الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة





مضاعفات داء السكري : اعتلال الأعصاب السكري واعتلال الشبكية السكري

Complications of diabetes: diabetic neuropathy and diabetic retinopathy

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية :

إعداد الطالبات :

سارة مصطفى كادك **سدره مأمون المصري**

يمنى أيمن البيرملي

إشراف الدكتور :

أنس رجب

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1- الداء السكري	5
2- أسباب السكري	6
3- الانتشار	8
4- الفيزيولوجيا المرضية	9
5- التشخيص	10
6- التدبير والعلاج	13
7- اعتلال الشبكية السكري	14
8- الفيزيولوجيا الطبيعية والفيزيولوجيا المرضية في اعتلال الشبكية السكري	16
9- التشخيص	21
10- الخيارات العلاجية في اعتلال الشبكية السكري	24
11- اعتلال الأعصاب السكري	28
12- الفيزيولوجيا المرضية	30
13- المسببات	33
14- الانتشار	35
15- الإنذارات	37
16- الأعراض	38
17- تصنيف ودرجات الاعتلال العصبي السكري	40
18- التشخيص	42
19- العلاج	45
القسم العملي	51

جدول الاختصارات والمصطلحات:

بالإنكليزي	الاختصار	بالعربي
Mellitus Diabetes	DM	الداء السكري
Maturity-onset diabetes of the young	MODY	مرض السكري عند الشباب اليافعين
type 1 diabetes Mellitus	T1DM	الداء السكري من النمط الأول
Mellitus type 2 diabetes	T2DM	الداء السكري من النمط الثاني
Major histocompatibility complex	MHC	معقد التوافق النسيجي الرئيسي
Human leukocyte antigens	HLA	مستضد الكريات البيض البشرية
genome-wide association study	GWAS	دراسة الارتباط على مستوى الجينوم
Diabetic ketoacidosis	DKA	الحماض الكيتوني السكري
Hemoglobin A1C	HbA1c	الخضاب السكري
Oral glucose tolerance test	OGTT	اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم
American Diabetes Association	ADA	الجمعية الأمريكية للسكري
Glucagon-like peptide-1	GLP−1	البيبتيد 1 الشبيه بالغلوكاغون
low-density lipoprotein cholesterol	LDL−C	البروتين الدهني منخفض الكثافة
Diabetic macular edema	DME	الوذمة البقعية السكرية
Vascular endothelial growth factor	VEGF	عامل النمو البطاني الوعائي
neurovascular unit	NVU	وحدة الأوعية الدموية العصبية
Blood-retinal barrier	BRB	حاجز الدم الشبكي
Basement Membrane	BM	الغشاء القاعدي
Pigment epithelium-derived factor	PEDF	العامل المشتق من الظهارة

الصبغية		
مستقبلات عامل النمو المشتقة من الصفائح الدموية	PDGFR	Platelet-derived growth factor receptors
التصوير المقطعي التوافقي البصري	OCT	Optical coherence tomography
عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ	BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
منتجات نهائية متقدمة للسكر	AGES	Advanced glycation end products
توقف التنفس اثناء النوم	OSA	obstructive sleep apnea
الاعتلال العصبي القلبي اللاإرادي الوعائي	CAN	cardiovascular autonomic neuropathy
اعتلال الاعصاب الالتهابي المزمن المزيل للميالين	CIPD	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
الألياف العصبية داخل البشرة	IENF	Intra Epidermal Nerve Fibers
الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب	AAN	American Academy of Neurology
الاعتلال العصبي السكري المؤلم	PDN	painful diabetic neuropathy

1-الداء السكري:

مرض السكري مأخوذ من الكلمة اليونانية Diabetes، والتي تعني سيفون ، والكلمة اللاتينية Mellitus التي تعني الحلو. تظهر المراجعة التاريخية أن مصطلح "السكري" استخدم لأول مرة من قبل أبولونيوس من ممفيس حوالي 250 إلى 300 قبل الميلاد. اكتشفت الحضارات اليونانية والهندية والمصرية القديمة طبيعة البول الحلوة في هذه الحالة، ومن هنا ظهر انتشار كلمة مرض السكري. اكتشف ميرينغ ومينكوفسكي في عام 1889 دور البنكرياس في التسبب في مرض السكري. في عام 1922، قام بانتنج وبست وكوليب بتنقية هرمون الأنسولين من بنكرياس الأبقار في جامعة تورنتو، مما أدى إلى توفر علاج فعال لمرض السكري في عام 1922. وعلى مر السنين، حدث تطور استثنائي، واكتشافات متعددة، بالإضافة إلى استراتيجيات لعلاج هذه الحالة، التي تم إنشاؤها لمعالجة هذه المشكلة المتنامية. لسوء الحظ، حتى يومنا هذا، يعد مرض السكري أحد أكثر الأمراض المزمنة شيوعًا في بلدنا وفي جميع أنحاء العالم. وفي الولايات المتحدة، يظل السبب الرئيسي السابع للوفاة. داء السكري (DM) هو مرض استقلابي، يتضمن ارتفاعًا غير طبيعي في مستويات الغلوكوز في الدم. يحتوي DM على عدة فئات، بما في ذلك النوع 1، والنوع 2، ومرض السكري عند الشباب اليافعين (MODY)، والسكري الحملي، ومرض السكري عند الأطفال حديثي الولادة، والداء السكري الثانوي الناجم عن بعض الاضطرابات مثل اعتلال الغدد الصماء، واستخدام الستيروئيدات، بالإضافة إلى الأنواع الأخرى . الأنواع الفرعية الرئيسية لمرض السكري هي داء السكري من النوع 1 داء السكري (T1DM) وداء السكري من النوع 2 (T2DM)، والذي ينتج بشكل أساسي عن خلل في إفراز الأنسولين (T1DM) أو وجود خلل في الاستفادة منه (T2DM). يظهر مرض السكري من النوع الأول عند الأطفال أو المراهقين، بينما يُعتقد أن مرض السكري من النوع الثاني يؤثر على البالغين في منتصف العمر وكبار السن الذين يعانون من ارتفاع السكر في الدم لفترة طويلة بسبب سوء نمط الحياة والخيارات الغذائية. تختلف مسببات T1DM وT2DM اختلافًا جذريًا، وبالتالي فإن كل نوع له مسببات وتظاهرات وعلاجات مختلفة.

2-أسباب السكري :

في جزر لانجرهانس في البنكرياس، هناك فئتان فرعيتان رئيسيتان من خلايا الغدد الصماء: خلايا بيتا المنتجة للأنسولين وخلايا ألفا المفرزة للغلوكاغون. تقوم خلايا بيتا وألفا بتغيير مستويات إفرازاتها الهرمونية باستمرار بناءً على نسبة الغلوكوز في الدم. وبدون التوازن بين الأنسولين والغلوكاغون، تصبح مستويات الغلوكوز منحرفة بشكل كبير عن المستويات الطبيعية. في حالة مرض السكر، إما أن يكون الأنسولين غائبًا و/أو يكون عمله ضعيفًا (مقاومة الأنسولين)، وبالتالي يحدث ارتفاع السكر في الدم. يتميز T1DM بتدمير خلايا بيتا في البنكرياس، وعادةً ما يكون ذلك نتيجة ثانوية لتأثيرات المناعة الذاتية. والنتيجة هي التدمير الكامل لخلايا بيتا، وبالتالي غياب الأنسولين أو انخفاضه الشديد. يتضمن T2DM بداية أكثر خطورة حيث يؤدي عدم التوازن بين مستويات الأنسولين وحساسية الأنسولين إلى عجز وظيفي وعدم الاستفادة من الأنسولين . مقاومة الأنسولين لها العديد من العوامل ولكنها تتطور عادة نتيجة للسمنة والشيخوخة. تعد الأسباب الجينية لكلا النوعين أمر بالغ الأهمية كعامل خطر[1] . مع مواصلة استكشاف الجينوم البشري، تم العثور على مواقع مختلفة تزيد خطر الإصابة بمرض السكري. من المعروف أن تعدد الأشكال يؤثر على خطر الإصابة بـ T1DM، بما في ذلك معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) ومستضد الكريات البيض البشرية (HLA). يتضمن T2DM تفاعلًا أكثر تعقيدًا بين المسببات الوراثية ونمط الحياة. هناك أدلة واضحة تشير إلى أن الأسباب الوراثية لها دور أكبر في حالة T2DM مقارنة بـ T1DM. غالبية المرضى الذين يعانون من T2DM يكون لديهم أحد الوالدين على الأقل مصاب بـ T2DM [2] . التوائم أحادية الزيجوت مع وجود توأم مصاب لديهم احتمال بنسبة 90% لإصابة التوأم الآخر بداء السكري من النوع الثاني (T2DM) خلال حياته.[3] تم وصف حوالي 50 شكلًا جينياً حتى الآن تساهم في زيادة خطر أو الوقاية من T2DM. تقوم هذه الجينات بتشفير البروتينات المشاركة في مسارات مختلفة تؤدي إلى مرض السكري، بما في ذلك تطور البنكرياس، وتخليق الأنسولين، وإفرازه ، وترسب الأميلويد في خلايا بيتا، ومقاومة الأنسولين، وضعف تنظيم الغلوكوز.

وجدت دراسة الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS) مواضع جينية لجين عامل النسخ (TCF7L2)، الذي يزيد من خطر الإصابة ب T2DM [4,5] . وتشمل المواقع الأخرى التي لها آثار في تطوير T2DM هي NOTCH2، JAZF1، KCNQ1، و WFS1.

MODY هو اضطراب غير متجانس يندرج تحت تصنيف مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين والذي يتم تشخيصه في سن مبكرة (عادةً أقل من 25 عامًا). وهو يحمل أليل جسمي سائد ولا يتضمن أجسام مضادة ذاتية كما هو الحال في T1DM [6–8]. العديد من الجينات لها آثار في هذا المرض، بما في ذلك الطفرات في العامل النووي لخلايا الكبد –1 ألفا (HNF1A) وجين الغلوكوكيناز (GCK)، والذي يحدث في 52 إلى 65 و15 إلى 32 بالمائة من حالات MODY، على التوالي [9] . لا تزال العوامل الوراثية لهذا المرض غير واضحة، حيث أن بعض المرضى لديهم طفرات ولكنهم لا يصابون بالمرض مطلقًا، بينما يظهر لدى آخرين أعراض سريرية لـ MODY ولكن ليس لديهم طفرة يمكن تحديدها.

سكري الحمل هو في الأساس مرض السكري الذي يظهر أثناء الحمل. ولا يزال من غير المعروف سبب تطوره؛ ومع ذلك، يتوقع البعض أن مستضدات HLA قد تلعب دورًا، وتحديدًا HLA DR2، 3، و4. ويعتقد أيضًا أن فرط الأنسولين يلعب دورًا في سكري الحمل، ويشير البعض إلى أن البرو أنسولين قد يحفز إجهاد خلايا بيتا. ويعتقد آخرون أن التراكيز العالية من الهرمونات مثل البروجسترون والكورتيزول والبرولاكتين واللاكتوجين المشيمي البشري والإستروجين قد تؤثر على وظيفة خلايا بيتا وحساسية الأنسولين المحيطية [10].

ارتبطت العديد من اعتلالات الغدد الصماء، بما في ذلك ضخامة الأطراف، ومتلازمة كوشينغ، الورم الغلوكاغوني، وفرط نشاط الغدة الدرقية، وفرط الألدوستيرون، والأورام الجسدية، مع عدم تحمل الغلوكوز ومرض السكري، وذلك بسبب عمل الأحماض الأمينية المنتجة للغلوكوز المرتبط بالهرمونات الداخلية المفرزة بشكل مفرط في هذه الحالات. ترتبط حالات مثل داء ترسب الأصبغة الدموية مجهول السبب بمرض السكري بسبب ترسب الحديد الزائد في البنكرياس وتدمير خلايا بيتا.

