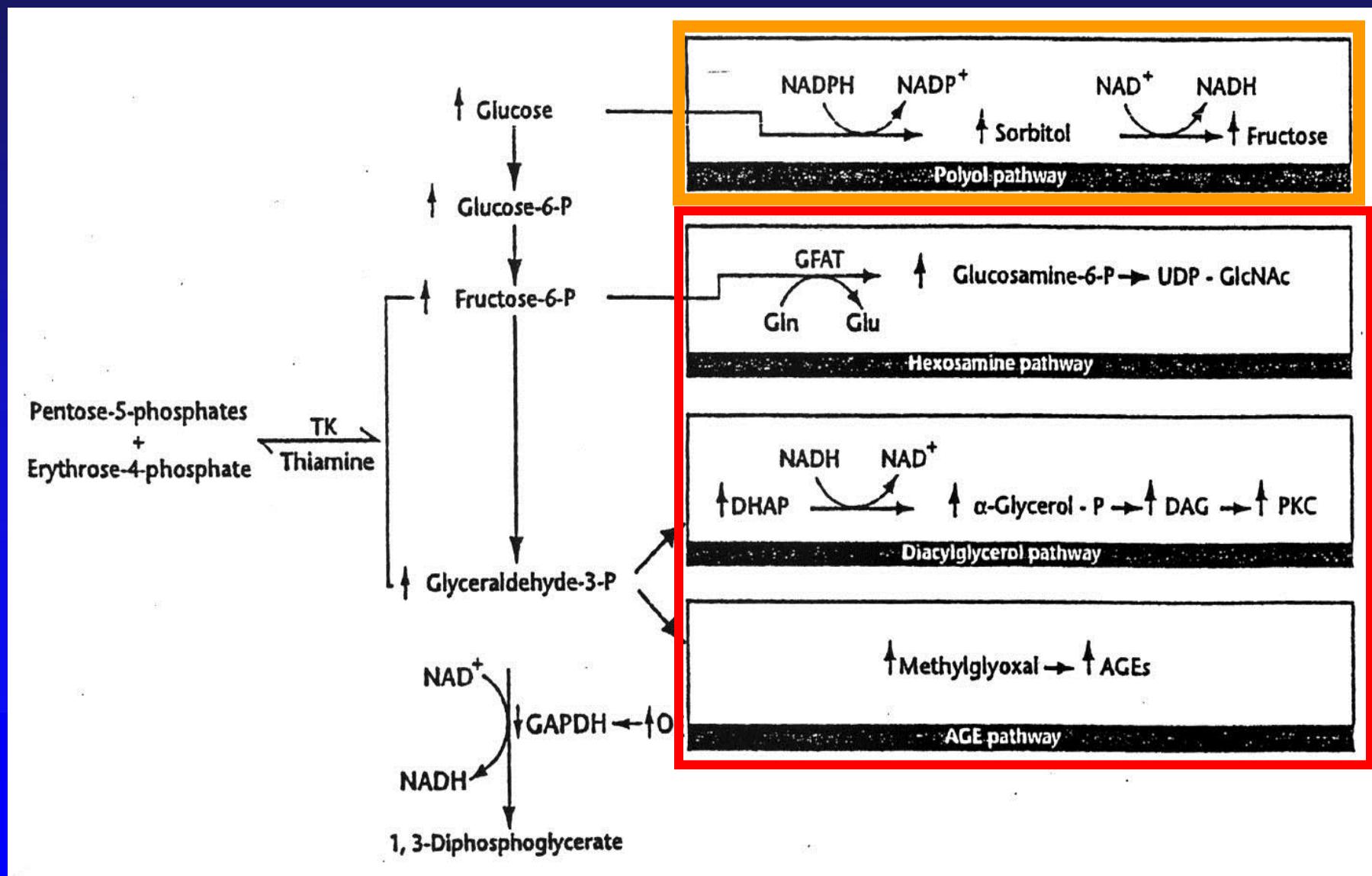


primer
demyelinisatio



axonalis
típus

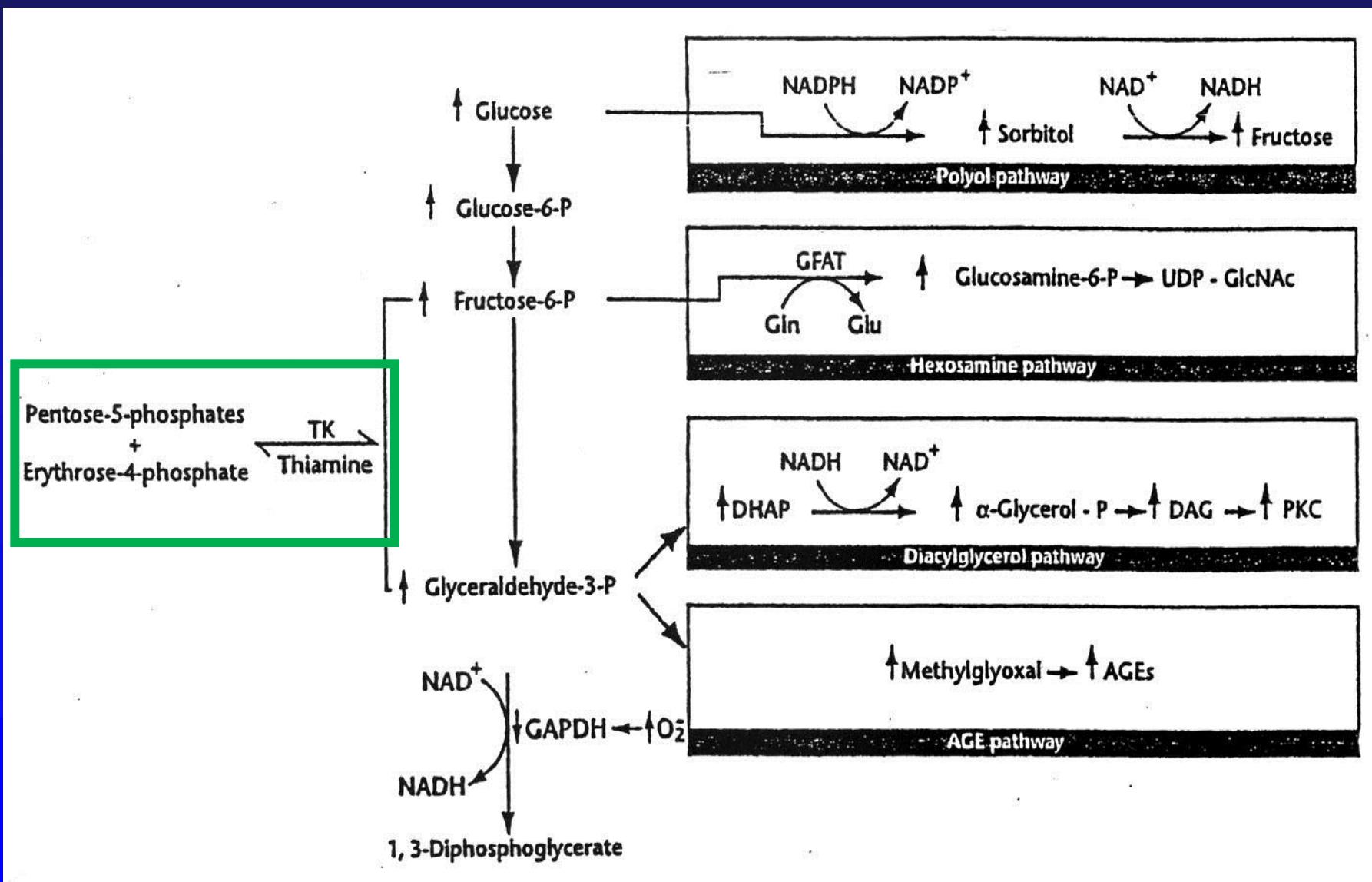
Hammes HP, Brownlee M. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nature Med 2003; 9: 294-9.



**A fisiológiai
anyagcsere utak
aktivációja**

**Az alternatív
anyagcsere
utak
gátlása**

Hammes HP, Brownlee M. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nature Med 2003; 9: 294-9.



