ОЦЕНКА НА БОЛКАТА ПРИ ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА НА БОЛКАТА ПРИ ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

К. Атанасова-Иванова[1,2], Д. Богданова[1,2], Ив. Миланов[1,2]

[1] МБАЛНП „Св. Наум"
[2] Медицински университет – София

Болката е неприятно емоционално състояние, основна причина за влошеното качеството на живот на пациентите с диабетна полиневропатия. Диагностиката и е комплексна и трудна задача тъй като представлява субективно усещане на пациента и може да се повлияе от различни фактори. Разработени са специфични скали, които в комбинация с неврофизиологични методи да подпомогнат определяне вида на болката и последващото и медикаментозно повлияване. Скалата стандартизирана оценка на болката- невропатна болка не само разграничава вида болка, но и прави опит да определи характерен фенотип на засягане. По този начин ще бъде възможно да се диференцират отделни подгрупи пациенти, в търсене на специфично терапевтично лечение. Клиничната симптоматика и промените в неврологичния статус при болните с диабетна полиневропатия могат да варират, в зависимост от типа нервни влакна, които са засегнати. Използването на неврофизиологични методи за обективизиране на увредата на малки нервни влакна, които се засегнати при болезнените форми на полиневропатия, в България е лимитирано. Sudoscan представлява неинвазивен и бърз метод, за оценка функцията на С-влакната, който показва обещаващи данни в диагностиката на болезнена диабетна полиневропатия. Изследването е потенциален скринингов метод още в ранните етапи на болестта. Комбинираното му използване с широко употребяваната електроневрография ще направи възможна цялостна оценка на засегнатите влакна при пациентите. В заключение диагно-

ABSTRACT

PAIN ASSESSMENT IN DIABETIC POLYNEUROPATHY

K. Atanasova- Ivanova[1,2], D. Bogdanova[1,2], I. Milanov[1,2]

[1] University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum"
[2] Medical University, Sofia

Pain is an unpleasant emotional state, a major cause of the impaired quality of life of patients with diabetic polyneuropathy. Its diagnosis is a complex and difficult task because it is a subjective feeling of the patient and can be influenced by various factors. Specific scales have been developed which, in combination with neurophysiological methods, help to determine the type of pain and the subsequent medical treatment. The Standardized Evaluation of pain Neuropathic Pain scale not only differentiates the type of pain but also attempts to define a characteristic phenotype of involvement. In this way, it will be possible to differentiate individual subgroups of patients, in search of a specific therapeutic treatment. Clinical symptoms and changes in neurological status in patients with diabetic polyneuropathy may vary, depending on the type of nerve fibers that are affected. The use of neurophysiological methods to objectify damage to small nerve fibers, which are affected in painful forms of polyneuropathy, is limited in Bulgaria. Sudoscan is a non-invasive and rapid method to assess C-fiber function that shows promising data in the diagnosis of painful diabetic polyneuropathy. The test is a potential screening method already in the early stages of the disease. Its combined use with the widely used electroneurography will make possible a comprehensive assessment of the affected fibers in patients. In conclusion, the diagnosis of pain in diabetic polyneuropathy is a complex task, requiring a thorough medical history, clinical examination, as well as the combined use of specific diagnostic pain scales and neurophysiological studies.

стиката на болката при диабетна полиневропатия е комплексна задача, изискваща задълбочена анамнеза, клиничен преглед, както и комбинирано използване на специфични диагностични скали за болка и неврофизиологични изследвания.

Ключови думи: болка, диабетна полиневропатия, оценка

Key words: diabetic polyneuropathy, evaluation, pain

Захарният диабет е социално значимо заболяване с непрекъснато нарастваща честота и засягане на пациенти във всички възрастови групи. От данните за 2024 г. в България честотата на разпространение е 16,55%, като се очаква през годините значително да нарасне (1). Честотата на дисталната симетрична сензо-моторна полиневропатия в световен мащаб варира, но се предполага, че е изявена при около 20% от хората с диабет тип 1 след 20-годишна давност на заболяването и при до 50% от хората с диабет тип 2 след 10-годишно развитие на заболяването (26). Болезнената дистална полиневропатия поразява около 13-26% от пациентите (39). По- често тази форма на полиневропатия засяга пациентите със захарен диабет тип 2 (37). Болката е основна причина за влошеното качество на живот на пациентите.