3-الانتشار:

على الصعيد العالمي، يعاني واحد من كل 11 بالغًا من مرض السكري (90% منهم مصابون بمرض السكري من النوع الثاني). تزداد بداية الإصابة بال T1DM تدريجيًا منذ الولادة وتصل إلى ذروتها في سن 4 إلى 6 سنوات ثم مرة أخرى تزداد من 10 إلى 14 عامًا.[11] حوالي 45% من الأطفال يصابون قبل سن العاشرة[12]. يبلغ معدل الانتشار لدى الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 20 عامًا حوالي 2.3 لكل 1000. في حين أن معظم أمراض المناعة الذاتية أكثر شيوعًا عند الإناث، لا توجد فروق واضحة بين الجنسين في حدوث مرض T1DM في مرحلة الطفولة. في بعض المجموعات السكانية، مثل الذكور الأكبر سنًا من أصل أوروبي (أكثر من 13 عامًا)، قد يكونون أكثر عرضة للإصابة بمرض T1DM مقارنة بالإناث (نسبة الذكور إلى الإناث 3:2)[13] . تزايدت حالات الإصابة بـ T1DM في جميع أنحاء العالم. وفي أوروبا وأستراليا والشرق الأوسط، ترتفع المعدلات بنسبة 2% إلى 5% سنويًا[14][15][16]. في الولايات المتحدة، ارتفعت معدلات الإصابة بمرض T1DM في معظم المجموعات العمرية والعرقية بحوالي 2% سنويًا، وكانت المعدلات أعلى لدى الشباب من أصل إسباني[17]. السبب الدقيق لهذا النمط من الإصابة لا يزال مجهولا. ومع ذلك، فإن بعض المقاييس، مثل بيانات النظام الصحي العسكري بالولايات المتحدة، وجدت استقرارًا خلال الفترة من 2007 إلى 2012 مع معدل انتشار يبلغ 1.5 لكل 1000 ومعدل إصابة 20.7 إلى 21.3 لكل 1000[18]. عادة ما تكون بداية الإصابة بال T2DM في وقت لاحق من الحياة، على الرغم من أن السمنة لدى المراهقين أدت إلى زيادة في T2DM لدى السكان الأصغر سنا. يبلغ معدل انتشار مرض T2DM حوالي 9% في إجمالي سكان الولايات المتحدة، ولكن يبلغ معدل حوالي 25% في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا. يقدر الاتحاد الدولي للسكري أن 1 من كل 11 شخصًا بالغًا تتراوح أعمارهم بين 20 و79 عامًا مصاب بالسكري على مستوى العالم في عام 2015. ويتوقع الخبراء أن يزيد معدل انتشار مرض السكري من 415 إلى 642 مليونًا بحلول عام 2040 [19] .

يختلف معدل انتشار ال T2DM بين المجموعات العرقية وهو أكثر انتشارًا بنسبة 2 إلى 6 مرات بين السود والأمريكيين الأصليين وهنود بيما والأمريكيين من أصل اسباني مقارنة بالبيض في الولايات المتحدة[20,21] . في حين أن العرق وحده يلعب دورًا أساسياً في حدوث مرض T2DM، فإن العوامل البيئية أيضًا تزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بالمرض. على سبيل المثال، هنود بيما في المكسيك أقل عرضة للإصابة بمرض السكري من النوع الثاني مقارنة بهنود بيما في الولايات المتحدة (6.9% مقابل 38%) [22] .

4-الفيزيولوجيا المرضية:

المريض المصاب بمرض السكري لديه احتمالية الإصابة بارتفاع السكر في الدم. يمكن أن تكون الفيزيولوجيا المرضية لمرض السكري غير واضحة نظرًا لأن العديد من العوامل يمكن أن تساهم في كثير من الأحيان في الإصابة بالمرض. ارتفاع السكر في الدم وحده يمكن أن يضعف وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية ويساهم في ضعف إفراز الأنسولين. ونتيجة لذلك، هناك حلقة مفرغة من ارتفاع السكر في الدم مما يؤدي إلى ضعف حالة التمثيل الغذائي. غالبًا ما تعتبر مستويات الغلوكوز في الدم التي تزيد عن 180 ملغ / ديسيلتر بمثابة ارتفاع السكر في الدم ، على الرغم من عدم وجود نقطة واضحة لبداية الفيزيولوجية المرضية بسبب تنوع الآليات. يعاني المرضى من إدرار البول الأسموزي بسبب تشبع ناقلات الجلوكوز في النيفرون عند ارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم. على الرغم من أن التأثير متغير، إلا أن مستويات الغلوكوز في الدم التي تزيد عن 250 ملغم/ديسيلتر من المحتمل أن تسبب أعراض البوال والعطاش. تعزى مقاومة الأنسولين إلى زيادة الأحماض الدهنية والسيتوكينات المسببة للالتهابات، مما يؤدي إلى ضعف نقل الغلوكوز وزيادة تحلل الدهون[23]. نظرًا لوجود استجابة أو إنتاج غير كافٍ للأنسولين، يستجيب الجسم عن طريق زيادة الغلوكاغون بشكل غير مناسب، مما يساهم في زيادة ارتفاع السكر في الدم. في حين أن مقاومة الأنسولين هي أحد عناصر T2DM، فإن السبب الكامل للمرض ينتج عندما يكون لدى المريض إنتاج غير كافي من الأنسولين للتعويض عن مقاومة الأنسولين.

يسبب الارتفاع المزمن للسكر في الدم أيضًا تسكرًا (إضافة سكر) غير إنزيمي للبروتينات والدهون. ويمكن قياس مدى ذلك عن طريق اختبار الهيموجلوبين السكري (HbA1c). يؤدي التسكر إلى تلف الأوعية الدموية الصغيرة في شبكية العين والكلى والأعصاب الطرفية و ارتفاع مستويات الغلوكوز يسرع من هذه العملية. يؤدي هذا الضرر إلى مضاعفات مرض السكري الكلاسيكية مثل اعتلال الشبكية السكري، واعتلال الكلية، والاعتلال العصبي، بالإضافة إلى مضاعفات أشد يمكن الوقاية منها مثل العمى، وغسيل الكلى، وبتر الأطراف، على التوالي[24].

5-التشخيص :

5.1 القصة السريرية والفحص البدني :

خلال معرفة تاريخ المريض، تعد الأسئلة حول التاريخ العائلي وأمراض المناعة الذاتية ومقاومة الأنسولين أمرًا بالغ الأهمية لتشخيص مرض السكري. غالبًا يكون المرض بدون أعراض في بدايته، ولكن عندما تظهر الأعراض، عادة ما يعاني المرضى من بوال، عطاش، وفقدان الوزن. عند الفحص البدني لشخص يعاني من ارتفاع السكر في الدم، قد يكون هناك تورم في الجلد (بسبب الجفاف) ورائحة فاكهية مميزة في أنفاسه (في المرضى الذين يعانون من الحالة الكيتونية). في حالة الحماض الكيتوني السكري (DKA)، قد يلاحظ الأطباء تنفس كوسماول (نمط تنفّس جهدي عميق يرتبط غالباً بالحمّاض الاستقلابي الشديد، وخاصةً الحماض الكيتوني السكري)، والتعب، والغثيان، والقيء. قد يظهر الفحص بالمنظار لدى المريض المصاب بمرض السكري نزيفًا أو إفرازات على البقعة. في اعتلال الشبكية السكري ، قد تظهر أوردة الشبكية متوسعة أو مسدودة. يعد تكاثر الأوعية الدموية الجديدة أيضًا مصدر قلق لأطباء العيون ويمكن أن يسرع من نزيف الشبكية والوذمة البقعية، مما يؤدي في النهاية إلى العمى. في حين أن T1DM وT2DM يمكن أن يظهرا بشكل مشابه، إلا أنه يمكن تمييزهما بناءً على التاريخ السريري والفحص.

عادةً ما يعاني مرضى T2DM من زيادة الوزن/السمنة وتظهر عليهم علامات مقاومة الأنسولين، بما في ذلك الشواك الأسود، وهي بقع مخملية مفرطة التصبغ على جلد الرقبة أو الطيات الإبطية أو الأربية. قد يعاني المرضى الذين يعانون من ارتفاع السكر في الدم لفترة أطول من رؤية ضبابية، أو عدوى الفطور المتكررة، أو الخدر، أو آلام الأعصاب. يجب على الأطباء أن يسألوا المريض عن أي تغيرات جلدية حديثة في أقدامهم خلال كل زيارة. يجب أن يكون فحص القدم السكري، بما في ذلك اختبار الشعيرات الأحادية (monofilament test) ، جزءًا من الفحص البدني الروتيني.

5.2 الفحوص المخبرية:

يتم تشخيص T1DM عادة من خلال تاريخ مميز من ارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم (الغلوكوز الصيامي أكبر من 126 ملغ / ديسيلتر، الغلوكوز العشوائي أكثر من 200 ملغ / ديسيلتر، أو الهيموجلوبين A1C (نسبة HbA1c تتجاوز 6.5٪) مع أو بدون وجود أجسام مضادة لحمض الجلوتاميك ديكاربوكسيلاز (GAD) والأنسولين.

تعتبر مستويات الجلوكوز الصيامي واختبار HbA1c مفيدة في التعرف المبكر على T2DM. إذا كانت القيم ضمن الحد الفاصل، فإن اختبار تحمل الغلوكوز يعد خيارًا لتقييم مستويات الغلوكوز أثناء الصيام واستجابة المصل لاختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم (OGTT). تظهر حالة ما قبل السكري، والتي غالبًا ما تسبق T2DM، عندما يكون مستوى الغلوكوز في الدم أثناء الصيام من 100 إلى 125 ملغ / ديسيلتر أو مستوى الغلوكوز بعد ساعتين من اختبار تحمل الغلوكوز عن طريق الفم (ما بعد OGTT) من 140 إلى 200 ملغ / ديسيلتر. [25]

وفقًا للجمعية الأمريكية للسكري (ADA)، يتم تشخيص مرض السكري من خلال أي مما يلي: مستوى HbA1c بنسبة 6.5% أو أعلى؛ مستوى الغلوكوز في البلازما أثناء الصيام يبلغ 126 ملغ/ديسيلتر (7.0 مليمول/لتر) أو أعلى (عدم تناول السعرات الحرارية لمدة 8 ساعات على الأقل)؛

مستوى الغلوكوز في البلازما لمدة ساعتين يبلغ 11.1 مليمول/لتر أو 200 ملغ/ديسيلتر أو أعلى عند إعطاء 75 غرام خلال اختبار OGTT؛ نسبة الغلوكوز العشوائية في البلازما تبلغ 11.1 مليمول/لتر أو 200 ملغ /ديسيلتر أو أعلى في مريض يعاني من أعراض ارتفاع السكر في الدم (تعدد البول، العطاش، كثرة البلع، فقدان الوزن) أو أزمة ارتفاع السكر في الدم. توصي ADA بفحص البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 45 عامًا فما فوق بغض النظر عن وجود عوامل الخطر للإصابة، بينما تقترح فرقة العمل المعنية بالخدمات الوقائية بالولايات المتحدة فحص الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 40 إلى 70 عامًا والذين يعانون من زيادة الوزن[26].

لاختبار سكري الحمل، يتم فحص جميع المرضى الحوامل خلال الفترة ما بين 24 إلى 28 أسبوعًا من الحمل من خلال اختبار تحدي الجلوكوز أثناء الصيام لمدة ساعة واحدة. إذا تجاوزت مستويات الجلوكوز في الدم 140 ملجم/ديسيلتر، يخضع المرضى لاختبار تحدي الجلوكوز أثناء الصيام لمدة 3 ساعات لتأكيد التشخيص. يتم إجراء اختبار OGTT الإيجابي لمدة 3 ساعات عندما تكون هناك قيمة غير طبيعية واحدة على الأقل (أكبر من أو تساوي 180 و155 و140 ملغم/ديسيلتر لتركيز الجلوكوز في البلازما لمدة ساعة وساعتين و3 ساعات على التوالي. [27]

العديد من الفحوص المخبرية مفيدة في تدبير مرض السكري المزمن. يمكن أن يعطي اختبار الغلوكوز المنزلي فكرة عن وجود فرط أو نقص السكر في الدم. يشير اختبار HbA1c إلى مدى التسكر الناتج عن ارتفاع السكر في الدم على مدار ثلاثة أشهر (عمر خلية الدم الحمراء). يمكن لاختبار ألبومين البول تحديد المراحل المبكرة من اعتلال الكلية السكري. وبما أن المرضى الذين يعانون من مرض السكري معرضون أيضًا لأمراض القلب والأوعية الدموية، فمن المستحسن مراقبة نسبة الدهون في الدم في وقت التشخيص. وبالمثل، يوصي البعض بمراقبة حالة الغدة الدرقية عن طريق الحصول على المستويات الدموية للهرمون المحفز للغدة الدرقية سنويًا بسبب ارتفاع معدل الإصابة بقصور الغدة الدرقية[24][25].