**18th IDF Congress 24-29th August,
2003 Paris, France.**

**The Claude Bernard Prize
for Professor Michael Brownlee.**

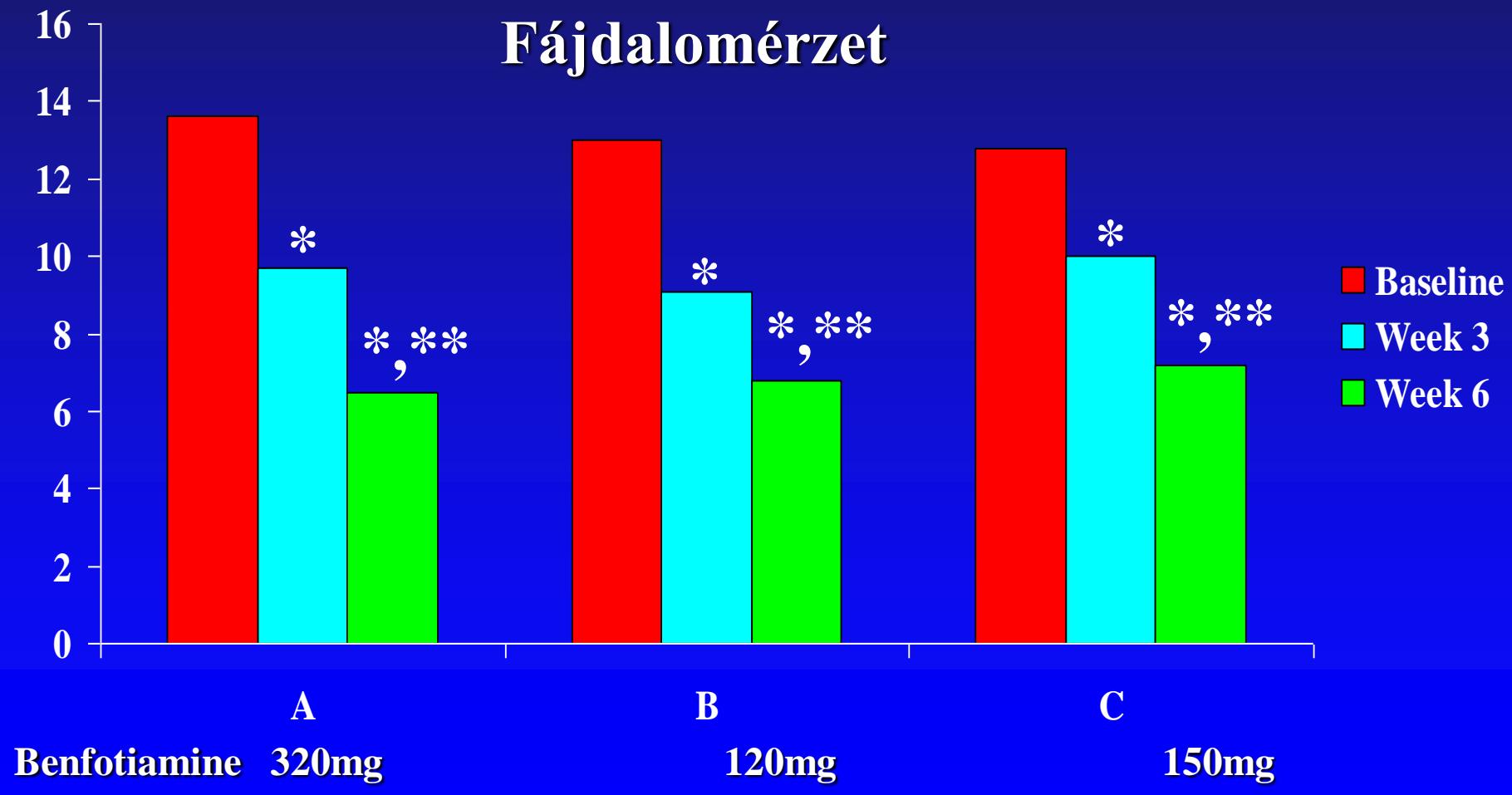
ADA

5th June 2004, Orlando, USA

Banting Medal for Scientific Achievement

Prof. Michael A. Brownlee

Winkler et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. Drug Res 1999; 49: 220-224.



Benfotiamine 320mg

120mg

150mg

* = p<0,01 compared to baseline values; ** = p<0,01 compared to values at week 3

The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With α -Lipoic Acid

The SYDNEY Trial

THE SYDNEY TRIAL AUTHORS, FOR THE SYDNEY TRIAL STUDY GROUP:

ALEXANDER S. AMETOV, MD¹
ALEXEI BARIKOV, MD²
PETER J. DYCK, MD³
ROBERT HERMANN, MD⁴
NATALIA KOZLOVA, MD⁵
WILLIAM J. LITCHY, MD⁶
PHILLIP A. LOW, MD⁷
DETLEF NEHRDICH, DPL STAT⁴

MARIA NOVOSADOVA, MD³
PETER C. O'BRIEN, PhD³
MIROSLAV RELJANOVIC, MD⁶
RUSTEM SAMIGULLIN, MD⁴
KLEMENS SCHUETTE, RSC³
IGOR STROKOV, MD¹
HANS J. TRITSCHLER, PhD⁴
KLAUS WESSEL, PhD⁴
NIKOLAI YAKHNO, MD²
DAN ZIEGLER, MD⁷

several other neuropathic end points. This improvement of symptoms was attributed to improved nerve pathophysiology, not to increased nerve fiber degeneration. Because of its safety profile and its effect on positive neuropathic sensory symptoms and other neuropathic end points, this drug appears to be a useful ancillary treatment for the symptoms of diabetic polyneuropathy.

Diabetes Care 26:770–776, 2003

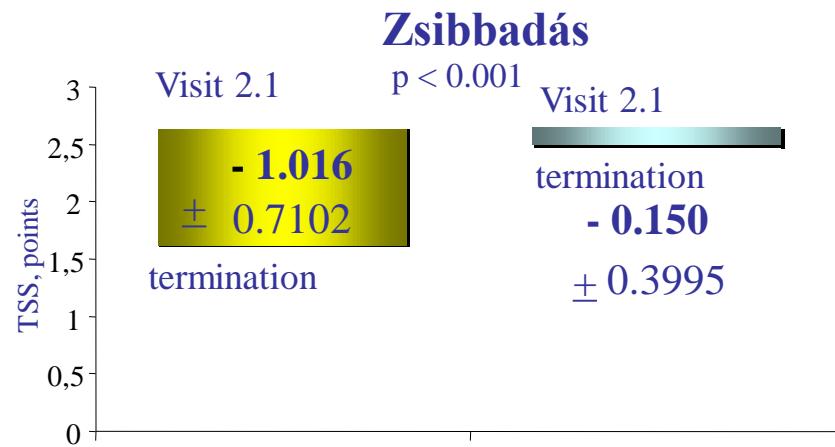
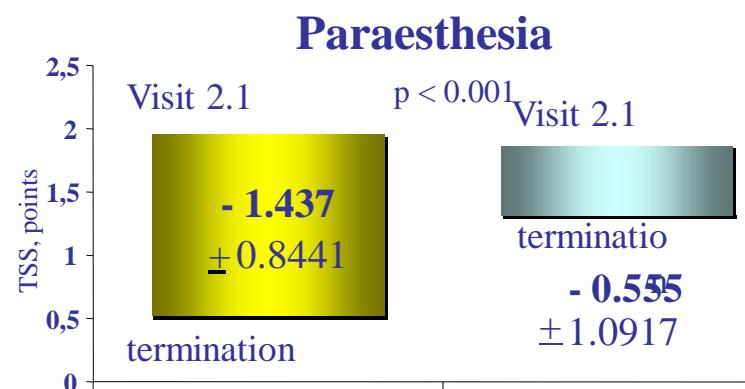
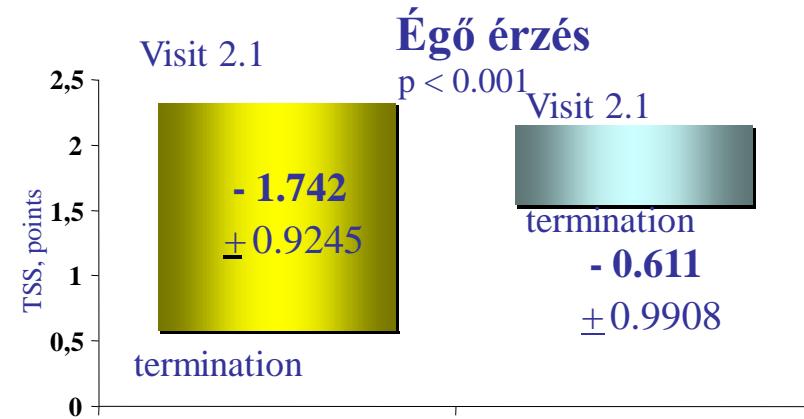
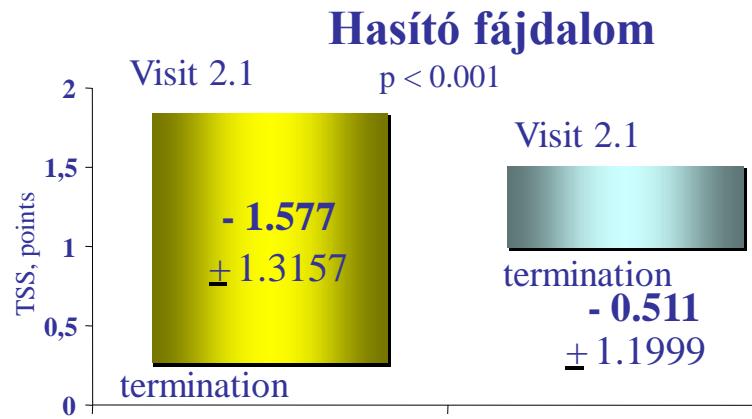
OBJECTIVE—Because α -lipoic acid (ALA), a potent antioxidant, prevents or improves nerve conduction attributes, endoneurial blood flow, and nerve (Na⁺) K⁺) ATPase activity in experimental diabetes and in humans and may improve positive neuropathic sensory symptoms,

The neuropathies associated with diabetes are heterogeneous (1). Perhaps the most common variety is