В патогенезата на невропатната болка участват периферни и централни механизми. При увреждане на периферен нерв настъпва локално възпаление и се отделят голямо количество медиатори на възпалението (9). В резултат на това намалява прагът на възбуда на ноцицепторите и те се активират при по-нисък интензитет на стимулите. Възниква патологично повишена активност в сензитизираните ноцицептори. Генерират се ектопични импулси в увредената част на аксона, в резултат на настъпилата периферна сензитизация и променена активност на йонни канали – увеличава се активността на натриевите (вероятно Nav 1.3 и Nav 1.8 тип) (36) и калциевите канали, а намалява тази на калиевите канали. През 2018 г. Blesneac и сътр. установяват, че варианти на Nav 1.7 каналите са свързани с възникване на болезнена диабетна невропатия (7). Сред централните механизми, отговорни за възникване на невропатна болка, е централната сензитизация, която представлява повишена възбудимост на заднороговите WDR (с широк динамичен диапазон) неврони. Дължи се на повишена аферентация по С-влакната. Активират се калциевите канали, повишава се инфлукса на калциеви йони в заднороговите клетки, активират се NMDA рецепторите, което води до освобождаване на голямо количество възбудни аминокиселини (2). Увреждането на периферните нерви довежда до активиране на микроглията и астроцитите. По-специално, активирането на пуринергичните P2R рецептори, CX3 CR1 и Toll-подобни рецептори на микроглията води до освобождаване на мозъчен невротрофичен фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), който повишава възбудимостта и усилва възприятието за болка, в отговор на вредни и безвредни нокси (хипералгезия и алодиния). Освен това, активираната микроглия освобождава множество цитокини, като тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF a), интерлевкин-1 бета и интерлевкин 6 (IL-1β, IL-6), които допринасят за процеса на централна сензитизация (6). Друг централен механизъм за възникване на невропатната болка е загуба на десцендиращ инхибиторен контрол от потискащите ГАМК интерневрони (33).

Диагностиката на болката е трудна задача тъй като представлява субективно усещане на пациента и може да се повлияе от различни фактори. Допълнително съображение е, че пациентите имат

различен праг на болка и дразнения с определен интензитет биха довели до различни реакции при отделните индивиди. Разработени са специфични скали за оценка на болката, които показват голям процент на чувствителност и надеждност за разграничаване на невропатна от ноцицептивната болка (8):