6-التدبير والعلاج:

تعد فيزيولوجيا وعلاج مرض السكري معقدان ويتطلبان العديد من التدخلات لتدبير المرض بنجاح. يعد التثقيف حول مرض السكري وإشراك المرضى أمرًا بالغ الأهمية في العلاج. يحصل المرضى على نتائج أفضل إذا تمكنوا من ضبط نظامهم الغذائي (الكربوهيدرات والحد من السعرات الحرارية بشكل عام)، وممارسة الرياضة بانتظام (أكثر من 150 دقيقة أسبوعيًا)، ومراقبة الغلوكوز بشكل مستمر. غالبًا ما يكون العلاج مدى الحياة ضروريًا لمنع المضاعفات غير المرغوب فيها. من الناحية المثالية، ينبغي الحفاظ على مستويات الجلوكوز عند 90 إلى 130 ملغ/ديسيلتر ومستوى HbA1c أقل من 7%. في حين أن السيطرة على الغلوكوز أمر بالغ الأهمية، فإن العلاج المفرط قد قد يؤدي إلى نقص السكر في الدم، الأمر الذي يمكن أن يكون له نتائج سلبية أو مميتة [28]. نظرًا لأن T1DM مرض يرجع أساسًا إلى غياب الأنسولين، فإن إعطاء الأنسولين عن طريق الحقن اليومية أو مضخة الأنسولين هو الدعامة الأساسية للعلاج. في T2DM، قد يكون النظام الغذائي وممارسة الرياضة علاجات كافية، خاصة في البداية. قد تستهدف العلاجات الأخرى حساسية الأنسولين أو تزيد من إفراز البنكرياس للأنسولين. تشمل الفئات الفرعية المحددة للأدوية البيجوانيدات (الميتفورمين)، والسلفونيل يوريا، والميجليتينيدات، ومثبطات ألفا غلوكوزيداز، والثيازوليدين ديون، ومنبهات الغلوكاغون مثل الببتيد -1، ومثبطات ديبيبتيديل ببتيداز (DPP-4)، ومحاكيات الأميلين الانتقائية، ومثبطات ناقل الغلوكوز- الصوديوم 2 (SGLT-2). الميتفورمين هو الخط الأول من أدوية السكري الموصوفة ويعمل عن طريق خفض نسبة الغلوكوز الأساسية في البلازما وبعد الأكل أيضاً . قد يكون إعطاء الأنسولين ضروريًا أيضًا لمرضى T2DM، خاصة الأشخاص الذين يعانون من عدم كفاية ضبط الغلوكوز في المراحل المتقدمة من المرض. في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة، جراحة السمنة هي وسيلة ممكنة لضبط مستويات الغلوكوز و يوصى به للأفراد الذين لم يستجيبوا للعلاجات الأخرى والذين لديهم أمراض مصاحبة خطيرة [29].

ترتبط منبهات GLP-1 ليراغلوتايد وسيماغلوتيد بتحسن نتائج القلب والأوعية الدموية. أظهرت مثبطات SGLT-2، إمباغليفلوزين وكاناغليفلوزين، أيضًا أنها تعمل على تحسين نتائج القلب والأوعية الدموية إلى جانب ضبط نمو الخلايا وتكوين الأورام بالإضافة إلى الوقاية من تطور قصور القلب. توصي ADA أيضًا بإجراء فحص منتظم لضغط الدم لمرضى السكر، بهدف الوصول إلى 130 ملم زئبقي لضغط الدم الانقباضي و85 ملم زئبقي لضغط الدم الانبساطي.[30] يتضمن العلاج الدوائي لمرضى السكر المصابين بارتفاع ضغط الدم عادةً مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، ومدرات البول، وحاصرات بيتا، و/أو حاصرات قنوات الكالسيوم. توصي ADA بمراقبة الدهون لدى مرضى السكري بهدف أن يكون كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C) أقل من 100 ملغ / ديسيلتر في حالة عدم وجود أمراض القلب والأوعية الدموية وأقل من 70 ملغ / ديسيلتر إذا كان المريض يعاني من مشاكل في القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين [30]. الستاتينات هي علاج الخط الأول لإدارة ارتفاع الشحوم لدى مرضى السكري. تقترح ADA أن جرعة منخفضة من الأسبرين قد تكون مفيدة أيضًا لمرضى السكري المعرضين لخطر كبير للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. ومع ذلك، فإن دور الأسبرين في الحد من مشاكل القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري لا يزال غير واضح .[33][32][31]

7- اعتلال الشبكية السكري:

وفقًا للطبعة التاسعة من أطلس مرض السكري الصادر عن الاتحاد الدولي للسكري، فإن تقديرات انتشار مرض السكري ستبلغ 10.2% (578 مليونًا) بحلول عام 2030 و10.9% (700 مليونًا) بحلول عام 2045 في العالم [34]. اعتلال الشبكية السكري هو أحد المضاعفات الرئيسية لدى مرضى السكري ويؤدي إلى فقدان البصر. بعد 20 عامًا من مرض السكري، يصاب جميع مرضى السكري من النوع 1 و60% تقريبًا من مرضى السكري من النوع 2 باعتلال الشبكية السكري [35].

المراحل التي تهدد الرؤية من اعتلال الشبكية السكري هي الوذمة البقعية السكرية والتي لها أهمية سريرية في تطور المرض (DME) واعتلال الشبكية السكري التكاثري بما في ذلك انفصال الشبكية ونزيف الجسم الزجاجي. ذكرت دراسة META-EYE أنه من بين 22,896 مريضًا مصابًا بالسكري، كان 10.2% منهم مصابين بـ DME و/أو اعتلال الشبكية السكري التكاثري [36]. أفادت مجموعة دراسة إدارة البيانات السريرية لمرض السكري في اليابان في عام 2014 أن 23.5% من مرضى السكري من النوع الثاني يعانون من اعتلال الشبكية السكري. نظرًا لأن العديد من المرضى الأصغر سنًا لديهم ضعف في التحكم في نسبة السكر في الدم، فقد يزداد انتشار اعتلال الشبكية السكري لدى المرضى الأصغر سنًا في المستقبل في اليابان [37]. في جميع أنحاء العالم، يعاني 95 مليون مريض بالسكري من اعتلال الشبكية السكري، وسيؤدي العدد المتزايد من مرضى السكري إلى زيادة عدد المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري في المستقبل [38]. صنفت دراسة اعتلال الشبكية السكري للعلاج المبكر (ETDRS) مراحل اعتلال الشبكية السكري بناءً على التغيرات الوعائية بما في ذلك النزف النقطي/البقعي، والإفرازات الصلبة/اللينة، وتشوهات الأوعية الدموية الدقيقة داخل الشبكية، وتشكل الأوعية الدموية الجديدة [39]. ترتبط الزيادة في نفاذية الأوعية الدموية بتطور DME، وأفادت دراسة ETDRS أنه إذا شملت الوذمة مركز البقعة، فإن خطر فقدان البصر يزداد بمقدار عشرة أضعاف مقارنة بعدم تأثر مركز البقعة [40]. إن خيارات العلاج الحالية لاعتلال الشبكية السكري وDME مثل التخثير الضوئي بالليزر، أو حقن عامل نمو بطانة الأوعية الدموية المضاد للتكاثر العشوائي للأوعية الدموية (VEGF) داخل الجسم الزجاجي، أو استئصال الجسم الزجاجي تستهدف بشكل أساسي التغيرات المرضية القائمة على تشوهات الأوعية الدموية. وبالتالي، فإن معظم المرضى قد أصيبوا بالفعل بفقدان البصر المتوسط إلى الشديد عند بدء العلاج. التعريف الأخير لاعتلال الشبكية السكري من قبل الجمعية الأمريكية للسكري هو أنه عبارة عن ضعف وعائي عصبي خاص بالأنسجة لأنواع متعددة من الخلايا في شبكية العين في كل من مرض السكري من النوع 1 والنوع 2 [41].

تشمل أنواع الخلايا العصبية المختلفة والخلايا الدبقية والخلايا الوعائية. تشكل هذه الخلايا وحدات NVU:neurovascular unit، والترابط بين هذه الخلايا يساهم في الحفاظ على توازن بيئة الشبكية في ظل الظروف المناسبة. من بين الخلايا التي تتكون منها وحدات NVUs، تكون الخلايا العصبية أكثر عرضة للإصابة من الخلايا الأخرى في حالات مرض السكري. في الواقع، تشير معظم الدراسات إلى أن التغيرات العصبية تسبق التغيرات الوعائية في شبكية العين لدى مرضى السكري [43,42]. نظرًا لأن موت الخلايا العصبية لا رجعة فيه ويرتبط بشكل مباشر بفقدان البصر، فإن الحماية العصبية مطلوبة لمنع تطور الاعتلال العصبي السكري في شبكية العين في المراحل المبكرة من مرض السكري [45،44]. يركز هذا القسم على التغيرات المرضية في NVUs والخيارات العلاجية الممكنة للوقاية العصبية وحماية الأوعية الدموية من اعتلال الشبكية السكري.

8-الفيزيولوجيا الطبيعية والفيزيولوجيا المرضية في اعتلال الشبكية السكري:

❖ فيزيولوجيا NVU في شبكية العين الطبيعية:

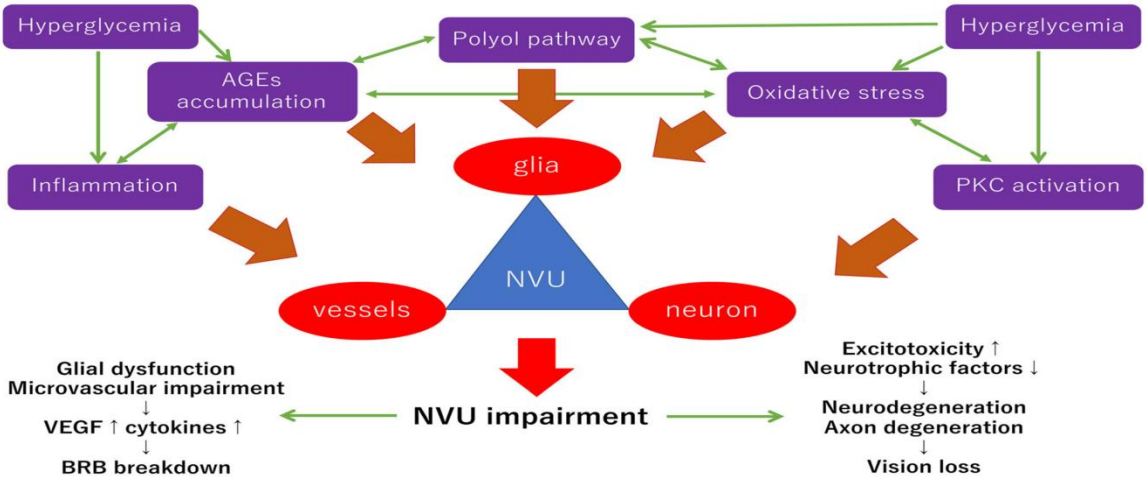
تتكون وحدات NVU من الخلايا العصبية (الخلايا العقدية، والخلايا عديمة الاستطالة، والخلايا ثنائية القطب، والخلايا الأفقية)، والخلايا الدبقية (خلايا مولر، والخلايا النجمية، والخلايا الدبقية الصغيرة) والخلايا الوعائية (الخلايا البطانية والخلايا الحوطية) [46]. يساعد الترابط التشريحي والوظيفي لهذه الخلايا في الحفاظ على توازن الشبكية وعملها في ظل الظروف الصحية. يتكون حاجز الدم الشبكي (BRB) من الخلايا البطانية، الخلايا الحوطية، والغشاء القاعدي (BM)، والخلايا الدبقية. من الناحية الفيزيولوجية، يتم التحكم في الدورة الدموية في شبكية العين عن طريق الخلايا التي تنتمي إلى NVUs [47]. باختصار، تطلق الخلايا العصبية المنشطة الغلوتامات و+K من نقاط الاشتباك العصبي الخاصة بها.