SYDNEY Vizsgálat

Tünetek pontszámai

Változás a kiindulási értékhez képest

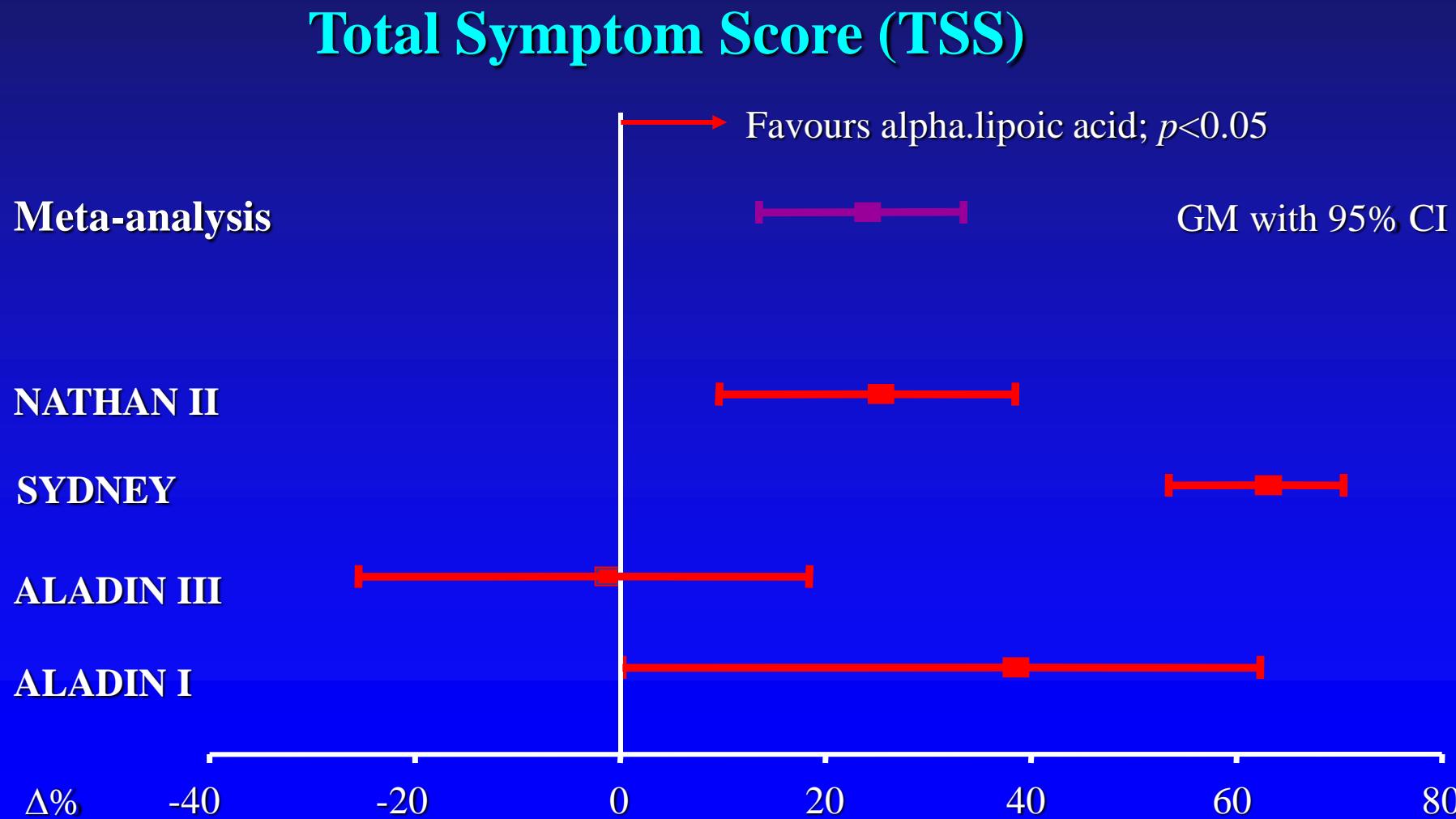


Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant a-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21: 114-121.

A meta-analízisbe történő bevonás kritériumai

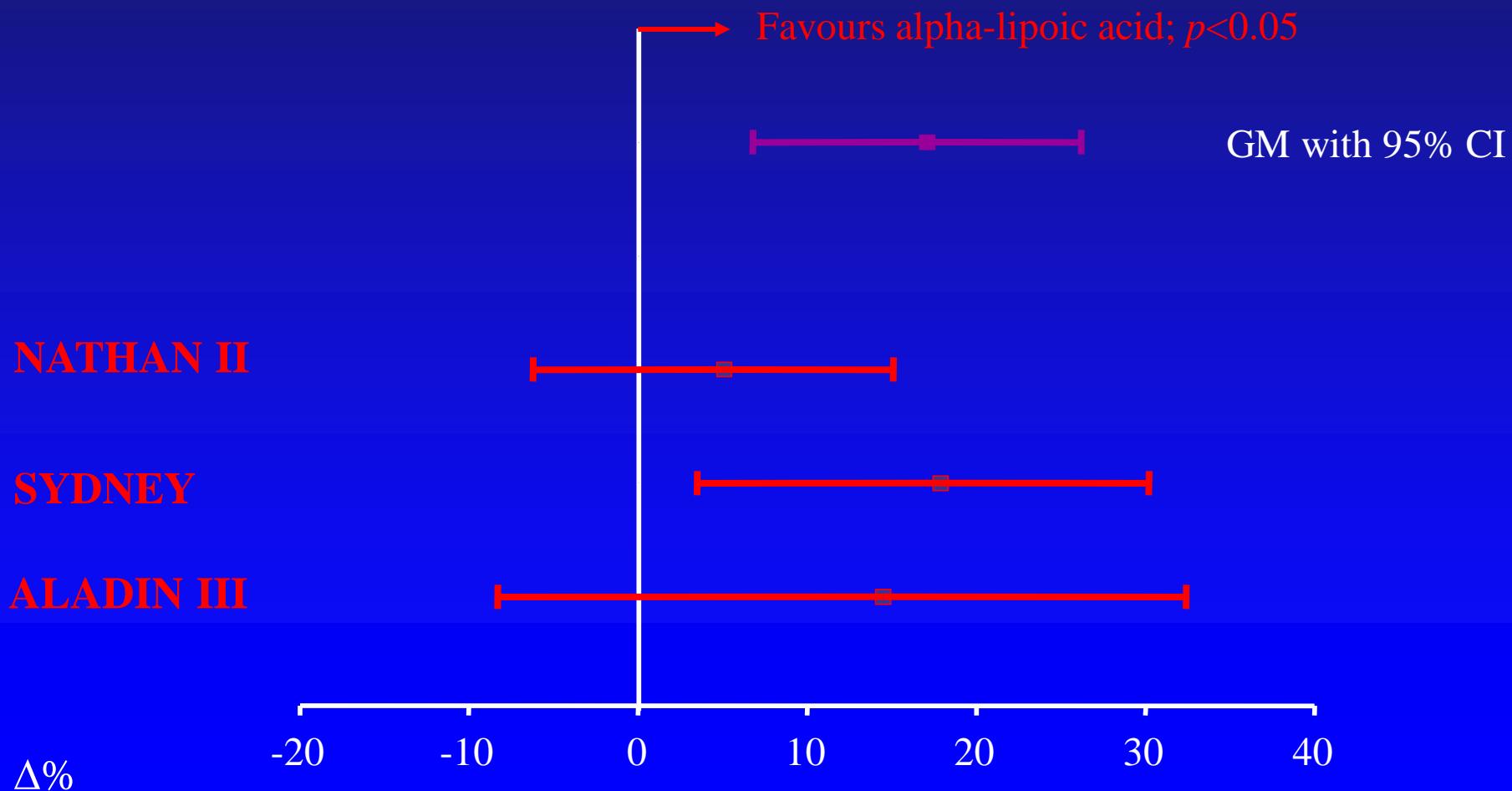
- Diabeteses beteg polyneuropathiás tünetekkel
- Randomizált kettős vak vizsgálat
- Placebo-kontrollált, párhuzamos csoportok
- ALA (alfa-liponsav) infúzió 600 mg iv. naponta
- A kezelés időtartama = 3 hét, hétvégék kivételével
- A Total Symptom Score (TSS) meghatározása naponta

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant a-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21: 114-121.



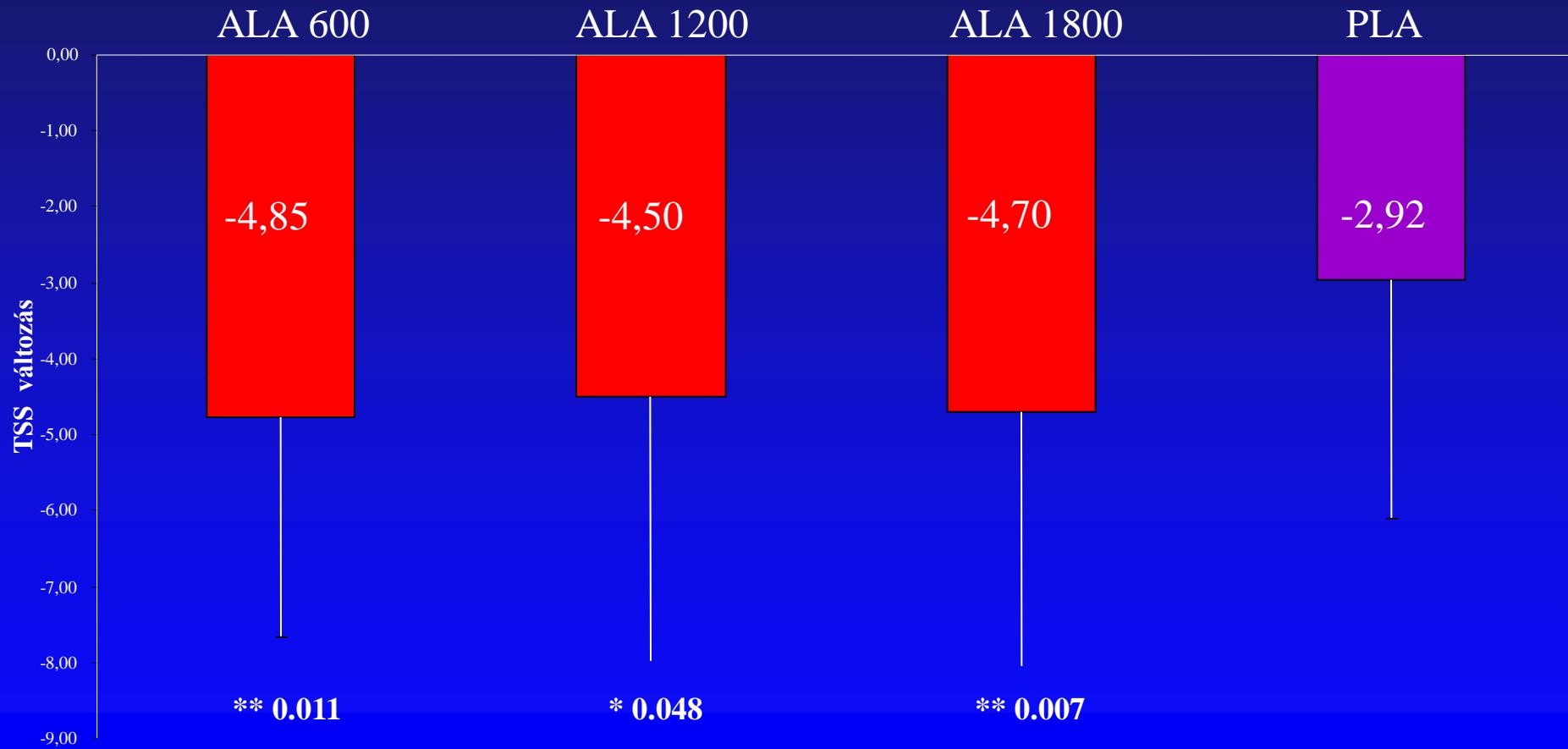
Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant a-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21: 114-121.