- Визуална аналогова скала – представлява 10 см. линия, по която пациентът отбелязва липса или наличие на болка.
- Оценката на Лийдс на невропатните симптоми и признаци (LANSS) – включва 5 въпроса относно специфични симптоми, насочващи към сензорна дисфункция, както и 2 елемента от клиничния статус за оценка на налична алодиния и променен праг на болка.
- Въпросникът за невропатна болка (NPQ) съдържа 12 елемента, 10 от които свързани с качеството на болката и 2 за промяна в чувствителността.
- Въпросникът невропатна болка в 4 въпроса (DN4) се състои от 7 елемента, свързани със специфични симптоми и 3, свързани с клиничен преглед.
- Въпросникът за оценка на болката (PainDetect) се състои от 7 въпроса, насочващи към сетивни нарушения, както и от 2 въпроса за локализация и характеристика на болката.
- Съкратената форма на въпросника за болка на McGill се състои от 15 описващи въпроса (11 със сетивна характеристика и 4 с афективна компонента).
- Въпросникът инвентаризация на симптомите на невропатна болка (NPSI) – съдържа 12 въпроса, 10 от които характеризират вида на болката, а 2 въпроса са с времева характеристика.
- Скалата стандартизирана оценка на болката – невропатна болка (StEP neuropatic pain) – включва 6 въпроса и 10 елемента, свързани с клиничен преглед „до леглото на болния", без да са необходими скъпа апаратура или продължително време (28). Използвайки скалата, авторите успяват да отдиференцират различни подгрупи пациенти с характерна клинична изява. Клъстъри от C1 до C6 показват признаци на невропатна болка, клъстър C7 и C8 – на ноцицептивна болка. Единствено подтипът болка, представен в клъстър C1, може да се счита за специфичен за пациентите с диабетна полиневропатия. Чрез определяне различни подгрупи пациенти би било възможно търсене на подходящ вид медикаментозно лечение.
- Скала за оценка на увреждане – кратък опис на болката – диабетна периферна невропатия (Brief Pain Inventory – Diabetic Peripheral Neuropathy) съдържа 4 въпроса за тежестта на болката (най-силна болка, най-слаба болка, средно ниво на болка и болка в момента на изследване), както и 7 въпроса, които дават информация как болката повлиява определени аспекти (обща активност, настроение, способност за ходене, работа, връзки с останалите хора, сън, наслада от живота). За да разграничат болката, в резултат на диабетната полиневропатия и тази, в резултат на друго коморбидно състояние, авторите добавят пояснението „дължаща се на вашия диабет" към всеки въпрос.
- Скала за оценка на увреждане индекс на инвалидност поради болка (Pain Disability Index) оценява степента, до която някои аспекти от живота на пациента са нарушени в следствие на хронична болка. Оценяват се 7 категории – семейни задължения, развлечения, социална активност, професия, сексуално поведение, лична грижа и животоподдържащи дейности.
- Скали за депресия и тревожност. Болката е неприятно емоционално преживяване, което често води до развитие на депресия и тревожност. При пациентите със захарен диабет би било удачно да бъдат прилагани скали именно за оценка на настроението и психичния статус. Едни от най-често използваните скали са: профил на състоянието на настроението (The Profile of Mood States), инвентаризация на депресията на Beck (The Beck Depression Inventory), скала на депресия на Zung (The Zung

depression scale), както и скала за депресия и тревожност в болницата (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Правени са анализи от различни авторски екипи, които установяват, че честотата на проява на депресия може да бъде до три пъти по-висока при пациенти със захарен диабет тип 1 и до два пъти по-висока при пациенти със захарен диабет тип 2, сравнени с общата популация (4, 27). От друга страна в своя мета-анализ Briana Mezuk и сътр. установяват, че налична депресия повишава с до 60% възможността за развитие на захарен диабет тип 2 (23). Депресията от своя страна може да бъде предпоставка за развитие на когнитивен упадък при пациенти със захарен диабет. Wayne Katon и сътр. твърдят, че при пациенти с коморбидност депресия и захарен диабет се очаква да се развие когнитивен упадък в период от 3 до 5 години (19).

- Скала за оценка качеството на живот. Създаден е специфичен въпросник, Norfolk качество на живот – диабетна невропатия (Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy (QOL-DN)), който да отрази връзката между диабетната полиневропатия и влошеното качество на живот. Въпросникът съдържа 47 въпроса и показва висока чувствителност във всички включени области, но засягането на ежедневните дейности е сигнификантно.

Клиничната картина може да е различна, в зависимост от формата на диабетна полиневропатия. Симптомите могат да бъдат от страна на сензорната, моторната и автономната нервна система. Те са позитивни и негативни. Болката може да бъде описана от пациентите с разнообразна характеристика, често в съчетание с чувство на изтръпване, мравучкане, боцкане като с иглички. Промените в неврологичния статус могат да варират, в зависимост от типа нервни влакна, които са засегнати. При увреда на големите влакна се изследват променени в проприоцепцията, сухожилните рефлекси и вибрационния усет. При засягане на малките влакна се търсят смущения в усета за температура и болка, както и автономни прояви.