تمتص الخلايا النجمية K+ عن طريق تصحيح قنوات K+ داخليًا وترتبط الغلوتامات بمستقبلات الغلوتامات ، تليها زيادة تخليق إينوسيتول ثلاثي الفوسفات وزيادة تركيز Ca2+ في الخلايا النجمية [47]. التراكيز العالية من Ca2+ تنتج حمض الأراشيدونيك (AA) من الدهون الفوسفاتية الغشائية من خلال تنشيط الفسفولیباز A2. يتم استقلاب AA إلى البروستاجلاندين E2، والبروستاجلاندين I2، وأحماض الإيبوكسي إيكوساترينويك، مما يؤدي إلى توسع الأوعية. عندما يتم تحويل AA إلى حمض 20-هيدروكسي-إيكوستاتيرونيويك، والبروستاجلاندين F2، والثرومبوكسان A2، يحدث تضيق الأوعية. خلايا مولر هي الخلايا الدبقية الفريدة والرئيسية في شبكية العين. في شبكية العين الطبيعية، يؤدي تحفيز الضوء إلى زيادة تدفق الدم في شبكية العين لأن المستقبلات الضوئية تتطلب المزيد من مصادر الطاقة. تقوم خلايا مولر بتزويد الأكسجين والمواد المغذية الأخرى مثل اللاكتات إلى المستقبلات الضوئية عن طريق تنظيم تدفق الدم في شبكية العين واستقلاب الغلوكوز إلى اللاكتات في المستقبلات الضوئية [48]. على الرغم من أن الآلية الدقيقة لعمل BRB غير معروفة، إلا أن خلايا مولر يمكنها إطلاق العامل المشتق من الظهارة الصبغية (PEDF) والثرومبوسبوندين-1، مما يؤدي إلى الحفاظ على الاتصالات في الخلايا البطانية والحفاظ على BRB [49]. لا يؤثر PEDF المنطلق من خلايا مولر على BRB فحسب، بل يؤثر أيضًا على الخلايا العصبية في شبكية العين. في ظل ظروف نقص الأكسجة، يتم تنظيم مستويات PEDF وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) والإنترلوكين 6 (IL-6) في خلايا مولر، مما يحمي خلايا العقدة الشبكية من الإصابات الإقفارية [50]. تشير هذه النتائج إلى وجود ترابط بين الخلايا العصبية والخلايا الدبقية في شبكية العين. تنضم الخلايا النجمية وخلايا مولر إلى بنية BRB، وتنظم وظيفة BRB لأن أجزائها الطرفية تغطي الأوعية الدموية المحيطة. على سبيل المثال، أظهر تصوير الدماغ بالمجهر الإلكتروني ثلاثي الأبعاد أن أكثر من 99% من الأوعية الدقيقة في الدماغ كانت مغطاة بالأجزاء الطرفية للخلايا النجمية [51]. وبالتالي، ليس من الصعب أن نتصور أن الخلايا النجمية وخلايا مولر هي أحد مكونات وحدات NVU. تطلق الخلايا العصبية المثارة الغلوتامات وتعيد الخلايا النجمية امتصاص الغلوتامات عبر نواقل الغلوتامات.

يقوم الغلوتامات بتنشيط نظام تحلل السكر في الخلايا النجمية مما يؤدي إلى تحفيز الاستجابات المضادة للأكسدة من خلال مسار فوسفات البنتوز والجلوتاتيون وهذا يؤدي إلى حماية الخلايا العصبية. تعد الخلايا الدبقية الصغيرة أحد مكونات وحدات NVU. تحتوي الخلايا الدبقية الصغيرة على نمطين ظاهريين منشطين، النوع المسبب للالتهابات (M1) والنوع المضاد للالتهابات (M2) [52]. في الحالة الصحية، تطلق الخلايا العصبية الفركتالكين الذي يرتبط بمستقبله الكيميائي وعندها تتنشط خلايا M2 ، مما يؤدي إلى تنظيم إعادة تكاثر الخلايا الدبقية الصغيرة والحفاظ على توازن الشبكية [53]. تفرز M1 السيتوكينات المسببة للالتهابات مثل إنترلوكين 6 (IL−6)، وIL−8، وIL−1β، وعامل نخر الورم (TNF−α). تطلق M2 السيتوكينات المضادة للالتهابات مثل IL−4، IL−10، IL−13، أو عامل النمو المحول بيتا . في مرض السكري، تتحول الخلايا المضادة للالتهابات (M2) إلى الخلايا المسببة للالتهابات (M1) ويسبق هذا التحول موت الخلايا العصبية في شبكية العين المصابة بالسكري [54،55،56].

❖ الفيزيولوجيا المرضية في اعتلال الشبكية السكري :

في شبكية العين المصابة بالسكري، يتم إعاقة الترابط بين أنواع الخلايا المختلفة التي تتكون من بواسطة العديد من العوامل، بما في ذلك مسار البوليول [57]، ومسار الهيكسوسامين [58]، والإجهاد التأكسدي [59،60]، وبروتين كيناز C [61،62]، والمنتجات النهائية للتسكر (AGEs [63].والالتهابات [64]. هذه العوامل تضعف وظيفة NVUs بشكل مستقل أو مترابط وهي ناتجة عن ارتفاع السكر في الدم.



الشكل(1): مخطط افتراضي لضعف NVU في اعتلال الشبكية السكري المبكر.

تتكون وحدات NVU من الخلايا العصبية والخلايا الدبقية وخلايا الأوعية الدموية. ارتفاع السكر المزمن في الدم هو سبب لضعف NVUs. يسبب ارتفاع السكر في الدم المزمن العديد من الضغوط، بما في ذلك تراكم AGEs، والإجهاد التأكسدي، والالتهاب، وتنشيط مسار البوليول، وتنشيط PKC. تؤدي هذه الضغوط إلى خلل وظيفي في الخلايا الدبقية وضعف في الأوعية الدموية الدقيقة، مما يؤدي إلى زيادة التعبير عن VEGF والسيتوكينات الالتهابية في العين يليها انهيار BRB. تتدهور الخلايا العصبية ومحاورها العصبية بسبب السمية الناتجة، وتقليل عوامل التغذية العصبية، والتي ترتبط ارتباطًا مباشرًا بفقدان البصر. قد تكون معظم التشوهات العصبية منفصلة عن التشوهات الوعائية في المرحلة المبكرة من مرض السكري. قد يحدث الخلل الدبقي في وقت أبكر من التشوهات العصبية لأن الخلايا الدبقية تراقب التغيرات المرضية في الأوعية الدموية، مثل ارتفاع السكر في الدم ، واضطرابات الكريات البيض، والتغيرات الالتهابية، والتغيرات الاستقلابية، مما يؤدي إلى خلل وظيفي في الخلايا الدبقية [65،66]. على سبيل المثال، في المرحلة المبكرة من مرض السكري، يزداد التعبير عن البروتين الحمضي الليفي الدبقي في خلايا مولر [67] وينخفض في الخلايا النجمية [68]. لوحظ تورم خلايا مولر في اعتلال الشبكية السكري المبكر [69]، ربما بسبب زيادة قنوات الأكوابورين . تؤدي هذه التغييرات إلى تعزيز تكوين الأوعية الدموية وزيادة نفاذية الأوعية الدموية [70].

تلعب الخلايا الحوطية في شبكية العين دورًا وظيفيًا في الحفاظ على توازن نظام الأوعية الدموية في شبكية العين وتكوين BRB [71]. أثناء تكوين الأوعية الدموية، تطلق الخلايا البطانية عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية مما يؤدي إلى تجنيد الخلايا الحوطية لتكوين تكوين BRB بشكل مناسب [72]. يقلل ارتفاع السكر المزمن في الدم من إشارات مستقبل PDGE، مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج للخلايا الحوطية ونتيجة لذلك، يؤدي فقدان الخلايا الحوطية عبر تقليل إشارات PDGFR إلى تعزيز إشارات VEGFA وزيادة نفاذية الأوعية الدموية. يلعب الإجهاد التأكسدي دورًا محوريًا في التسبب في أمراض الشبكية المزمنة وتطورها، مثل اعتلال الشبكية السكري أو التهاب الشبكية الصباغي [74،73]. أثناء عملية ضعف NVU في اعتلال الشبكية السكري، يتم إنشاء أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) بما في ذلك أنيون الأكسيد وبيروكسيد الهيدروجين بسبب خلل في تكوين الجذور الحرة وإزالتها. معظم المسارات المرضية، بما في ذلك مسار البوليول، ومسار الهيكسوسامين، ومسار AGE، ومسار PKC، يمكن أن تبلغ ذروتها في الإجهاد التأكسدي. على سبيل المثال، في مسار البوليول، ينقل إنزيم الألدوز المختزل الغلوكوز إلى سوربيتول ويحول هيدروجيناز السوربيتول السوربيتول إلى فركتوز . خلال هذه العملية، يتم استهلاك جزيء مضاد للأكسدة، وهو فوسفات نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد (NAPDH)، بشكل مفرط، مما يؤدي إلى تقليل تخليق الجلوتاتيون. وبالإضافة إلى ذلك، يتم زيادة النيكوتيناميد الأدينين ثنائي النوكليوتيد (NADH). يؤدي التراكم المفرط لـ ROS إلى الالتهاب وضعف NVU وموت الخلايا وبالنهاية حدوث اعتلال الشبكية السكري . يعد الالتهاب أحد العوامل المرضية التي يمكن أن تتطور خلال تطور اعتلال الشبكية السكري [75]. على سبيل المثال، يعد DME أحد التغييرات التي تهدد الرؤية في البقعة الصفراء لدى مرضى السكري ويعاني 4% من مرضى السكري من وذمة بقعية [64]. يمكن أن يتطور DME حتى في المراحل المبكرة من اعتلال الشبكية السكري. لا تزال الآلية الدقيقة لتطوير DME غير معروفة ولكن العلاجات المضادة لـ VEGF هي المعيار الذهبي للعلاج [76،66،65]. أيضًا السيتوكينات الالتهابية الأخرى مثل IL-6 وIL-8 تشارك في تطوير حالة الالتهاب [77].

لا يمكن للعوامل المضادة لـ VEGF تقليل مستوى السيتوكينات الأخرى في الجسم الزجاجي، لكن حقن أسيتونيد تريامسينولون داخل الجسم الزجاجي يمكن أن تقلل من هذه السيتوكينات الالتهابية. يؤدي ارتفاع السكر المزمن في الدم إلى تحلل السكر وتفاعله مع الأحماض الأمينية، وهو ما يسمى تفاعل ميلارد، وتؤدي تفاعلات تحلل السكر غير الأنزيمية إلى ظهور منتجات إعادة تترسب وترتبط تساهميًا بشكل غير عكوس . لوحظ وجود سماكة في BM الوعائي في اعتلال الشبكية السكري مما يؤدي إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية [78]. تراكم AGEs يمكن أن يؤدي إلى تنكس الشبكية في شبكية العين المصابة بالسكري.

9-التشخيص:

9.1 الأعراض:

في المراحل الأولية من اعتلال الشبكية السكري، يكون المرضى بشكل عام بدون أعراض؛ ومع ذلك، في المراحل الأكثر تقدمًا من المرض، قد يعاني المرضى من أعراض تشمل عدم وضوح الرؤية، وتشوه، وفقدان حدة البصر التدريجي. الدعامة الأساسية لتشخيص اعتلال الشبكية السكري هي فحص العين الكامل وفحص الشبكية المتوسعة بواسطة طبيب عيون أو أخصائي شبكية أو جراح شبكية. يتمتع الفحص الروتيني بالقدرة على زيادة تغطية الفحص للمرضى المعرضين لمخاطر عالية والذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري في البيئات النائية والفقيرة بالموارد أو في المناطق التي لا يتوفر فيها طبيب عيون أو متخصص في شبكية العين، دون التعرض لخطر اعتلال الشبكية السكري وفرصة الوقاية من خسارة الرؤية [79]. تمدد الأوعية الدموية الدقيقة هي أول علامة سريرية لاعتلال الشبكية السكري وتحدث بشكل ثانوي نتيجة لتوسع جدار الشعيرات الدموية بسبب فقدان الخلايا الحوطية. تظهر على شكل نقاط حمراء صغيرة في طبقات الشبكية السطحية، ويلاحظ تراكم للفيبرين وخلايا الدم الحمراء في تجويف الأوعية الدموية الدقيقة.