Neuropathy Impairment Score (NIS)



Ziegler D et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy.

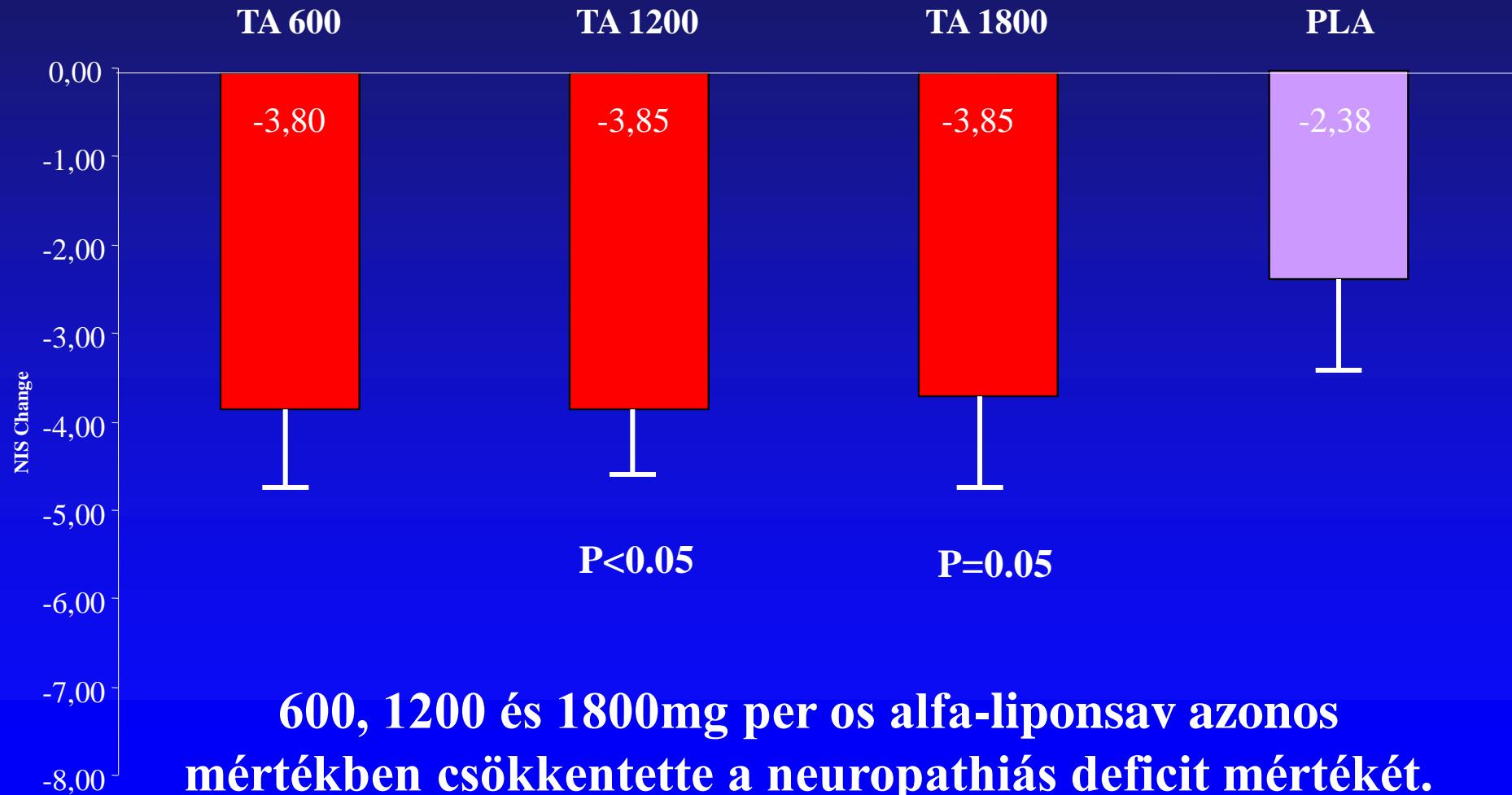
The SYDNEY II. Trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365-2370.



600, 1200 és 1800mg per os alfa-liponsav azonos mértékben csökkentette a neuropathia tüneteit.

Ziegler D et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy.

The SYDNEY II. Trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365-2370.



ALA - Efficacy data metaanalysis



Drug Evaluation

Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy

Nikolaos Papanas & Dan Ziegler[†]

[†]German Diabetes Center at Heinrich Heine University, Institute for Clinical Diabetology, Leibniz Center for Diabetes Research, Düsseldorf, Germany

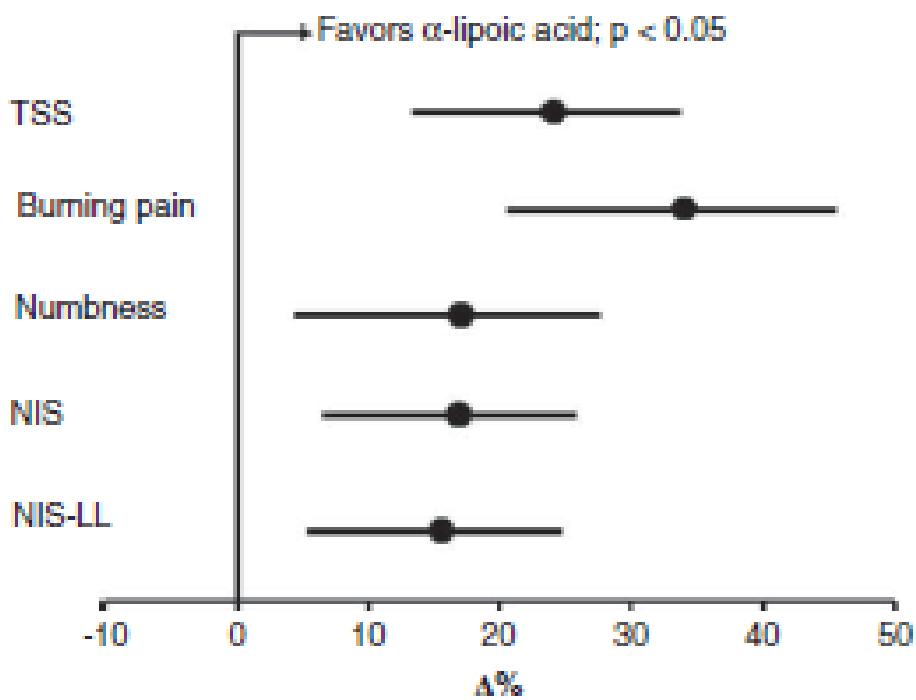


Figure 3. Meta-Analysis of the TSS and two of its subcomponents (burning pain, numbness), NIS, and NIS-LL showing the relative differences between i.v. treatment with α -lipoic acid and placebo after 3 weeks (geometric means with 95% confidence intervals).

Data taken from [79].

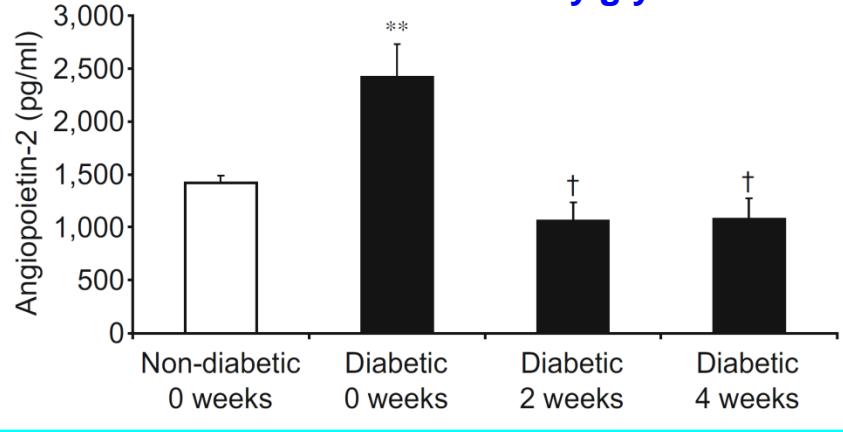
NIS: Neuropathy impairment score; NIS-LL: NIS of the lower limbs; TSS: Total symptom score.

Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes

α -Lipoic acid : 600 mg bid
Benfotiamine: 300 mg bid

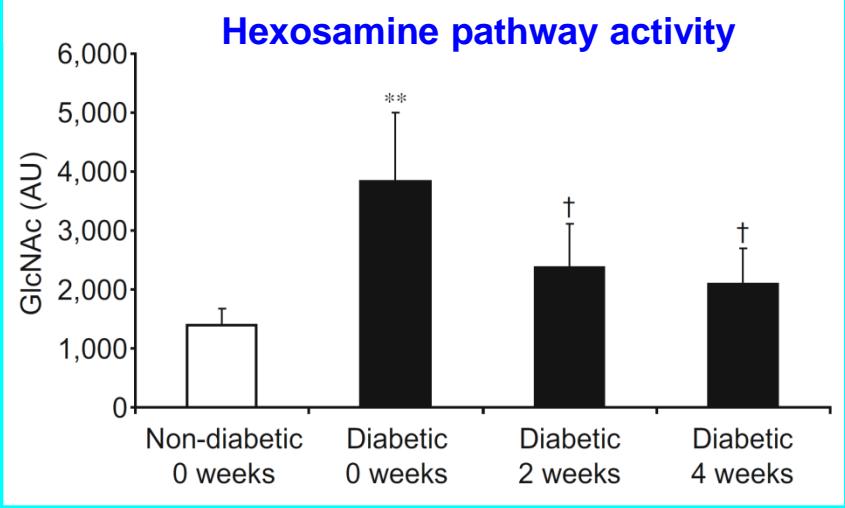
Serum Angiopoietin-2

Marker of \uparrow EC methylglyoxal



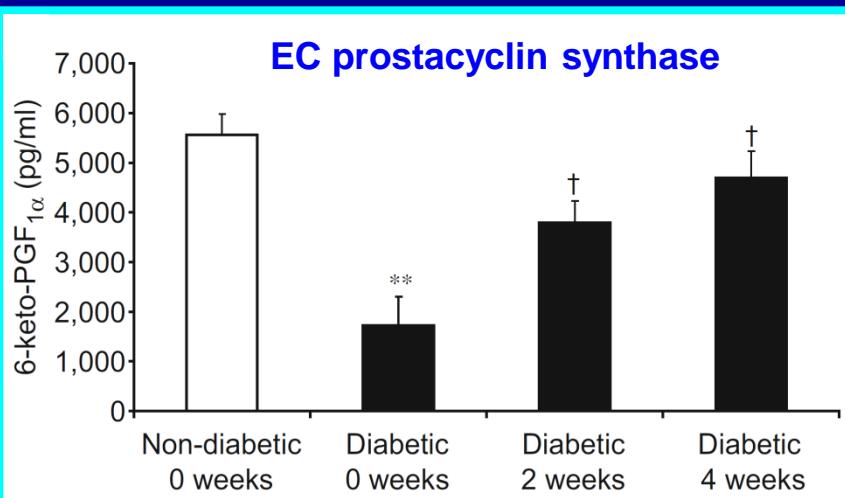
Intracellular N-acetylglucosamine-modified protein (GlcNAc) in monocytes

Hexosamine pathway activity

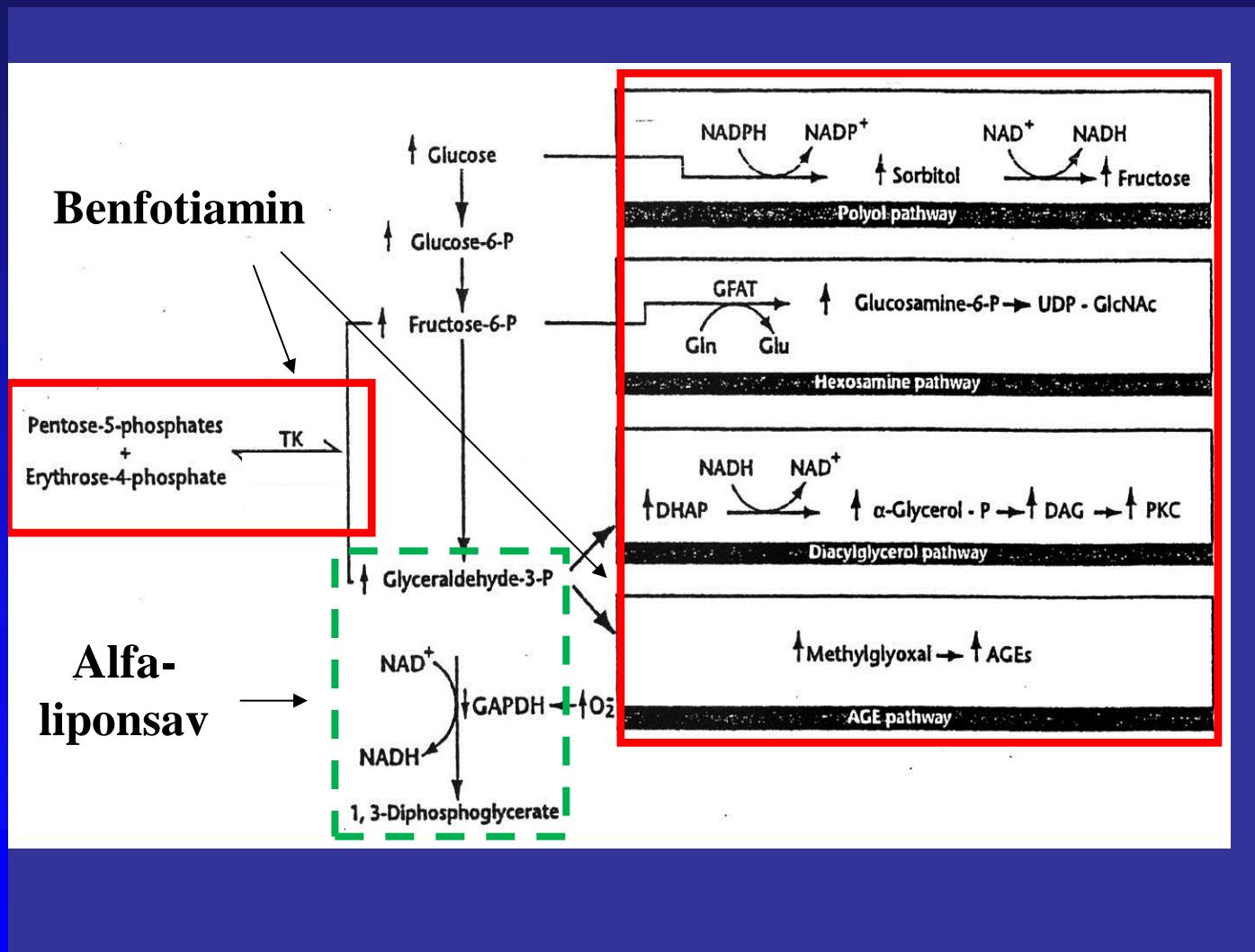


Serum 6-keto-PGF 1α

EC prostacyclin synthase



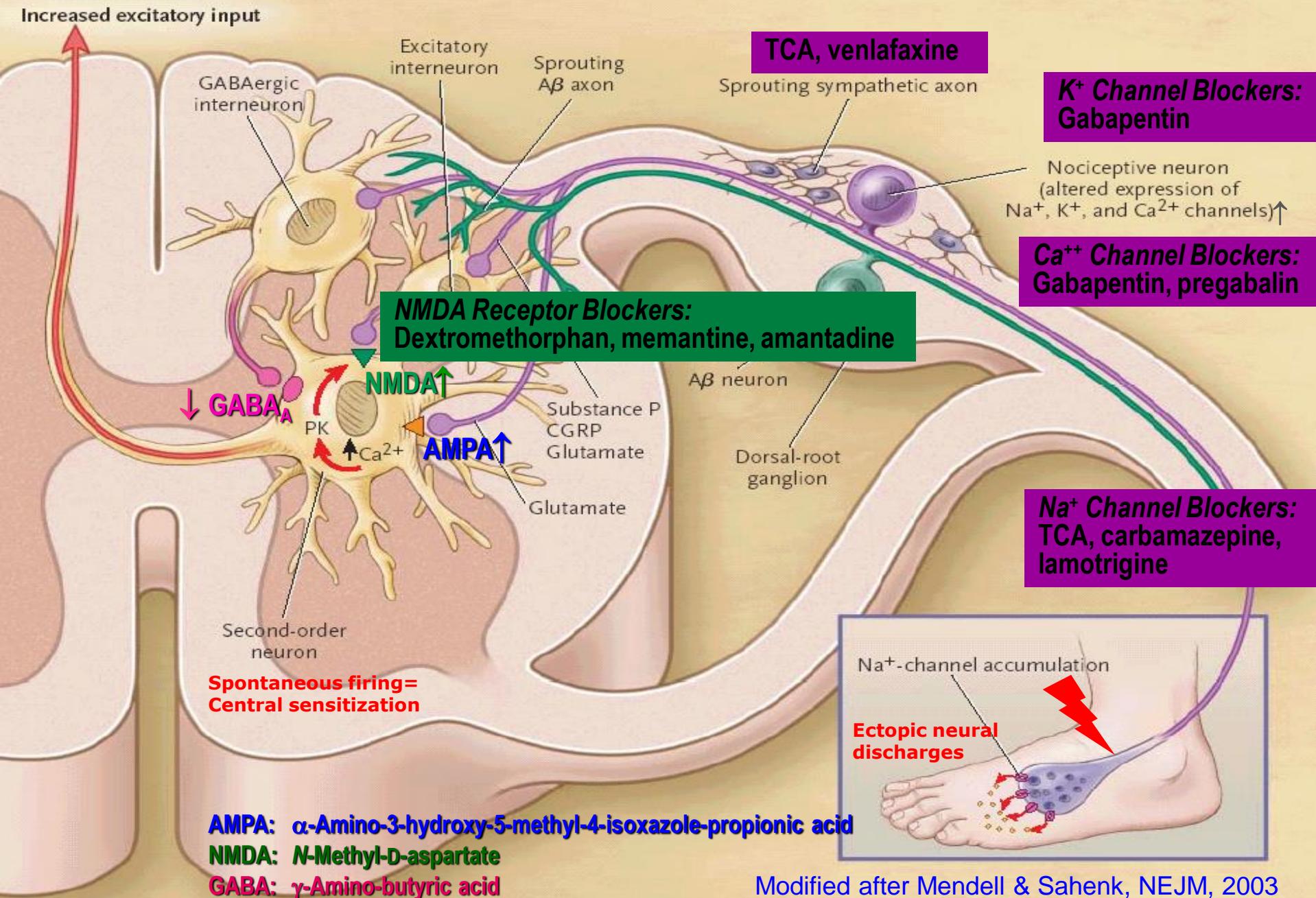
Benfotiamine and alpha lipoic acid: summary of their role in the treatment of neuropathy