В диагностиката на диабетната полиневропатия се използват разнообразни неврофизиологични тестове:

- Количествено сетивно тестуване (Quantitative Sensory Testing) – метод, чрез който се анализира възприятието в отговор на външни стимули, с контролирана интензивност (12). Изследват се усетите за допир, болка, вибрация и температура, като по този начин се установява евентуална увреда на Aβ, Aδ и C-влакната. През 2017 г. Baron и сътр. използват метода, за да се опитат да фенотипизират болката. Те разграничават три клъстера, базирани на сензорния профил: а) клъстер 1 – сензорна загуба, поради загуба на функция на големи и малки влакна, комбинирани с парадоксални топлинни усещания, б) клъстер 2 – топлинна хипералгезия, със запазена сетивна функция и налична топлинна и студова хипералгезия, както и умерена динамична механична алодиния, в) клъстер 3 – механична хипералгезия, със загуба на функциите на малките влакна, хипералгезия и динамична механична алодиния (5). Установеният от други авторски колективи сетивен фенотип „раздразнителен ноцицептор" изглежда, че припокрива гореописания клъстер 2 (34). При тази подгрупа, която се проявява рядко, функцията на малките влакна е запазена, в съчетание с хипералгезия и алодиния. От своя страна механичната алодиния се наблюдава само при пациенти с болезнена диабетна полиневропатия.
- Микроневрография – техника, при която подкожно се поставя волфрамов микроелектрод в ствола на периферен нерв, често на nervus medianus, чрез която се извършва интраневрална микростимулация (17). Фактът, че електродът се поставя в ствола на нерва, позволява изследване на всички видове нервни влакна. Недостатъци на метода са продължителността на изследването, както и необходимостта от обучен персонал, което ограничава използването му.
- Конфокална микроскопия на роговица –

бързо и неинвазивно изследване, с което се изобразяват корнеалните нервни влакна. В независими проучвания се доказва, че методът е чувствителен при ранна увреда на малките нервни влакна и е свързан с тежестта на диабетната полиневропатия (25, 40). При пациенти с болезнена невропатия, в резултат на захарен диабет тип 1, се наблюдава значително намаляване на плътността и дължината на нервни влакна на роговицата в сравнение с тези без болка. Този факт подкрепя използването на метода за оценка на невропатия на малките влакна, както и разграничаване на болезнена форма от неболезнена такава.

- Евокирани потенциали – използвани в диагностиката на полиневропатна болка са лазерно-предизвикани потенциали и топлинно предизвикани. В проведено проучване лазерно-евокираните потенциали показват 78% сензитивност и 81% специфичност в диагностиката на диабетна невропатия, засягаща малките влакна (13). Marshall и сътр. отбелязват, че при пациенти с болезнена невропатия амплитудата на лазер предизвиканите потенциали корелира с интраепидермалната плътност на нервни влакна (22). Chi-Chao Chao и сътр. провеждат проучване за оценка ефективността на топлинно предизвикани потенциали в диагностиката на невропатна болка при пациенти с полиневропатия на малките влакна при захарен диабет тип 2. Абнормни топлинно предизвикани потенциали установяват при 81,3% от пациентите. Променената амплитуда на топлинно предизвиканите потенциали корелира с интраепидермалната плътност на нервни влакна, от извършена кожна биопсия, както и с възприемането на болка при контакт с топлинни стимули (11).

- Кожна биопсия – метод, чрез който се оценява интраепидермалната плътност на нервни влакна с малък диаметър. Изследването се извършва като най-често се взимат парчета с големина около 3 мм от кожата на тялото. В повечето случаи изследваният участък се намира на 10 см над латералния малеол. В проведени отделни проучвания се доказва, че кожната биопсия е надежден маркер за ранно установяване на полиневропатия, тъй като загуба на интраепидермални нервни влакна се наблюдава и при пациенти, при които останалите клинични и електрофизиологични изследвания са нормални (21, 35). При пациентите с полиневропатия и налична невропатна болка се очаква намаление на интрадермалната нервна плътност в сравнение с безсимптомните пациенти. При проведено проучване, оценяващо ролята на малките нервни влакна в патогенезата на болката, е установено, че пациентите с болка имат по-ниска нервна плътност в сравнение с асимптомните. Не е открита корелация с интензивността на болката при пациентите със симптоматика (32). Karlsson и сътр. предлагат оценка на нов потенциален кожен маркер при болезнена диабетна полиневропатия. Авторите установяват повишена плътност на дермални пептидергични влакна, съдържащи субстанция Р и калцитонин – ген свързан пептид, при пациентите с налична болка (18).