يؤدي التمزق إلى نزيف الشبكية. قد تظهر المناطق المصابة باللون الأصفر مع مرور الوقت، حيث تتكاثر الخلايا البطانية ويزداد سمك الغشاء القاعدي. يحدث النزف النقطي والبقعي عندما تتمزق تمددات الأوعية الدموية الدقيقة في الطبقات العميقة من شبكية العين[80] . ويلاحظ النزيف على شكل لهب و يحدث في طبقة الألياف العصبية الأكثر سطحية. ويلاحظ أيضاً الوذمة الشبكية والإفرازات الصلبة والتي تنجم عن انهيار حاجز الدم في شبكية العين، مما يسمح بتسرب بروتينات المصل والدهون والبروتين من الأوعية. وخلال الفحص يلاحظ بقع القطن والصوف هي احتشاءات في طبقة الألياف العصبية نتيجة انسداد الشرايين قبل الشعيرات الدموية. مع استخدام تصوير الأوعية فلوريسين و غالبًا ما يسبب هذه الحالة تمدد الأوعية الدموية الدقيقة وفرط نفاذية الأوعية الدموية.خلال الفحص يلاحظ شكل الحلقات الوريدية في كثير من الأحيان بالقرب من مناطق عدم التروية وتعكس نقص تروية الشبكية المتزايد. حدوثها هو المؤشر الأكثر أهمية للتطور إلى اعتلال الشبكية السكري التكاثري.

أما بالنسبة لوذمة البقعة الصفراء تعد الوذمة البقعية هي السبب الرئيسي لضعف البصر لدى مرضى السكري. يتم تشخيص 75000 حالة جديدة من الوذمة البقعية سنويًا. قد يكون هذا الاضطراب بسبب تلف وظيفي وتنخر الشعيرات الدموية في شبكية العين.

9.2 الفحوص:

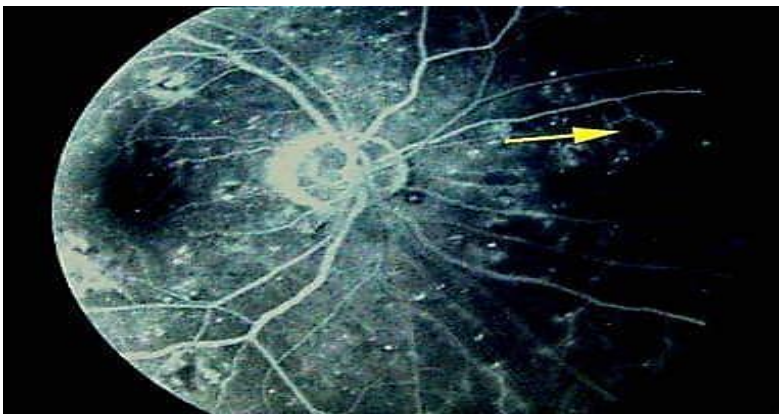
❖ الغلوكوز الصيامي والهيموجلوبين A1c:

يعد الغلوكوز والهيموجلوبين (HbA1c) أثناء الصيام من الاختبارات المهمة التي يتم إجراؤها للمساعدة في تشخيص مرض السكري. يعد مستوى HbA1c مهمًا أيضًا في رعاية المتابعة طويلة المدى للمرضى المصابين بداء السكري واعتلال الشبكية السكري. قامت البيانات المستمدة من دراسة وبائية حول متلازمة مقاومة الأنسولين (DESIR) بتقييم اعتلال الشبكية السكري لدى 235 فردًا مصابًا بداء السكري و227 فردًا يعانون من ضعف مستويات الغلوكوز في بلازما أثناء الصيام [81]

وجدت الدراسة أن خطر الإصابة باعتلال الشبكية السكري كان أعلى لدى الأفراد الذين لديهم مستوى الجلوكوز في بلازما الصيام أكثر من 108 ملغ/ديسيلتر ومستوى HbA1c أكثر من 6%. إن السيطرة على مرض السكري والحفاظ على مستوى HbA1c في نطاق 6–7٪ هي أهداف الإدارة المثلى لمرض السكري واعتلال الشبكية السكري. إذا تم الحفاظ على المستويات، فسيتم تقليل تطور اعتلال الشبكية السكري بشكل كبير، وفقًا لتجربة السيطرة على مرض السكري ومضاعفاته.

❖ تصوير الأوعية بالفلورسين:

يعد تصوير الأوعية بالفلوريسين أداة مساعدة بالغة الأهمية في تشخيص وعلاج اعتلال الشبكية السكري. تظهر تمدد الأوعية الدموية الدقيقة كآفات شديدة في المراحل المبكرة من تصوير الأوعية الدموية. يمكن تمييز النزف البقعي والنقطي عن تمددات الأوعية الدموية الدقيقة على أنها ناقصة التألق وليست مفرطة التألق. تظهر مناطق عدم التروية على شكل بقع متجانسة ناقصة التألق أو بقع داكنة تحدها أوعية دموية مسدودة[82]. يتم إثبات تشوهات الأوعية الدموية الدقيقة داخل الشبكية من خلال الأوعية الجانبية التي لا تتسرب إليها المادة المشعة ، وعادة ما توجد في حدود الشبكية. شبكات الأوعية الدموية الضعيفة تتسرب منها الصبغة بسبب نفاذيتها العالية؛ تبدأ كمناطق شديدة التألق تزداد في الحجم والكثافة في المراحل اللاحقة من الاختبار[83].



الشكل (2) : تصوير الأوعية الدموية بالفلورسين يوضح منطقة عدم التروية الشعرية.

❖ **التصوير المقطعي التوافقي البصري:**

يستخدم التصوير المقطعي التوافقي البصري (OCT) الضوء لتوليد صورة مقطعية لشبكية العين. يستخدم هذا الاختبار لتحديد سمك الشبكية ووجود تورم داخل الشبكية وكذلك فحص الجسم الزجاجي. يستخدم هذا الاختبار بشكل خاص لتشخيص وإدارة الوذمة البقعية السكرية أو الوذمة البقعية ذات الأهمية السريرية. يمكن استخدام التصوير بالموجات فوق الصوتية B-scan لتقييم حالة الشبكية إذا كانت الأوعية مسدودة بسبب نزيف الجسم الزجاجي [84].

10- الخيارات العلاجية في اعتلال الشبكية السكري:

لقد تزايدت الأدلة على الخيارات العلاجية لاعتلال الشبكية السكري بشكل كبير في الآونة الأخيرة. لقد ركز معظم الباحثين على علاجات ضعف NVU لاعتلال الشبكية السكري، أي علاجات كل من التشوهات الوعائية والعصبية في اعتلال الشبكية السكري.

10.1 مضادات الأكسدة:

هناك نوعان رئيسيان من مضادات الأكسدة، الفلافونوئيدات والكاروتينات، التي تقلل من الإجهاد التأكسدي في اعتلال الشبكية السكري. نظرًا لأن معظم المسارات الناجمة عن الإجهاد الناتج عن مرض السكري قد تبلغ ذروتها في الإجهاد التأكسدي [85]، فقد تكون مضادات الأكسدة أحد الخيارات العلاجية الواعدة لمنع تطور اعتلال الشبكية السكري المبكر.

أحد مركبات الفلافونوئيدات هو الكركمين. أدى إعطاء الكركمين في الجرذان المصابة بداء السكري إلى تحسين كل من تشوهات الأوعية الدموية والتشوهات العصبية، أي تقليل VEGF وα-TNF، وحماية سماكة الشعيرات الدموية ، وتقليل الإجهاد التأكسدي، وحماية تلف الشبكية الداخلي [87،86]. تشير تجربة سريرية حديثة إلى أن الكركمين يقلل بشكل طفيف من مستويات السيتوكينات المسببة للالتهابات والوسائط الالتهابية القابلة للذوبان في الجسم الزجاجي عند المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية السكري التكاثري [88].

الكاروتينات الأكثر فعالية هي اللوتين وزياكسانثين.أظهرت كل من الدراسات السريرية والتجريبية آثارها العلاجية على اعتلال الشبكية السكري. في مرض السكري التجريبي، قلل اللوتين والزياكسانثين من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية، والسيتوكينات الالتهابية، وتشوهات الأوعية الدموية، وموت الخلايا المبرمج في الشبكية، وحماية الوظيفة البصرية [90،89]. في التجارب السريرية، أدى اللوتين والزياكسانثين إلى تحسين وظيفة البقعة الصفراء في العيون وتحسين استجابة الشبكية لدى مرضى السكري من النوع 2 [91,92].

تم استخدام كانسات الجذور الحرة ، مثل دوبيسيلات الكالسيوم (CaD)، كعامل وقائي للأوعية لأن CaD يمنع نفاذية الأوعية الدموية ويقلل من تسرب الأوعية الدموية والسيتوكينات المسببة للالتهابات [95،94،93]. بالإضافة إلى ذلك، يعمل CaD على تحسين استجابات مخطط كهربية الشبكية أشارت التجارب السريرية السابقة إلى أنه في المرحلة المبكرة من اعتلال الشبكية السكري، يمنع CaD تطور اعتلال الشبكية السكري [96،97].

10.2 العوامل المضادة للالتهاب:

يلعب IL−1β، وهو السيتوكين الالتهابي المحوري، دورًا حاسمًا في التسبب في اعتلال الشبكية السكري . بالإضافة إلى ذلك، ترتبط و6−IL، و8−IL، و1−MCP، وVEGF، بالتسبب في اعتلال الشبكية السكري. على الرغم من أن TNF−α يرتبط أيضًا بالتسبب في اعتلال الشبكية السكري [98]، يعد مثبط إشارات السيتوكين SOCS 1 أحد أفراد عائلة SOCS، وهو بروتين محفز للسيتوكينات داخل الخلايا. SOCS1 هو منظم سلبي لـ IL−6 وTNF−α وينظم إشارات مستقبلات السيتوكينات من خلال التلقيم الراجع السلبي [99]. SOCS3 هو مثبط المسار الأساسي للحماية العصبية والتجديد، ومحولات إشارة يانوس كيناز ومنشطات مسار النسخ [100].

وجدت نتائج دراسة حديثة أن التقطير الموضعي للببتيد المشتق من SOCS1 في الفئران المصابة بداء السكري قلل من الخلايا الدبقية الصغيرة المنشطة والسيتوكينات المسببة للالتهابات بما في ذلك IL-1β و IL-6، وحسّن وظيفة الشبكية وتسرب الأوعية الدموية [101]. تلعب الخلايا الدبقية الصغيرة دورًا محوريًا في الاستجابات الالتهابية في اعتلال الشبكية السكري . المينوسكلين هو أحد المضادات الحيوية المشتقة من التتراسيكلين، يقلل من السيتوكينات الالتهابية، بما في ذلك IL-1β، عن طريق تثبيط تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة في اعتلال الشبكية السكري [102]. يقلل المينوسكلين موت الخلايا العصبية في شبكية العين عن طريق تقليل تنشيط كاسباس 3 و يقلل من مستويات متيلة الهيستونات ، والتي يسببها تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة في شبكية العين [103]. ومع ذلك، أشارت نتائج دراسة حديثة إلى أن المينوسكلين أدى إلى تحسن جزئي في اعتلال الشبكية السكري في كل من نماذج الفئران من النوع 1 والنوع 2، لكنه لم يكن أفضل من العلاجات المتاحة حاليًا، أو الأنسولين، أو البيوجليتازون [104]. وبالتالي، قد يكون استخدام المينوسكلين محدودًا لعلاج اعتلال الشبكية السكري.

10.3 العوامل العصبية :

يعد BDNF أحد أفراد عائلة عوامل نمو الأعصاب ويرتبط بالتسبب في اعتلال الشبكية السكري و ويعد أحد الخيارات العلاجية. ينخفض مستوى BDNF في المصل والخلط المائي لدى مرضى السكري بشكل كبير [105]. وبالتالي، يمكن أن يكون مستوى BDNF في الدم مؤشرًا على تطور اعتلال الشبكية السكري [106]. يرتبط كل من BDNF و NT-4 بنفس المستقبل عالي وينظمان البقاء ومسارات التجدد في الشبكية [107]. يحمي BDNF الخارجي الخلايا العصبية في شبكية العين [108] ويسهل تجديد الخلايا العصبية في ظل ظروف ارتفاع الغلوكوز. في العديد من الدراسات ، لوحظ أن التأثير التجديدي لـ NT-4 أفضل من تأثير BDNF في شبكية العين المزروعة في وسط عالي الغلوكوز [109]. أشارت دراسة أخرى إلى أن جرعة زائدة من BDNF يمكن أن تسبب التهاب الشبكية.