Neuropathia diabetica patogenetikai alapon nyugvó oki és tüneti kezelése

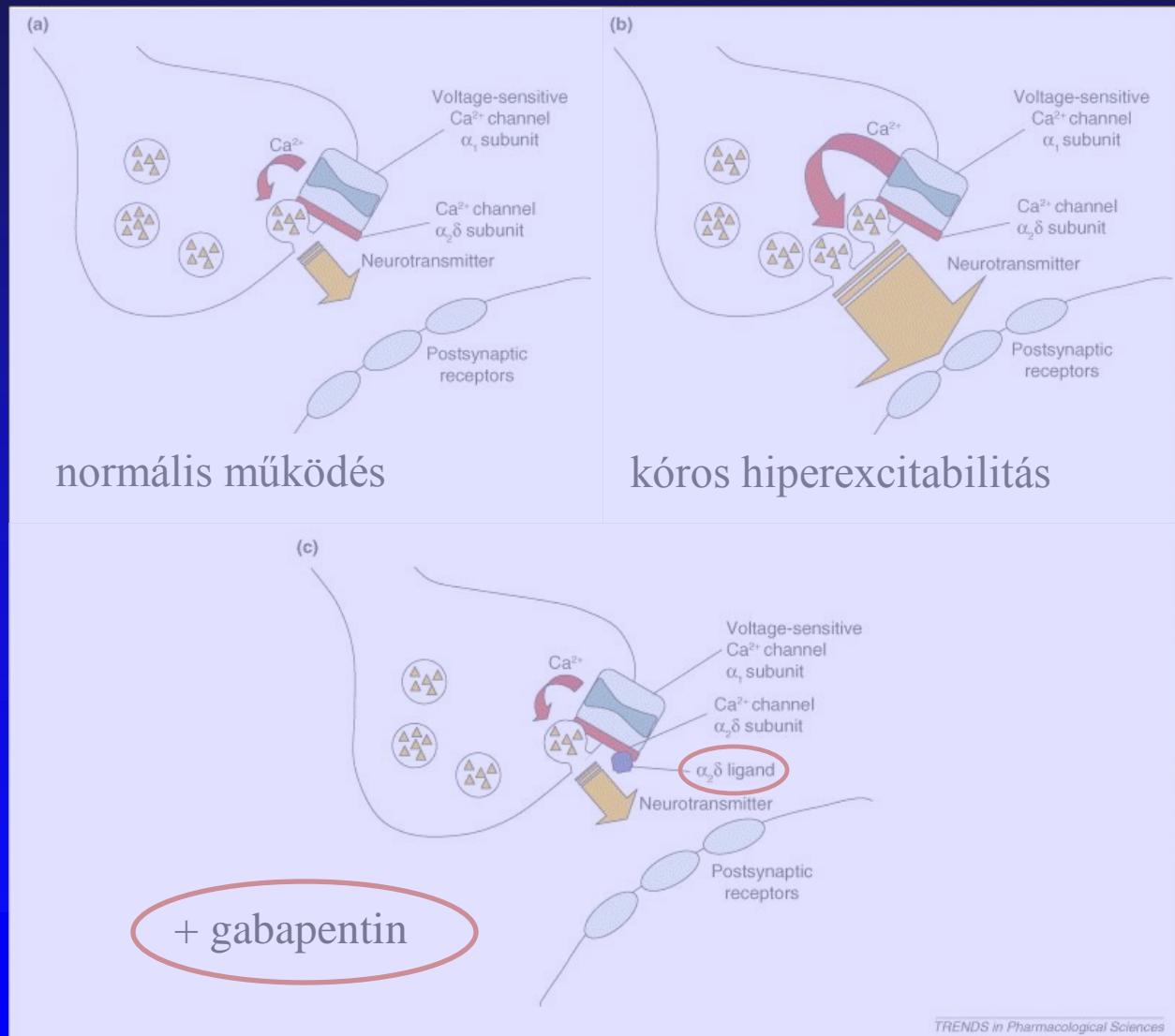
Neuropathiás károsodás (érzés- és/vagy reflexkiesés, vibrációérzet csökkenése), tünetek nincsenek	Pathogenetikai alapon nyugvó oki kezelés
Fájdalmas neuropathia, neuropathiás károsodás a hagyományos módszerekkel nem igazolható*	(Oki) és tüneti kezelés
Neuropathiás károsodás és fájdalmas neuropathia egyidejű fennállása	Oki és tüneti kezelés

Pathways Leading to Pain in Peripheral Neuropathy and Potential Sites of Interventions



Modified after Mendell & Sahenk, NEJM, 2003

Gabapentin hatása a neuropathiás hiperexcitabilitásra



A gabapentin hatékonysága diabeteses neuropathiában

Original Contributions

Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus

A Randomized Controlled Trial

Miroslav Backonja, MD; Ahmad Beydoun, MD; Keith R. Edwards, MD; Sherwyn L. Schwartz, MD; Vivian Fonseca, MD; Marykay Hes, BS; Linda LaMoreaux, MPH; Elizabeth Garofalo, MD; for the Gabapentin Diabetic Neuropathy Study Group

Context.—Pain is the most disturbing symptom of diabetic peripheral neuropathy. As many as 45% of patients with diabetes mellitus develop peripheral neuropathies.

Objective.—To evaluate the effect of gabapentin monotherapy on pain associated with diabetic peripheral neuropathy.

Design.—Randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trial conducted between July 1996 and March 1997.

Setting.—Outpatient clinics at 20 sites.

Patients.—The 165 patients enrolled had a 1- to 5-year history of pain attributed to diabetic neuropathy and a minimum 40-mm pain score on the Short-Form McGill Pain Questionnaire visual analogue scale.

Intervention.—Gabapentin (titrated from 900 to 3600 mg/d or maximum tolerated dosage) or placebo.

Main Outcome Measures.—The primary efficacy measure was daily pain severity measured on an 11-point Likert scale (0, no pain; 10, worst possible pain). Secondary measures included sleep interference scores, the Short-Form McGill Pain Questionnaire scores, Patient Global Impression of Change and Clinical Global Impression of Change, the Short Form-36 Quality of Life Questionnaire scores, and the Profile of Mood States results.

Results.—Eighty-four patients received gabapentin and 70 (83%) completed the study; 81 received placebo and 65 (80%) completed the study. By intent-to-treat analysis, gabapentin-treated patients' mean daily pain score at the study end point (baseline, 6.4; end point, 3.9; n = 82) was significantly lower ($P < .001$) compared with the placebo-treated patients' end-point score (baseline, 6.5; end point, 5.1; n = 80). All secondary outcome measures of pain were significantly better in the gabapentin group than in the placebo group. Additional statistically significant differences favoring gabapentin treatment were observed in measures of quality of life (Short Form-36 Quality of Life Questionnaire and Profile of Mood States). Adverse events experienced significantly more frequently in the gabapentin group were dizziness (20 [24%] in the gabapentin group vs 4 [4.9%] in the control group; $P < .001$) and somnolence (19 [23%] in the gabapentin group vs 5 [6%] in the control group; $P = .003$). Confusion was also more frequent in the gabapentin group (7 [8%] vs 1 [1.2%]; $P = .06$).

Conclusion.—Gabapentin monotherapy appears to be efficacious for the treatment of pain and sleep interference associated with diabetic peripheral neuropathy and exhibits positive effects on mood and quality of life.

JAMA 1998;280:1831-1836

DIABETES MELLITUS is the most common cause of neuropathy in the Western world.¹ In a cohort of 4400 patients with diabetes studied for 20 to 25 years, 45% developed neuropathy during the course of their disease.² Improved methods to determine the incidence, prevalence, and course of diabetic peripheral neuropathy have been precisely described and applied in large longitudinal studies.³⁻¹⁰ Pain due to diabetic neuropathy affects the feet and ankles

most often and, to a lesser extent, lower extremities above the knees and upper extremities.¹¹ The pain may be severe and often has an unusual "dysesthetic"

From the Department of Neurology, University of Wisconsin, Madison (Dr Backonja); the Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of Wisconsin, Madison (Dr Fonseca); and Parke-Davis Pharmaceutical Research, Division of Warner-Lambert Co (Miss Hes and LaMoreaux and Dr Garofalo), Ann Arbor, Neurological Consultants, PC, Birmingham, MI (Dr Edwards), the University of Glandular Disease Clinic, San Antonio, Tex (Dr Schwartz); and the Diabetes Program, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock (Dr Fonseca).

A full list of additional members of the Gabapentin Diabetic Neuropathy Study Group appears at the end of this article.

Miss Hes and LaMoreaux and Dr Garofalo are employees of Parke-Davis Pharmaceutical Research, Division of Warner-Lambert Co, and have stock and stock options to purchase further stock in the company. Drugs and compensation for study expenses were supplied by Parke-Davis, the study sponsor.

Correspondence: Miroslav Backonja, MD, Department of Neurology, University of Wisconsin, 600 Highfill Ave, Madison, WI 53792 (e-mail: backonja@neurology.wisc.edu).

Reprints: Marykay Hes, 2800 Plymouth Rd, Ann Arbor, MI 48105.