- Електроневрография – изследването установява увреда само на дебелите миелинизирани влакна на нервите, които се увреждат в напредналите етапи на болестта. Симпатиковият кожен отговор се използва за изследване на тънките немиелинизирани С судомоторни влакна. Електростимулация на периферен нерв предизвиква адренергичен стимул, който довежда до изпотяване и промяна в кожния електрически потенциал. При пациенти със захарен диабет, при които има увреда на малките влакна, тестът показва намаление на амплитудата (3). Изследването може да покаже сигнификантно отклонение още в ранните етапи на увреда, когато останалите тестове са нормални (20).

- Невроизобразяване – в пилотно проучване, включващо малък брой пациенти, чрез използване на магнитно - резонансна томография (МРТ) се установява, че при пациенти с диабетна полиневропатия се измерва намален обем на гръбначния мозък в шиен отдел в сравнение с тези без налична полине-

вропатия (14). Освен намален обем на гръбначен мозък, при пациенти със захарен диабет и микроваскуларни усложнения се наблюдава и намален общ мозъчен обем, засягащ главно първичната соматосензорна кора, супрамаргиналния гирус и цингуларна кора, корелиращ с тежестта на невропатията (31). В проведен мета-анализ, включващ 613 пациента със захарен диабет тип 1 и 1364 пациента със захарен диабет тип 2, авторите установяват закономерност в засягането на мозъчните структури. При пациентите със захарен диабет тип 1 се забелязва атрофия на таламуса, което би могло да е предпоставка за развитие на когнитивен дефицит. При пациентите със захарен диабет тип 2 се наблюдава намален общ мозъчен обем и регионална атрофия на хипокамп, базални ганглии, орбитофронтални и окципитални лобове. Хипокампалната атрофия изглежда възможна етиологична причина за коморбидност захарен диабет тип 2 с деменция и депресия (24). С помощта на МРТ профузно изобразяване, в проучване с малък брой пациенти, участниците с болезнена диабетна полиневропатия показват по-висока васкуларизация на таламуса в сравнение с тези без или с безболезнена полиневропатия (30). Пациентите с болезнена полиневропатия показват засилена активност на лимбичните и стриарни структури, корелираща с продължителността на болката (31).

- Устройства за диагностика на място – в последните години са разработени устройства, с помощта на които се цели ранна, неинвазивна диагностика на асимптомна диабетна полиневропатия. В своя труд D. Selvarajah и сътр. правят задълбочено сравнение и изтъква ползите от тяхната бъдеща употребата в клиничната практика (29). NeuroQuick, NeuroPad и Sudoscan са бързи, неинвазивни методи за установяване на увреда на малките влакна, като първото устройство изследва функцията на Aδ и C-влакната, а останалите две – само C-влакната. NeuroQuick е преносимо устройство, с което може до леглото на болния да се определи усета за топлинно възприятие. NeuroPad и Sudoscan са устройства, с които се определя судомоторната функция в областта на стъпалата, а последното и в дланите. Sudoscan е FDA одобрено устройство, при което чрез обратна йонофореза се измерва проводимостта между хлоридните йони в потните жлези и електродите на апарата (9, 10). Измерва се електрохимичната проводимост на кожата в единицата микросименс (microSiemens). За нормална проводимост в ходилата се приемат стойности над 67 микросименса. Пациентите с болезнена диабетна полиневропатия показват значително снижение на електрохимичната проводимост в краката, в сравнение с безболезнените форми (10). Чрез регистриране на асиметрия може да се предположи възможна бъдеща полиневропатна увреда (16). Изследването е бързо, безболезнено и обещаващо за използването му като скринингов метод при пациенти със захарен диабет (15). Методът показва висока специфичност и чувствителност за диагностика на диабетна полиневропатия (10).