وبالتالي، يجب العثور على التركيز الأمثل لـ BDNF لعلاج اعتلال الشبكية السكري. نظرًا لأن نصف عمر بروتين BDNF قصير، فقد تم مؤخرًا تطوير العديد من أنظمة توصيل الجسيمات النانوية [111,110]. يتم إفراز PEDF، وهو أحد مضادات الأكسدة ، من قبل خلايا شبكية مختلفة، بما في ذلك الخلايا الظهارية الصبغية للشبكية، وله عمليتان، وهما حماية الأوعية الدموية والحماية العصبية. في النماذج الحيوانية المصابة بداء السكري، يقلل الحقن داخل الجسم الزجاجي لـ PEDF من تلف الخلايا العصبية في شبكية العين ويقلل من التعبير عن VEGF كمضاد للأكسدة [112]. علاوة على ذلك، فإن التقطير الموضعي لـ PEDF يقلل من موت خلايا العقدة الشبكية، ويؤدي لتنشيط خلايا مولر، وتسرب الأوعية الدموية في شبكية العين [113]. في الآونة الأخيرة، تم تطوير الببتيدات المشتقة من PEDF ذات الفعالية المثبطة للأوعية الدموية لترجمة علاج PEDF إلى الممارسة السريرية [114]. يمتلك السوماتوستاتين تأثيرات مضادة لتولد الأوعية وتأثيرات واقية للأعصاب ويعمل من خلال مستقبل السوماتوستاتين 2. العلاج الموضعي للسوماتوستاتين يخفف من تنكس الخلايا العصبية [115]. ومع ذلك، في تجربة سريرية عشوائية متعددة المراكز، دراسة EUROCONDOR، لم تحمي قطرات العين السوماتوستاتين الخلايا العصبية في شبكية العين ولكنها قللت من تطور الخلل العصبي الموجود مسبقًا في الخلايا العصبية في شبكية العين [116]. يتم التعبير عن مستقبلات الببتيد الشبيه بالجلوكاجون -1 (GLP-1) في شبكية العين [117]، وينخفض التعبير عنها لدى مرضى السكري [118]. الإعطاء الموضعي لمنبهات مستقبلات GLP-1 تعمل على تحسين التنكس العصبي في شبكية العين [119]. ومع ذلك، في تجربة LEADER، لم يمنع الليراجلوتايد، وهو نظير GLP-1، تطور اعتلال الشبكية السكري. وقد لوحظت معدلات أعلى نسبيًا لأحداث اعتلال الشبكية عند استخدام الليراجلوتيد مقارنةً بالعلاج الوهمي [120]. علاوة على ذلك، في تجربة SUSTAIN-6، أدى سيماجلوتيد، وهو نظير آخر لـGLP-1، إلى تفاقم تطور اعتلال الشبكية السكري بشكل أكبر مع سيماجلوتيد مقارنةً بالعلاج الوهمي [121]. مجتمعة، فإن نظائر GLP-1 ليست فعالة في علاج اعتلال الشبكية السكري. على الرغم من أنه ليس عاملاً غذائيًا عصبيًا، إلا أن فينوفايبرات قد يكون دواءً مثاليًا لمنع تطور اعتلال الشبكية السكري.

يستخدم فينوفايبرات، وهو مستقبل ألفا المنشط بالبيروكسيسوم (PPARα)، كدواء لعلاج فرط شحميات الدم في جميع أنحاء العالم. وجدت تجربتان سريريتان عشوائيتان أن فينوفايبرات قلل بشكل كبير من تطور اعتلال الشبكية السكري [123,122] .

قلل فينوفايبرات من الإفراط في التعبير عن الفبرونكتين والكولاجين الرابع، في الخلايا البطانية [124] والخلايا البطانية الصبغية لشبكية العين [125] , تشن وزملاؤه . ذكروا أن منبهات PPARα قللت من الإفراط في التعبير عن MCP-1 و ICAM-1 و VEGF، ومنعت العامل المحفز لنقص الأكسجة -1 , أدت هذه التغييرات إلى تقليل تسرب الأوعية الدموية في شبكية العين المصابة بالسكري [126]. علاوة على ذلك، قلل الفينوفايبرات من تنشيط الخلايا الدبقية وموت الخلايا العصبية في شبكية العين نظرًا لوجود تأثيرات وقائية للأوعية الدموية ووقائية للأعصاب، يعد فينوفايبرات دواءً مثاليًا لاستهداف قصور NVU الناتج عن اعتلال الشبكية السكري المبكر.

11- اعتلال الأعصاب السكري:

تتميز الاعتلالات العصبية بالفقدان التدريجي لوظيفة الألياف العصبية. التعريف المقبول على نطاق واسع للاعتلال العصبي المحيطي السكري هو "وجود أعراض و/أو علامات خلل في الأعصاب الطرفية لدى مرضى السكري بعد استبعاد الأسباب الأخرى [127] الاعتلالات العصبية هي أكثر المضاعفات شيوعًا لمرض السكري (DM)، حيث تؤثر على ما يصل إلى 50٪ من المرضى الذين يعانون من النمط الأول والنمط الثاني من مرض السكري. في داء السكري من النمط الأول، عادة يتطور اعتلال الأعصاب بعد سنوات عديدة من ارتفاع السكر في الدم لفترة طويلة. على العكس من ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من داء السكري من النمط الثاني قد يصابون باعتلال الأعصاب بعد سنوات قليلة فقط من ضعف التحكم في نسبة السكر في الدم. في بعض الأحيان، يعاني هؤلاء المرضى بالفعل من الاعتلال العصبي في وقت التشخيص. الاعتلالات العصبية تؤثر بشدة على نوعية حياة المرضى.

علاوة على ذلك، في حين أن الأعراض الأولية للاعتلال العصبي يمكن أن تكون مزعجة للغاية، فإن المضاعفات الثانوية (مثل تقرحات القدم وعدم انتظام ضربات القلب والاضطرابات المعوية والوقوع أثناء الحركة) أكثر خطورة ويمكن أن تؤدي إلى الكسور وبتر الأطراف وحتى الموت في المرضى الذين يعانون من مرض السكري. بما أن الاعتلال العصبي السكري يمكن أن يظهر مع مجموعة واسعة من الأعراض الحسية والحركية واللاإرادية، فيمكن استخدام قائمة منظمة من الأعراض للمساعدة في فحص جميع مرضى السكري من أجل البحث عن اعتلال عصبي محتمل. يجب أن يتضمن الفحص البدني للمرضى الذين يشتبه في أنهم يعانون من اعتلالات عصبية حسية أو اعتلالات عصبية بؤرية مع تقييم شامل لكل من الاعتلال العصبي المحيطي والاعتلال العصبي اللاإرادي [128]. توصي العديد من المنظمات الطبية بإدراج اختبارات الفيزيولوجيا الكهربية في تقييم الاعتلال العصبي السكري. تتضمن مجموعة الاختبارات التشخيص الكهربي كلاً من اختبار التوصيل العصبي وتخطيط كهربية العضل بالإبرة للعضلات البعيدة المتضررة عادةً. يجب أن يبدأ علاج الاعتلال العصبي السكري عند التشخيص الأولي لمرض السكري. يجب أن يكون طبيب الرعاية الأولية في حالة تأهب لتطور الاعتلال العصبي أو حتى وجوده في وقت التشخيص الأولي لمرض السكري لأن الفشل في تشخيص اعتلال الأعصاب السكري يمكن أن يؤدي إلى عواقب وخيمة، بما في ذلك الإعاقة وبتر الأطراف [129]. بالإضافة إلى ذلك، يكون طبيب الرعاية الأولية مسؤولاً عن تثقيف المرضى حول المضاعفات الحادة والمزمنة لمرض السكري.

يحتاج المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب المحيطية الناتج عن مرض السكري إلى متابعة أكثر، مع إيلاء اهتمام خاص لفحص القدم. يتضمن علاج الاعتلال العصبي السكري طريقتين: علاجات لتخفيف الأعراض وعلاجات قد تبطئ تطور الاعتلال العصبي. من بين جميع العلاجات، ربما يكون التحكم الدقيق والمستقر في نسبة السكر في الدم هو الأكثر أهمية لإبطاء تطور الاعتلال العصبي. تتوفر العديد من الأدوية لعلاج آلام الأعصاب الناتجة عن مرض السكري، على الرغم من أن معظمها لم تتم الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لهذا الاستخدام. يشمل العلاج غير الدوائي إعادة التأهيل، والتي قد تشمل العلاج الجسدي والنفسي .

إن مراجعة تشريح الجهاز العصبي المحيطي يمكن أن تسهل فهم تصنيف الاعتلال العصبي المحيطي السكري. يمكن تصنيف الخلايا العصبية المحيطية على نطاق واسع إلى حركية أو حسية أو ذاتية. تنشأ الخلايا العصبية الحركية في الجهاز العصبي المركزي (CNS) وتمتد إلى القرن الأمامي للحبل الشوكي. من القرن الأمامي، تخرج من الحبل الشوكي (عبر الجذور البطنية) وتتحد مع ألياف أخرى في الضفائر العضدية أو القطنية وتعصب أعضائها المستهدفة من خلال الأعصاب الطرفية. تنشأ الخلايا العصبية الحسية في العقد الجذرية الظهرية (التي تقع خارج الحبل الشوكي) وتتبع مسارًا مشابهًا مع الخلايا العصبية الحركية. تنقسم الخلايا العصبية الحسية إلى فئات وفقًا للطريقة الحسية التي تنقلها. تتكون الخلايا العصبية اللاإرادية من أنواع ودي وغير ودي. في المحيط، تترك ألياف ما قبل العقدة الجهاز العصبي المركزي وتتشابك مع الخلايا العصبية بعد العقدية في السلسلة الودية أو في العقد الودية. تتأثر الألياف الأصغر أولاً عند ارتفاع السكر ومع استمرار التعرض لارتفاع السكر في الدم، تتأثر الألياف الأكبر حجمًا. تتوسط الألياف ذات الأحجام المختلفة أنواعًا مختلفة من الإحساس.

12- الفيزيولوجيا المرضية:

إن العوامل التي تؤدي إلى تطور الاعتلال العصبي السكري ليست مفهومة بشكل كامل، وقد تم طرح فرضيات متعددة [130- 139]. لكن بحسب أغلب الدراسات فإن الإصابة بمرض اعتلال الأعصاب السكري ناجم عن عدة عوامل. يعتمد تطور الأعراض على العديد من العوامل، مثل فرط سكر الدم وعوامل الخطر الأخرى مثل ارتفاع الدهون وارتفاع ضغط الدم والتدخين وزيادة الطول والتعرض الكبير لعوامل أخرى قد تكون سامة للأعصاب مثل الإيثانول. قد تلعب العوامل الوراثية أيضًا دورًا في تطور اعتلال الأعصاب السكري [140]. من المحتمل أن تشمل الآليات البيوكيميائية المساهمة المهمة في تطوير الأشكال الأكثر شيوعًا لاعتلال الأعصاب السكري مسار البوليول، والمنتجات النهائية لعملية السكر المتقدمة، والإجهاد التأكسدي.

12-1 مسار البوليول:

يؤدي ارتفاع السكر في الدم إلى زيادة مستويات الجلوكوز داخل الخلايا في الأعصاب، مما يؤدي إلى تشبع مسار تحلل السكر الطبيعي. يتم تحويل الجلوكوز الزائد إلى مسار البوليول وتحويله إلى السوربيتول والفركتوز بواسطة إنزيمات ألدوز ريدكتاز والسوربيتول ديهيدروجينيز. [141] يؤدي تراكم السوربيتول والفركتوز إلى انخفاض الميوينوزيتول العصبي، وانخفاض نشاط الغشاء- +Na+/K ATPaseوضعف النقل المحوري، والانهيار الهيكلي للأعصاب،. هذا هو الأساس الذي تم استخدامه لتطوير و استخدام مثبطات اختزال الألدوز لتحسين التوصيل العصبي. [142]

12-2 المنتجات النهائية لعملة ربط السكر المتقدمة (الغلوزة):

الغلوزة هي الارتباط التساهمي لسكر ببروتين أو ليبيد. السكريات التي تساهم في الغلوزة هي: الغلوكوز، الفركتوز ومشتقاتهما. الغلوزة هي عملية غير إنزيمية مسؤولة على العديد من المضاعفات الوعائية الكبيرة والصغيرة في السكري، ولها دور في بعض أمراض الشيخوخة. يُعتقد أن النواتج النهائية للغلوزة تلعب دورا مسببا للمضاعفات الوعائية في السكر. [143]. تملك خلايا الدم الحمراء عمر ثابت يقدر بـ120 يوما وهي متاحة لقياس الهيموغلوبين المغلوز. يسمح قياس- HbA1c وهو الهيئة الشائعة من الهيموغلوبين المغلوز- بمراقبةٍ متوسطة المدى لمستوى السكر في الدم لدى المرضى بالسكري. بعض النواتج المغلوزة لها دور في العديد من الأمراض المزمنة المتصلة بالشيخوخة. في الأمراض القلبية الوعائية تتضرر البطانة الغشائية والفيبرينوجين والكولاجين، وفي مرض آلزهايمر البروتينات النشوانية هي نواتج جانبية للغلوزة النهائية المتقدمة.(AGEs) يمكن أن تتعرض الخلايا التي تعيش طويلا مثل العصبونات ومختلف أنواع خلايا الدماغ، والبروتينات التي تبقى لمدة طويلة مثل البلورين الخاص بالعدسة والقرنية، والدنا إلى غلوزة مع مرور الزمن.