Backonja et al. (1998) JAMA

• cél: a gabapentin monoterápia hatékonyságának vizsgálata fájdalmas diabeteses neuropathiában

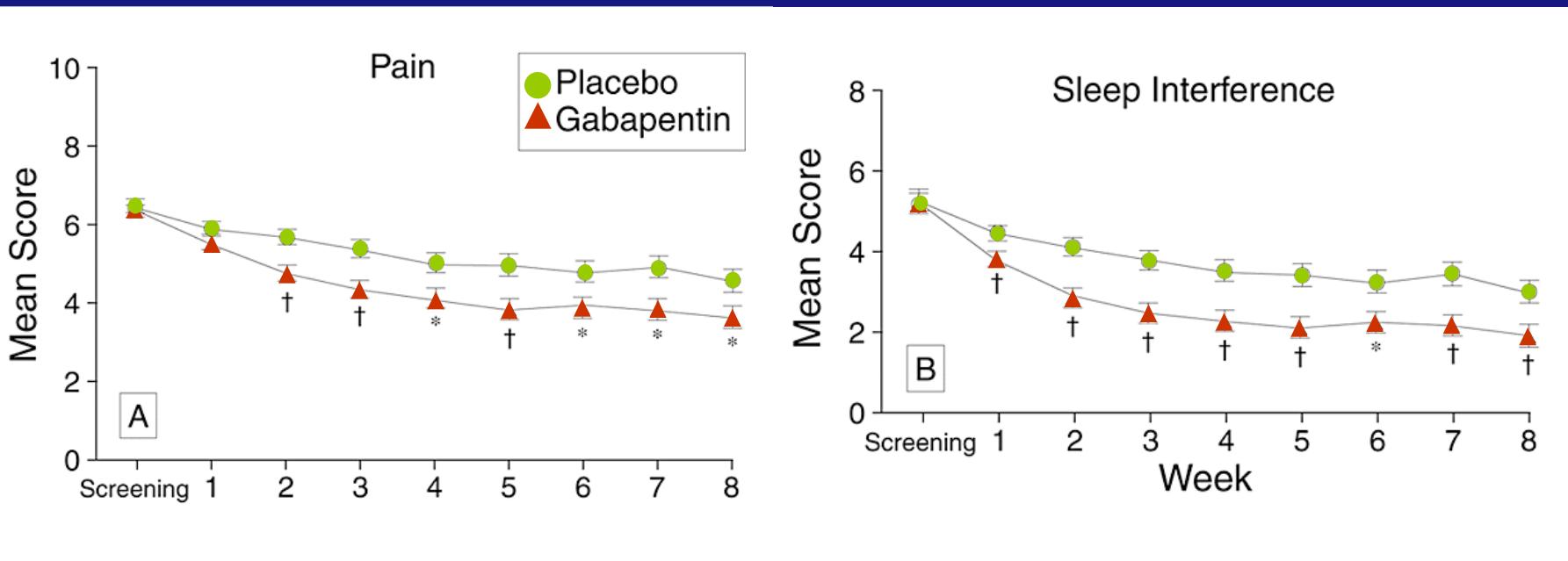
• multicentrikus, randomizált, kettősvak, placebo kontrolllos vizsgálat

• 165 diabeteses beteg, 20 vizsgálóhely, 8 héten keresztül

• 1-5 éve fennálló neuropathias fájdalom

• gabapentin
kezdő dózis: 900 mg/nap
céldózis: 3600 mg/nap
(ez a betegek 67%-nál elérhető volt!)

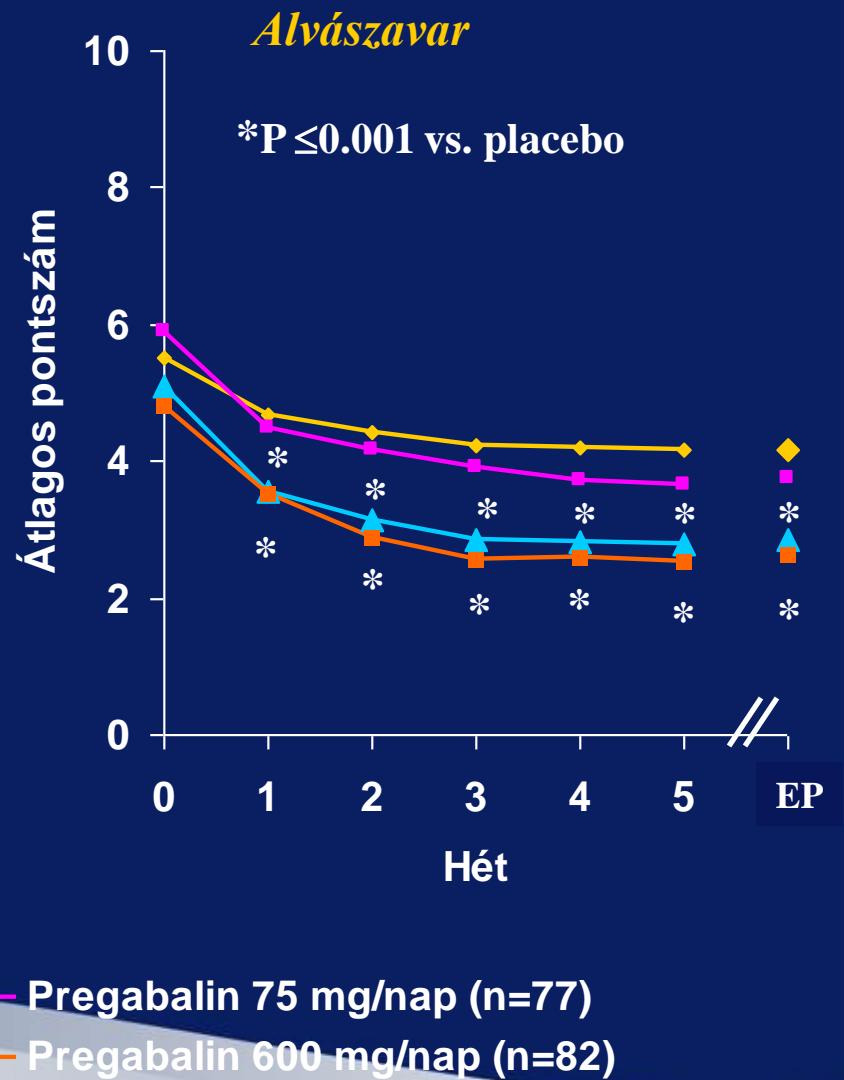
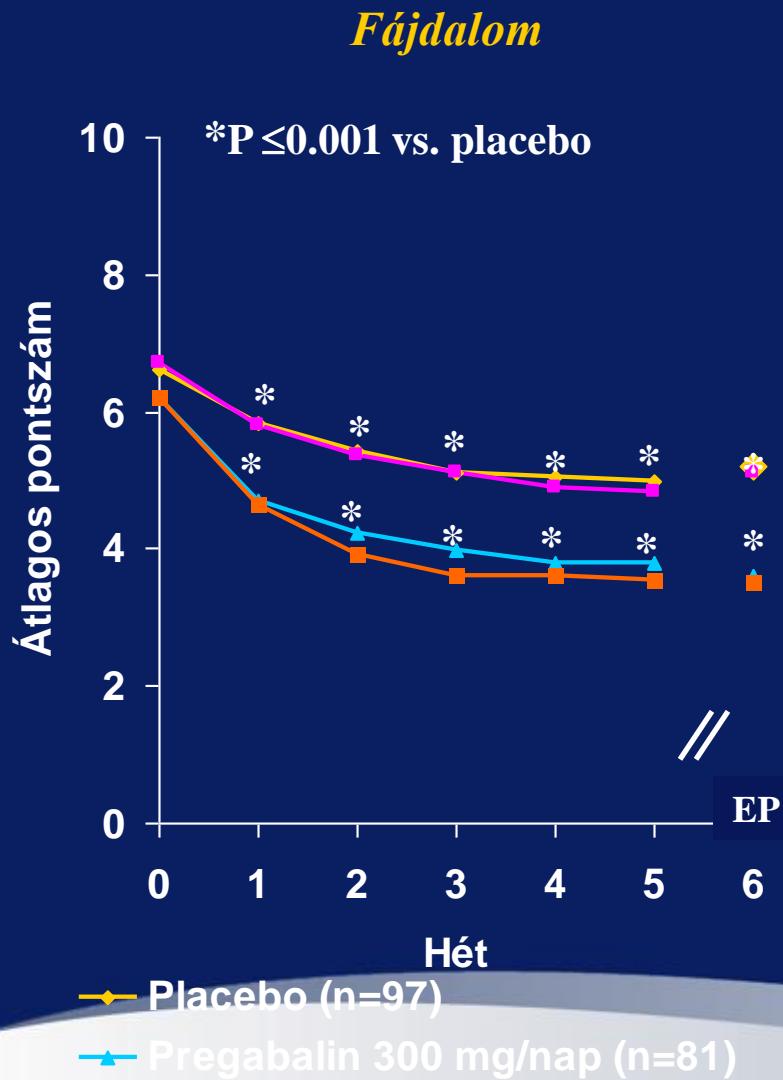
A gabapentin csökkenti a neuropathiás fájdalmat és a fájdalom okozta alvászavart



Likert-féle skála (0-10)

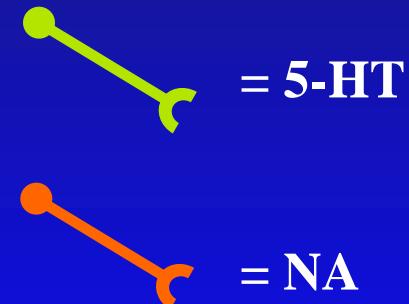
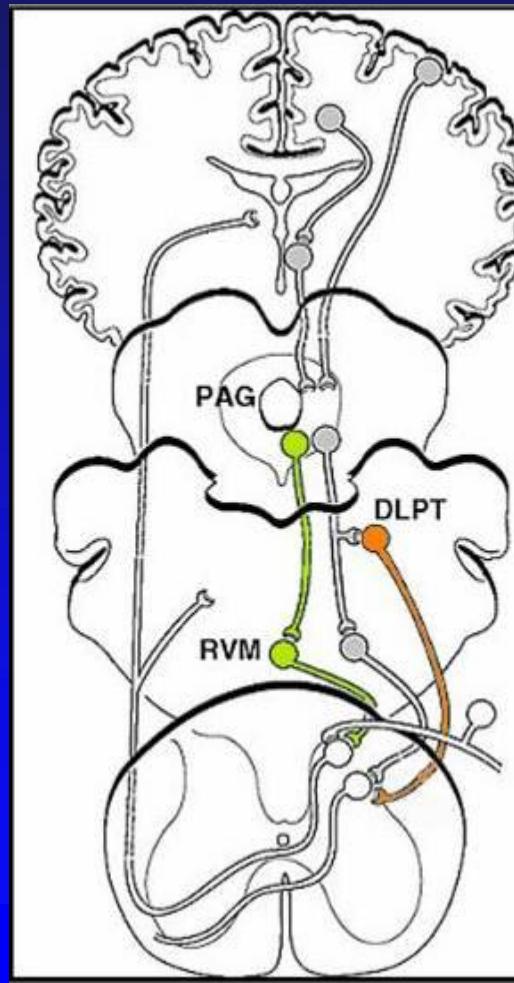
* p < 0.05 †p < 0.01