Диагностиката на болката при диабетна полиневропатия включва комбинация от използване на разнообразни скали и неврофизиологични методи. Разграничаване на различните видове болка не винаги е лесна задача, тъй като представлява субективно усещане на изпитвания, както и е възможно при един пациент да са налични няколко типа болка. Чрез скалата стандартизирана оценка на болката-невропатна болка (StEP neuropatic pain) може не само да се определи вида на болката, но и да се направи опит да се разграничат отделни фенотипни изяви при пациентите с болезнена диабетна невропатия. Това би помогнало да се диференцират отделните болни, подходящи за определен вид лечение. В себе си включва показателите, измервани чрез количествено сетивно тестуване, без да е необходимо продължително време и скъпа апаратура. В обективизиране на болката помагат различните неврофизиологични методи. Използването на изброените методи за диагностика на засягане на

малките влакна при диабетна полиневропатия в България е лимитирано. Sudoscan представлява обективен, неинвазивен и бърз метод, който може да се използва като скринингов метод, независимо от останалите тестове, в полза на диагностиката на увредата на малки влакна при болезнена диабетна полиневропатия. Комбинираното му използване с широко употребяваната електроневрография ще направи възможна комплексна оценка на засегнатите влакна при пациентите (38).

В заключение диагностиката на болката при пациенти с диабетна полиневропатия е комплексна и трудна задача. В България много от методиките за диагностициране на увреда на малките влакна не се използва рутинно. Комбинираното приложение на специфични скали и неврофизиологични тестове цели разграничаване на отделните видове болка, характерното засягане при отделните пациенти и съответното повлияване на болката чрез различни видове медикаменти. Sudoscan изследването е неинвазивен, бърз и потенциален скринингов метод в диагностиката на болезнена диабетна полиневропатия.

Адрес за кореспонденция:
Д-р К. Атанасова-Иванова
МБАЛНП „Св. Наум”
ул. д-р Л. Русев №1, София 1113
02/9702202, k.atanasova@svnaum.com

Address for correspondence:
K. Atanasova- Ivanova
University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum”
1, Louben Roussev str., Sofia 1113
02/9702202, k.atanasova@svnaum.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова, Анна-Мария И., Трифонова, Бояна Ц., Даковска, Лилия Н., Топчиева, Нериман Е., Вуков, Мирчо Д. Разпространение на захарния диабет и предиабет в България през 2024 година. Списание Ендокринология, 2024, 2, 133-140. [Borisova, Anna-Maria I., Trifonova, Boyana Ts., Dakovska, Lilia N., Topchieva, Neriman E., Vukov, Mircho D. Razprostranenie na zaharnia diabet i prediabet v Bulgaria prez 2024 godina. Spisanie Endokrinologia, 2024, 2, 133-140.]
2. Миланов, И. Болка. Стено, Варна, 2020, второ преработено издание, 443. [Milanov, I. Bolka. Steno, Varna, 2020, vtoro preraboteno izdanie, 443.]
3. Миланов, И. Клинична електромиография. Стено, Варна, 2020, 106-107. [Milanov, I. Klinichna elektromiografia. Steno, Varna, 2020, 106-107.]
4. Ali, S., Stone, M.A., Peters, J.L., Davies, M.J., Khunti, K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med, 2006, 23, 1165-1173.
5. Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., Finnerup, N.B., Haanpää, M., Hansson, P., Hüllemann, P., Jensen, T.S., Freynhagen, R., Kennedy, J.D., Magerl, W., Mainka, T., Reimer, M., Rice, A.S.C., Segerdahl, M., Serra, J., Sindrup, S., Sommer, C., Tölle, T., Vollert, J., Treede, R.-D., German Neuropathic Pain Research Network (DFNS), and the EUROPAIN, and NEUROPAIN consortia. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. Pain,2017, 158, 261-272.
6. Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Cell, 2009, b, 139, 267-284.
7. Blesneac, I., Themistocleous, A.C., Fratter, C., Conrad, L.J., Ramirez, J.D., Cox, J.J., Tesfaye, S., Shillo, P.R., Rice, A.S.C., Tucker, S.J., Bennett, D.L.H. Rare NaV1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. Pain, 2018, 159, 469-480.
8. Bouhassira, D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. Rev Neurol (Paris), 2019, 175, 16-25.
9. Burgess, J., Frank, B., Marshall, A., Khalil, R.S., Ponirakis, G., Petropoulos, I.N., Cuthbertson, D.J., Malik, R.A., Alam, U. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. Diagnostics (Basel), 2021, 11, 165.
10. Casellini, C.M., Parson, H.K., Richardson, M.S., Nevoret, M.L., Vinik, A.I. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. Diabetes Technol. Ther., 2013, 15, 948-953.
11. Chao, C.-C., Tseng, M.-T., Lin, Y.-J., Yang, W.-S., Hsieh, S.-C., Lin, Y.-H., Chiu, M.-J., Chang, Y.-C., Hsieh, S.-T. Pathophysiology of neuropathic pain in type 2 diabetes: skin denervation and contact heat-evoked potentials. Diabetes Care, 2010, 33, 2654-2659.
12. Cruccu, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., Haanpaa, M., Jensen, T.S., Serra, J., Treede, R.-D. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur. J. Neurol., 2010, 17, 1010-1018.
13. Di Stefano, G., La Cesa, S., Leone, C., Pepe, A., Galosi, E., Fiorelli, M., Valeriani, M., Lacerenza, M., Pergolini, M., Biasiotta, A., Cruccu, G., Truini, A. Diagnostic accuracy of laser-evoked po-