وينتج عن التضرر بواسطة الغلوزة تصلب الكولاجين في جدران الأوعية الدموية، وهو ما يؤدي إلى ضغط دموي مرتفع خاصة لدى مرضى السكري. تسبب الغلوزة كذلك وهناً في كولاجين جدران الأوعية الدموية وهو ما يؤدي إلى ضرر صغير أو كبير يمكن أن يؤدي –لو حدث في الدماغ– إلى سكتة دماغية

12-3 الاجهاد التأكسدي:

قد يكون زيادة إنتاج الجذور الحرة في مرض السكري ضارًا من خلال عدة آليات غير مفهومة تمامًا. وتشمل هذه الأضرار المباشرة للأوعية الدموية مما يؤدي إلى نقص تروية العصب وتسهيل تفاعلات AGE. على الرغم من الفهم غير الكامل لهذه العمليات، فإن استخدام حمض ألفا ليبويك المضاد للأكسدة قد يساعد على تحسين أعراض الاعتلال العصبي [144، 145، 146].

12-4 العوامل المساهمة ذات الصلة:

في حالة متلازمات الاعتلال العصبي السكري البؤري أو غير المتماثل، قد تلعب إصابة الأوعية الدموية أو المناعة الذاتية أدوارًا أكثر أهمية [147]. أشارت دراسة مستعرضة للحالات والشواهد أجراها غاستو و زملاؤه إلى أنه في المرضى الذين يعانون من داء السكري من النمط الأول (DM)، تشارك العوامل اللاجينية في تطور الاعتلال العصبي اللاإرادي. أظهر مرضى T1DM الذين يعانون من الاعتلال العصبي اللاإرادي اختلافات في متيلة الجينات مقارنة بمرضى T1DM الذين لا يعانون من اعتلال عصبي[148]. على سبيل المثال، في جين NINJ2، الذي يشارك في تجديد الأعصاب، كان لدى المرضى الذين يعانون من الاعتلال العصبي اللاإرادي قدر أكبر بكثير من المتيلة في المحور العصبي الأول مقارنة بالمرضى الآخرين الذين يعانون من النوع 1.

بالإضافة إلى ذلك، هناك جينان مشاركان في وظائف الأعصاب، BRSK2 وCLDN4، أظهرا انخفاضًا في المتيلة (في منطقة الإنترون الأول لـ BRSK2 ومناطق UTR'5 لـ CLDN4) في المرضى الذين يعانون من الاعتلال العصبي [149]. أشارت دراسة أجراها جرونر وزملاؤه حول آفات العصب الوركي في اعتلال الأعصاب السكري إلى أن تطور الآفة يرتبط بشكل كبير بمدة الإصابة بمرض السكري، ويصل إلى أهمية سريرية "بمجرد تأثر كمية كبيرة من الحزيمات العصبية" .[150]

13- المسببات:

تشمل عوامل الخطر المرتبطة بأعراض أكثر شدة ما يلي [151] :

- ضعف السيطرة على نسبة السكر في الدم.
- تقدم العمر.
- ارتفاع ضغط الدم.
- مدة طويلة من مرض السكري.
- اضطراب شحميات الدم.
- التدخين
- تناول الكحول بكميات كبيرة
- النمط الظاهري HLA-DR3/4
- زيادة الطول

يعتمد تطور الأعراض على العديد من العوامل، مثل التعرض لفرط سكر الدم وعوامل الخطر الأخرى مثل ارتفاع الدهون وضغط الدم والتدخين وزيادة الطول والتعرض العالي لعوامل أخرى قد تكون سامة للأعصاب مثل الإيثانول. قد تلعب العوامل الوراثية أيضًا دورًا في تطور المرض .[140]

تم وصف اعتلالات الأعصاب المحيطية لدى المرضى الذين يعانون من مرض السكري الأولي (النمطان 1 و 2) وفي الأشخاص الذين يعانون من مرض السكري الثانوي لأسباب متنوعة، مما يشير إلى آلية مسببة شائعة تعتمد على ارتفاع السكر الدم المزمن.

تلقت مساهمة ارتفاع السكر في الدم دعمًا قويًا من تجربة السيطرة على مرض السكري ومضاعفاته [152]. تم تفسير الارتباط بين ضعف تحمل الجلوكوز والاعتلال العصبي المحيطي على أنه دليل إضافي على تأثير ارتفاع السكر في الدم على الأعصاب، على الرغم من أن هذه العلاقة مثيرة للجدل بالنسبة لمرض السكري من النوع 2 ومقدمات السكري [153– 156]. أشارت دراسة أجراها جينوس وزملاؤه إلى أنه في المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النمط الأول، تتطور آفات الأعصاب مثل الاعتلال العصبي السكري المتماثل البعيد عند ضعف التحكم في نسبة السكر في الدم وفقدان التوصيل العصبي، بينما في مرض السكري من النمط 2، تنشأ هذه الآفات بالارتباط مع تغيرات استقلاب الدهون [157].

أشارت دراسة أجراها باي ,وزملاؤه إلى أنه لدى البالغين المصابين بداء السكري من النمط 2، توجد علاقة بين التباين في نسبة الجلوكوز في البلازما أثناء الصيام وخطر الإصابة بالاعتلال العصبي المحيطي السكري المؤلم. باستخدام معامل التباين (CV) لجلوكوز البلازما الصيامي، وجد الباحثون أنه بعد النظر في نسبة HbA1c، كانت نسب الأرجحية لتطور اعتلال الأعصاب المحيطية المؤلم الناتج عن مرض السكري 4.08 و5.49 للربعين الثالث والرابع من الحياة، على التوالي، مقارنة مع الربع الأول [158].

أشارت دراسة أجراها جون وزملاؤه إلى أن انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم (OSA) يرتبط بالاعتلال العصبي بالألياف الصغيرة في مرض السكري من النمط 2، مع تنشيط بوليميريز الريبوز ثنائي فسفات الأدينوزين باعتباره آلية محتملة وراء ارتباط OSA بالاعتلال العصبي المحيطي السكري والخلل البطاني [159].

وجدت دراسة أجراها دابيليا وزملاؤه أنه بين المراهقين والشباب الذين تم تشخيص إصابتهم بمرض السكري من النمط 1 أو النمط 2 خلال مرحلة الطفولة أو المراهقة، كان معدل انتشار اعتلال الأعصاب المحيطية حسب العمر أكبر لدى المصابين بداء السكري من النمط 2 مقارنة بالمرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع 1 (17.7% مقابل 8.5% على التوالي).

وبعد إجراء تعديلات على عوامل الخطر المحددة التي تم قياسها مع مرور الوقت، كانت نسبة الأرجحية للاعتلال العصبي المحيطي لدى المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 مقابل أولئك الذين يعانون من النوع 1 (2.52) [160].

14- الانتشار:

4-1 إحصائيات الولايات المتحدة:

قدرت دراسة أمريكية كبيرة أن 47% من مرضى السكري يعانون من حالات من الاعتلال العصبي المحيطي [161]. يقدر أن الاعتلال العصبي موجود في 7.5% من المرضى في وقت تشخيص مرض السكري. أكثر من نصف الحالات هي اعتلال عصبي محيطي. المتلازمات البؤرية مثل متلازمة النفق الرسغي (14-30٪)، [162، 163، 164] اعتلال الجذور / اعتلال الضفيرة، واعتلال الأعصاب القحفية تمثل باقي الحالات. لا توجد بيانات انتشار قوية للمتلازمتين الأخيرتين. يرجع التباين الواسع في بيانات انتشار اعتلال الأعصاب السكري إلى عدم وجود معايير ثابتة للتشخيص، وطرق مختلفة لاختيار المرضى للدراسة، واستخدام تقنيات تقييم مختلفة.

بالإضافة إلى ذلك، نظرًا لأن العديد من المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب السكري لا تظهر عليهم أعراض في البداية، فإن الكشف يعتمد بشكل كبير على الفحص العصبي الدقيق الذي يجريه طبيب الرعاية الأولية. قد يؤدي استخدام تقنيات تشخيصية إضافية، مثل الاختبارات الحسية الذاتية أو الكمية، إلى ارتفاع معدل الانتشار المسجل [165، 166].

2-4 الإحصائيات الدولية:

في مجموعة مكونة من 4400 مريض بلجيكي، وجد بيرارت وزملاؤه أن 7.5% من المرضى كانوا يعانون بالفعل من اعتلال الأعصاب عند تشخيص إصابتهم بمرض السكري. [167] وبعد 25 عامًا، ارتفعت نسبة المصابين بالاعتلال العصبي إلى 45%. في المملكة المتحدة، لوحظ أن معدل انتشار الاعتلال العصبي السكري بين سكان عيادات المستشفى يبلغ حوالي 29٪ [168].

وجدت دراسة أجراها بان وآخرون أنه في بكين، بلغ معدل انتشار الاعتلال العصبي المحيطي 21.92% و35.34% في المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع 1 والنوع 2، على التوالي [169]. نظرت دراسة كورية أجراها مون وزملاؤه في التغيرات التي طرأت على مدى 10 سنوات في انتشار الاعتلال العصبي السكري بين الأشخاص المصابين بداء السكري الذين تتراوح أعمارهم بين 30 عامًا أو أكثر. ووجد الباحثون أن معدل الانتشار السنوي ارتفع من 24.9% في عام 2006 إلى 26.6% في عام 2007. ثم انخفضت القيمة تدريجيا، حيث انخفضت إلى 20.8% في عام 2015. وكان معدل الانتشار أكبر بنسبة 3-4% لدى النساء مقارنة بالرجال طوال فترة الدراسة [170]. لم يتم إثبات ميل عنصري محدد للاعتلال العصبي السكري. ومع ذلك، فإن أفراد مجموعات الأقليات (على سبيل المثال، ذوي الأصول الأسبانية، والأمريكيين من أصل أفريقي) لديهم مضاعفات ثانوية أكثر من الاعتلال العصبي السكري، مثل بتر الأطراف السفلية، مقارنة بالبيض [150]. كما أنهم يتلقون المزيد من العلاج في المستشفى بسبب مضاعفات الاعتلال العصبي. يؤثر مرض السكري على الرجال والنساء بنسبة متساوية. ومع ذلك، فإن المرضى الذكور المصابين بداء السكري من النوع 2 قد يصابون باعتلال الأعصاب السكري في وقت أبكر من المريضات الإناث، [171] ويسبب ألم الاعتلال العصبي المزيد من المراضة لدى الإناث مقارنة بالذكور. يمكن أن يحدث الاعتلال العصبي السكري في أي عمر ولكنه أكثر شيوعًا مع زيادة العمر ومدة الإصابة بمرض السكري.