A neuropathiás fájdalom és az alvászavar javulása pregabalin hatására



A szerotonin és noradrenalin fontos szerepet játszik a fájdalomban

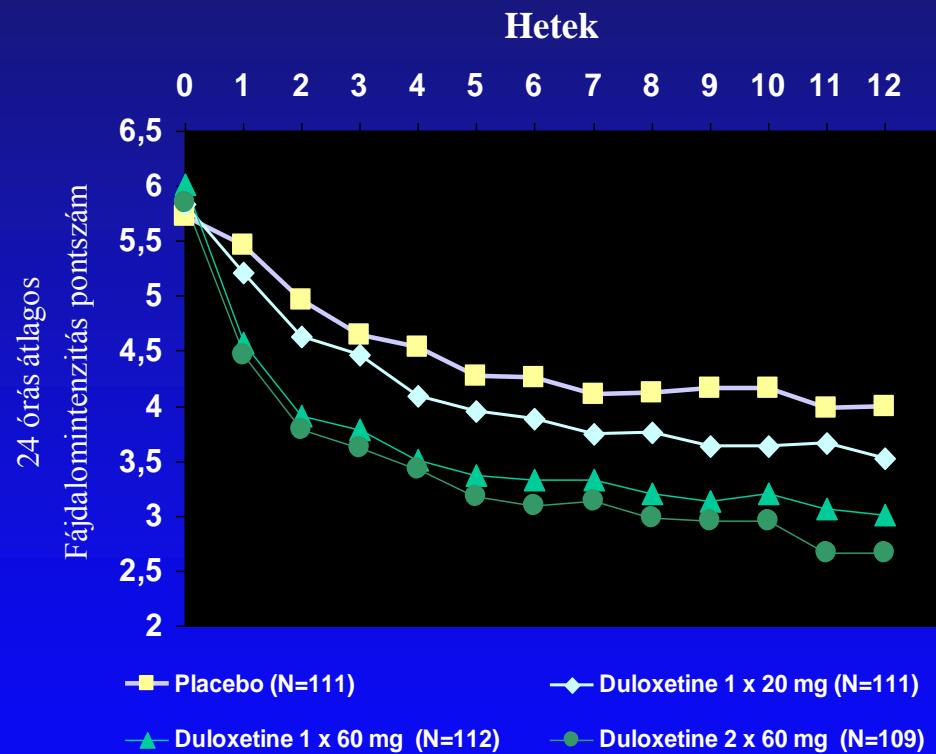
- ◆ A neuropathiás fájdalom a felszálló fájdalomingereket közvetítő pályák fokozott excitációjával és csökkent gátlásával jár.
- ◆ A leszálló pályák modulálják a felszálló ingereket
- ◆ A NA és 5-HT a leszálló inhibitoros fájdalompályák kulcsfontosságú neurotransmitterei
- ◆ A rendelkezésre álló NA és 5-HT mennyiségének növekedése elősegíti a fájdalom centrális gátlását



Az ábra átvéve: Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*, 4th ed. Churchill Livingstone: London, UK; 1999, p. 310.

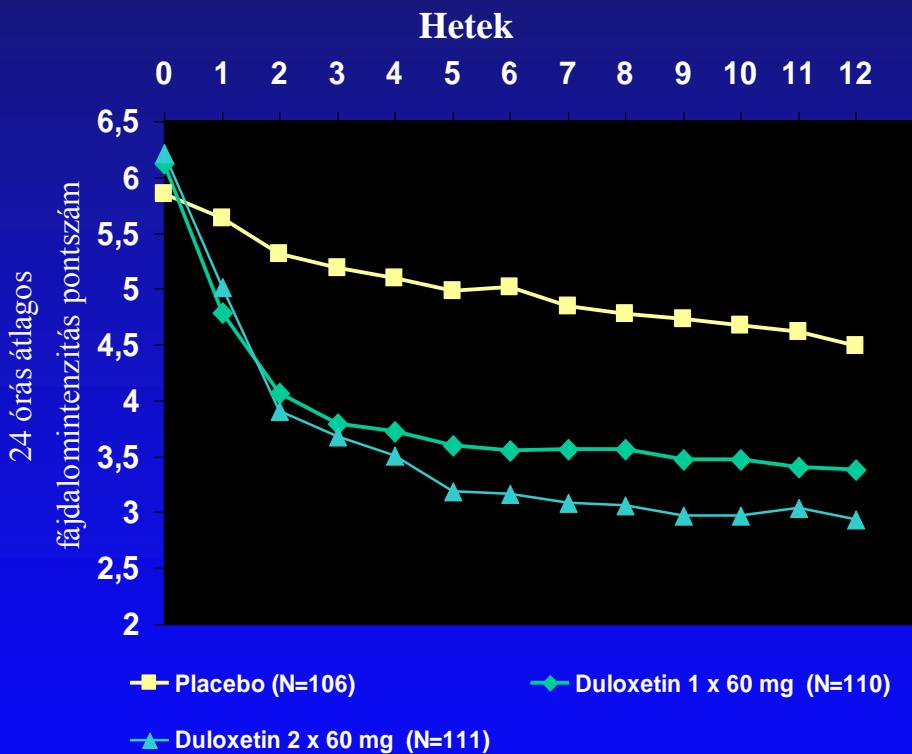
Duloxetin hatása fájdalmas neuropathiában

Akut dózis-vizsgálat



p≤0,01 vs. placebo, minden kontrollvizsgálat összehasonlításakor a 1 x 60 mg és 2 x 60 mg duloxetin esetén

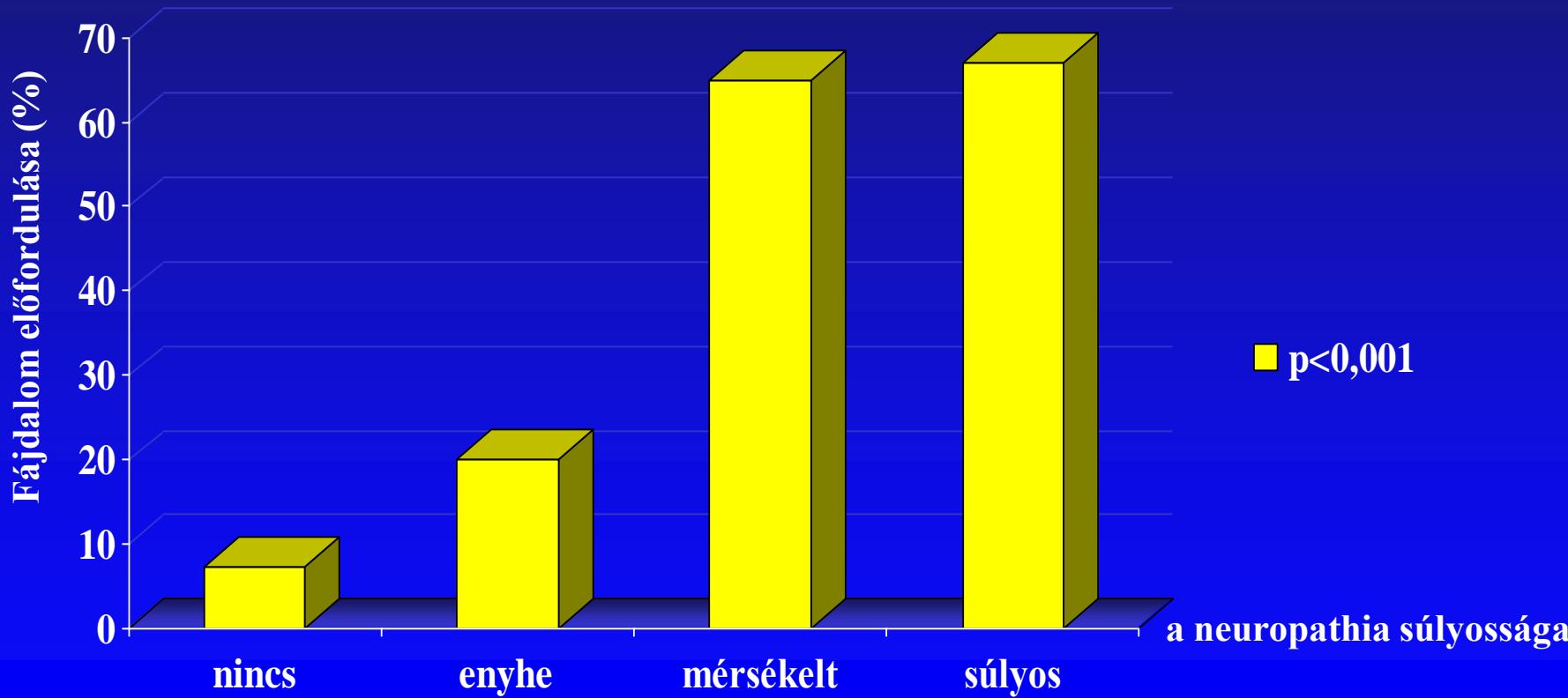
Akut megerősítő vizsgálat



p≤0,001 vs. placebo, minden kontrollvizsgálat összehasonlításakor minden duloxetin adag esetén

Davies et al. Diabetes Care 2006; 29:1518-1522

A neuropathiás károsodás súlyossága és neuropathiás fájdalom összefügése



Toronto Clinical Scoring System



Neuropathia diabetica patogenetikai alapon nyugvó oki és tüneti kezelése

Neuropathiás károsodás (érzés- és/vagy reflexkiesés, vibrációérzet csökkenése), tünetek nincsenek	Pathogenetikai alapon nyugvó oki kezelés
Fájdalmas neuropathia, neuropathiás károsodás a hagyományos módszerekkel nem igazolható*	(Oki) és tüneti kezelés
Neuropathiás károsodás és fájdalmas neuropathia egyidejű fennállása	Oki és tüneti kezelés

Kempler P, Jermendy Gy. Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica kezelésében. Diabetologia Hungarica 2009; 17: 15-27.



**„Az orvoslás művészete abban áll,
hogy nemcsak a természet gyógyítja
meg a betegeket.”**



Voltaire