tentials in diabetic neuropathy. Pain, 2017, 158, 1100-1107.
14. Eaton, S.E., Harris, N.D., Rajbhandari, S.M., Greenwood, P., Wilkinson, I.D., Ward, J.D., Griffiths, P.D., Tesfaye, S. Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. Lancet, 2001, 358, 35-36.
15. García-Ulloa, A.C., Almeda-Valdes, P., Cuatecontzi-Xochitiotzi, T.E., Ramírez-García, J.A., Díaz-Pineda, M., Garnica-Carrillo, F., González-Duarte, A., Narayan, K.M.V., Aguilar-Salinas, C.A., Hernández-Jiménez, S., CAIPaDi Study Group. Detection of sudomotor alterations evaluated by Sudoscan in patients with recently diagnosed type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res. Care, 2022, 10, e003005.
16. Gatev, T., Gateva, A., Assyov, Y., Nacheva, S., Petrova, J., Poromanski, I., Kamenov, Z. The role of Sudoscan feet asymmetry in the diabetic foot. Primary Care Diabetes, 2020, 14, 47-52.
17. Hasegawa, O. [Application of microneurography to the evaluation of diabetic neuropathy]. Brain Nerve, 2009, 61, 255-262.
18. Karlsson, P., Provitera, V., Caporaso, G., Stancanelli, A., Saltalamacchia, A.M., Borreca, I., Manganelli, F., Santoro, L., Jensen, T.S., Nolano, M. Increased peptidergic fibers as a potential cutaneous marker of pain in diabetic small fiber neuropathy. Pain, 2021, 162, 778-786.
19. Katon, W., Lyles, C.R., Parker, M.M., Karter, A.J., Huang, E.S., Whitmer, R.A. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. Arch. Gen. Psychiatry, 2012, 69, 410-417.
20. Liu, H., Tan, S., Ma, Z., Gao, Q., Yang, W. Sympathetic skin response for early detection of type 2 diabetic peripheral neuropathy and nephropathy. J. Diabetes Investig., 2023, 15, 106-112.
21. Løseth, S., Stålberg, E., Jorde, R., Mellgren, S.I. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. J. Neurol., 2008, 255, 1197-1202.
22. Marshall, Anne, Alam, U., Themistocleous, A., Calcutt, N., Marshall, Andrew. Novel and Emerging Electrophysiological Biomarkers of Diabetic Neuropathy and Painful Diabetic Neuropathy. Clin. Ther., 2021, 43, 1441-1456.
23. Mezuk, B., Eaton, W.W., Albrecht, S., Golden, S.H. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Diabetes Care, 2008, 31, 2383-2390.
24. Moulton, C.D., Costafreda, S.G., Horton, P., Ismail, K., Fu, C.H.Y. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. Brain Imaging Behav., 2015, 9, 651-662.
25. Petropoulos, I.N., Alam, U., Fadavi, H., Asghar, O., Green, P., Ponirakis, G., Marshall, A., Boulton, A.J.M., Tavakoli, M., Malik, R.A. Corneal nerve loss detected with corneal confocal microscopy is symmetrical and related to the severity of diabetic polyneuropathy. Diabetes Care, 2013, 36, 3646-3651.
26. Pop-Busui, R., Boulton, A.J.M., Feldman, E.L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R.A., Sosenko, J.M., Ziegler, D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care, 2017, 40, 136-154.
27. Roy, T., Lloyd, C.E. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. Journal of Affective Disorders, Dialogue on Diabetes and Depression: Dealing with the double burden of comorbidity. A selection of papers produced by the Dialogue on Diabetes and Depression, 2012, b, 142, 8-21.
28. Scholz, J., Mannion, R.J., Hord, D.E., Griffin, R.S., Rawal, B., Zheng, H., Scoffings, D., Phillips, A., Guo, J., Laing, R.J.C., Abdi, S., Decosterd, I., Woolf, C.J. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. PLoS Med., 2009, 6, e1000047.
29. Selvarajah, D., Kar, D., Khunti, K., Davies, M.J., Scott, A.R., Walker, J., Tesfaye, S. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7, 938-948.
30. Selvarajah, D., Wilkinson, I.D., Gandhi, R., Griffiths, P.D., Tesfaye, S. Microvascular Perfusion Abnormalities of the Thalamus in Painful but Not Painless Diabetic Polyneuropathy A clue to the pathogenesis of pain in type 1 diabetes. Diabetes Care, 2011, 34, 718-720.
31. Sloan, G., Shillo, P., Selvarajah, D., Wu, J., Wilkinson, I.D., Tracey, I., Anand, P., Tesfaye, S. A new look at painful diabetic neuropathy. Diabetes Res. Clin. Pract., 2018, 144, 177-191.
32. Sorensen, L., Molyneaux, L., Yue, D.K. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. Diabetes Care, 2006, 29, 883-887.
33. Tesfaye, S., Selvarajah, D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Metab. Res. Rev., 2012, 28 Suppl 1, 8-14.
34. Themistocleous, A.C., Ramirez, J.D., Shillo, P.R., Lees, J.G., Selvarajah, D., Orengo, C., Tesfaye, S., Rice, A.S.C., Bennett, D.L.H. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. Pain, 2016, 157, 1132-1145.
35. Umapathi, T., Tan, W.L., Loke, S.C., Soon, P.C., Tavintharan, S., Chan, Y.H. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. Muscle & Nerve, 2007, 35, 591 598.
36. Vranken, J.H. Mechanisms and treatment of neuropathic pain. Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem., 2009, 9, 71-78.
37. Yoo, M., Sharma, N., Pasnoor, M., Kluding, P.M. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Presentations, Mechanisms, and Exercise Therapy. J. Diabetes Metab, 2013, Suppl 10, 005.
38. Zhao, Y., Bao, J.-J., Ye, L.-F., Zhou, L. Consistency Analysis Between SUDOSCAN Examinations and Electromyography Results in Patients with Diabetes. Diabetes Metab. Syndr. Obes., 2022, 15, 3397-3402.
39. Ziegler, D., Papanas, N., Vinik, A.I., Shaw, J.E. Chapter 1 - Epi-

demiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes, in: Zochodne, D.W., Malik, R.A. (Eds.), Handbook of Clinical Neurology, Diabetes and the Nervous System. Elsevier, 2014, a, 3-22.

40. Ziegler, D., Papanas, N., Zhivov, A., Allgeier, S., Winter, K., Ziegler, I., Brüggemann, J., Strom, A., Peschel, S., Köhler, B., Stachs, O., Guthoff, R.F., Roden, M., German Diabetes Study (GDS) Group. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes, 2014, b, 63, 2454-2463.