15- الإنذارات:

المرضى الذين يعانون من مرض السكري غير المعالج أو المعالج بشكل غير كاف لديهم معدلات مراضة ومضاعفات أعلى تتعلق بالاعتلال العصبي مقارنة بالمرضى الذين يعانون من مرض السكري الخاضع للسيطرة . قد تؤدي الصدمات المتكررة للمناطق المصابة إلى انهيار الجلد والتقرح التدريجي والعدوى وهذا قد يؤدي إلى البتر والوفاة. يعد علاج الاعتلال العصبي السكري مهمة صعبة للطبيب والمريض. معظم الأدوية الموصوفة لا تؤدي إلى تخفيف الأعراض بشكل كامل. التجارب السريرية جارية للمساعدة في إيجاد طرق جديدة لعلاج الأعراض وتأخير تطور المرض. معدل الوفيات أعلى لدى الأشخاص الذين يعانون من الاعتلال العصبي اللاإرادي القلبي الوعائي (CAN). كان معدل الوفيات الإجمالي على مدى فترات تصل إلى 10 سنوات هو 27% في المرضى الذين تم اكتشاف مرض السكري لديهم وهي نفس النسبة في سرطان الدم النخاعي المزمن، مقارنة بمعدل وفيات قدره 5% في الأشخاص الذين ليس لديهم دليل على داء السكري. تنتج المراضة من تقرح القدم وبتر الأطراف السفلية. يعد هذان المضاعفان السببين الأكثر شيوعًا لدخول المستشفى بين الأشخاص المصابين بمرض السكري في الدول الغربية. يعد الألم الشديد والدوخة والإسهال والعجز الجنسي من الأعراض الشائعة التي تقلل من جودة الحياة للمريض المصاب بمرض السكري. في المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب المحيطية السكرية، يكون التشخيص أسهل، ولكن تنخفض جودة حياة المريض المصاب بهذا النوع من الاعتلال. في دراسة كندية للمرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب السكري المؤلم والذين يتم علاجهم في المنشآت الصحية، وجد ماي وزملاؤها أنه بعد 12 شهرًا من المتابعة، تم تحقيق تحسن كبير في الألم والوظيفة في حوالي ثلث هؤلاء الأفراد. وشمل ذلك تقليل الألم بنسبة 30% أو أكثر في 37.2% من المرضى، والتحسن الوظيفي (تقليل 1 أو أكثر على مقياس تداخل الألم) في 51.2% من المرضى، وتحقيق كلا التحسنين في 30.2% من المرضى. وجد أن الإعطاء الدوائي ضروري لتدبير الأعراض ويتضمن استخدام مضادات الاكتئاب والمسكنات ومضادات الاختلاج [172].

16- الأعراض:

في داء السكري من النمط الأول، عادة ما يصبح اعتلال الأعصاب المحيطية عرضيًا بعد سنوات عديدة من ارتفاع السكر في الدم لفترة طويلة. على العكس من ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من داء السكري من النمط 2 قد يصابون باعتلال الأعصاب المحيطية بعد سنوات قليلة فقط من ضعف التحكم في نسبة السكر في الدم. في بعض الأحيان، يعاني هؤلاء المرضى بالفعل من الاعتلال العصبي في وقت التشخيص.

بما أن الاعتلال العصبي السكري يمكن أن يظهر على شكل مجموعة واسعة من الأعراض الحسية والحركية واللاإرادية، فيمكن استخدام قائمة منظمة من الأعراض للمساعدة في فحص جميع مرضى السكري بحثًا عن اعتلال عصبي محتمل.

16-1 الأعراض الحسية:

عادة ما يكون الاعتلال العصبي الحسي غير ظاهر في بداية الإصابة. قد تكون الأعراض الحسية سلبية أو إيجابية، منتشرة أو بؤرية. تشمل الأعراض الحسية السلبية الشعور بالخدر وعدم الإحساس، والذي قد يصفه المرضى بأنه يشبه ارتداء القفازات أو الجوارب.

من الشائع حدوث فقدان التوازن، خاصة مع إغلاق العينين، يمكن وصف الأعراض الإيجابية على أنها شعور بالحرقة، أو ألم واخز، أو مشاعر تشبه الصدمة الكهربائية، ، أو فرط الحساسية للمس.

16-2 الأعراض الحركية:

قد تشمل المشاكل الحركية الضعف البعيد أو القريب أو الأكثر بؤرية. في الأطراف العلوية، قد تشمل الأعراض الحركية المحيطية ضعف تنسيق الأعمال الدقيقة باستخدام اليد وصعوبة القيام بمهام مثل فتح الباب أو تشغيل المفاتيح. قد يكون صعوبة المشي أو التعثر المتكرر من الأعراض المبكرة لضعف القدم.

تشمل أعراض ضعف الأطراف القريبة صعوبة في صعود الدرج ونزوله، وصعوبة النهوض من وضعية الجلوس أو الاستلقاء، والسقوط بسبب انحناء الركبتين، وصعوبة رفع الذراعين فوق الكتفين. قد يُلاحظ ضعف بسيط في أصابع القدمين ؛ الضعف الشديد غير شائع وينبغي التحقيق في أسباب أخرى، مثل اعتلال الجذور والأعصاب الالتهابي المزمن المزيل للميالين (CIDP)، أو التهاب الأوعية الدموية.

3-16 الأعراض اللاإرادية:

قد يشمل الاعتلال العصبي اللاإرادي أجهزة القلب والأوعية الدموية والجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي والغدد العرقية. المرضى الذين يعانون من اعتلالات الأعصاب اللاإرادية المعممة قد يبلغون عن ترنح أو عدم استقرار في المشي أو الشعور بالدوار أو الإغماء. بالإضافة إلى ذلك، فإن الاعتلالات العصبية اللاإرادية لها أعراض أخرى تتعلق بالموقع التشريحي لتلف الأعصاب مثل الجهاز الهضمي، أو القلب والأوعية الدموية، أو المثانة . قد يؤدي الاعتلال العصبي اللاإرادي المعدي المعوي إلى ظهور الأعراض التالية [173] :

- صعوبة بلع
- الم في البطن
- غثيان/اقياء
- سوء الامتصاص
- إسهال أو إمساك.

قد ينتج عن الاعتلال العصبي اللاإرادي القلبي الوعائي الأعراض التالية [174] :

- هبوط ضغط انتصابى
- عدم انتظام ضربات القلب
- لانظمية القلب
- الشعور بالدوار الشديد عند تغيير الوضعية من الاستلقاء إلى الوقوف

قد يؤدي اعتلال أعصاب المثانة (الذي يجب تمييزه عن اضطرابات البروستات أو العمود الفقري) إلى ظهور الأعراض التالية:

- ضعف مجرى البول
- الشعور بعدم إفراغ المثانة بشكل كامل
- بذل جهد في الافراغ

قد يؤدي الاعتلال العصبي الحركي إلى ظهور الأعراض التالية:

- عدم تحمل الحرارة
- تعرق شديد في الرأس والرقبة والجذع مع عدم التعرق في الجزء السفلي من الجذع والأطراف

17- تصنيف ودرجات الاعتلال العصبي السكري:

اعتلالات الأعصاب السكرية غير متجانسة في النوع. وبالتالي، تم إنشاء عدة تصنيفات للاعتلال العصبي السكري والتعرف عليها. [177، 176، 175] سيتم عرض نظامين للتصنيف: نظام توماس والاعتلالات العصبية المتماثلة بالمقارنة مع غير المتماثلة.

17-1 نظام توماس:

يجمع نظام التصنيف الذي وضعه توماس [178] بين علم التشريح والفيزيولوجيا المرضية:

- الاعتلال العصبي الناتج عن ارتفاع السكر في الدم (الحاد)
- اعتلالات الأعصاب المتناظر المعمم
- الاعتلال العصبي الحسي
- الاعتلال العصبي الحسي الحركي
- الاعتلال العصبي اللاإرادي (القلب والأوعية الدموية، الجهاز الهضمي، البولي التناسلي، الحركية)

- اعتلالات الأعصاب البؤرية ومتعددة البؤر: تشمل هذه الفئة الاعتلال العصبي القحفي، واعتلال الأعصاب الحركية القريبة (الضمور العضلي)، واعتلال الجذور الصدرية أو القطنية، واعتلالات أعصاب الأطراف البؤرية (اعتلالات الأعصاب الانحباسية).
- اعتلال الأعصاب الالتهابي المزمن المزيل للميالين (CIDP)

17-2 الاعتلالات العصبية المتناظرة وغير المتناظرة:

تصنيف آخر مقبول في الأوساط الطبية لاعتلالات الأعصاب السكرية يقسمها إلى اعتلالات عصبية متناظرة وغير متناظرة.

تتضمن اعتلالات الأعصاب المتناظرة أعصابًا متعددة بشكل منتشر ومتماثل. اعتلال الأعصاب الحسي الحركي المتماثل المحيطي هو المظهر الأكثر شيوعًا للاعتلال العصبي السكري. تم تعريف المتلازمة بعدة طرق، ولكن هناك ثلاثة معايير رئيسية متبعة بشكل عام:

- يجب أن يكون المريض مصابًا بداء السكري وفقًا لأحد التعريفات المقبولة مثل تلك التي حددتها الجمعية الأمريكية للسكري أو منظمة الصحة العالمية [179، 180]
- يجب أن تكون شدة اعتلال الأعصاب متناسبة مع مدة وشدة مرض السكري
- يجب استبعاد الأسباب الأخرى لاعتلال الأعصاب الحسي الحركي

17-3 درجات اعتلال الأعصاب السكري:

يمكن استخدام مقاييس عصبية سريرية مختلفة لتقييم شدة اعتلال الأعصاب السكري [181]:

مقياس التدريج الشائع لاعتلال الأعصاب السكري هو كما يلي [182] :

- NO – لا يوجد اعتلال عصبي
- N1a – يوجد علامات ولكن لا توجد أعراض للاعتلال العصبي

- N2a – اعتلال الأعصاب السكري الخفيف. يلاحظ الأعراض الحسية أو الحركية أو اللاإرادية. المريض قادر على المشي
- N2b – اعتلال الأعصاب السكري الشديد العرضي (كما هو الحال في N2a، ولكن المريض غير قادر على المشي)
- N3 – تعطيل عمل الأعصاب عند المريض المصاب باعتلال الأعصاب السكري

18- التشخيص:

18-1 الاختبارات الحسية الكمية:

يمكن استخدام الاختبار الحسي الكمي لتحديد وظيفة الألياف العصبية الصغيرة والكبيرة حيث تقوم الأجهزة بإنشاء محفزات(درجة الحرارة والاهتزاز) وتعتمد على استجابة الشخص لتحديد العتبات الحسية. يعد هذا الاختبار غير مؤلم وغير جراحي، ويتطلب الحد الأدنى من التدريب وسهل التنفيذ نسبيًا، مما يجعله خيارًا مناسباً لتشخيص الاعتلال العصبي. ومع ذلك، فقد أبلغت العديد من الدراسات عن حساسية متغيرة تتراوح من 56٪ إلى 85٪ ، وذلك بسبب تأثير تعاون المريض، وتسجيل مجموعات من شدة الاعتلال العصبي المختلفة واستخدام أجهزة كمبيوتر وخوارزميات مختلفة لتحليلها. أوصت العديد من الدراسات باستخدام الاختبارات الحسية الحركية لتشخيص DPN بالاشتراك مع اختبارات أخرى [183]، في دراسة أجريت على 498 مريضًا يعانون من داء السكري من النوع 2 (T2DM) و434 مريضًا من المجموعة الشاهدة، كانت عتبة الكشف عن الحرارة المرتفعة بشكل ملحوظ هي التغير الأكثر شيوعًا، تليها عتبة اكتشاف البرد وسرعة توصيل العصب الربلي، والتي كانت مرتبطة بظهور الأعراض وإعطاء فكرة عن مدى السيطرة على نسبة السكر في الدم [184].

ومع ذلك، أظهرت دراسة مفصلة أجريت على 59 شخصًا مع أو بدون DPN أن عتبات الكشف عن الحرارة لم تختلف بين المرضى الذين يعانون من أعراض أو الذين لم تظهر عليهم الأعراض، على عكس عتبة الكشف عن البرودة وكثافة الألياف العصبية داخل البشرة .

2-9 خزعة الجلد:

تسمح خزعة الجلد بالتقدير الكمي للألياف العصبية داخل البشرة(IENFs) ، وتم إنشاء طريقة تقدير كمي دقيقة لتقييم أمراض وتحديد القيم المعيارية المتطابقة مع العمر [185]. هناك انخفاض مرتبط بالعمر والجنس فيIENF ، ولكن على عكس الفيزيولوجيا العصبية فإن القيم لا تتأثر بشكل كبير بالوزن والطول. نشر الاتحاد الأوروبي للجمعيات العصبية مبادئ توجيهية حول استخدامه في تشخيص اعتلالات الأعصاب المحيطية.

أظهرت العديد من الدراسات فقدان IENF لدى الأشخاص الذين يعانون من DM مقارنة بالأشخاص الأصحاء [186]. ولذلك، فإن تقييم IENFD هو مقياس مستخدم للكشف عن الاعتلال العصبي السكري وقد يكون مفيدًا أيضًا في التنبؤ بتطور الاعتلال العصبي السريري. يمكن لقيم ال IENFD المنخفضة أن تكشف عن اعتلال الأعصاب السكري بشكل مبكر. أظهرت دراسة حديثة انخفاضًا في IENFD لدى مرضى T2DM على مدى 5 سنوات، بسبب تباطؤ تجديد الأعصاب لدى مرضى السكري [54]. نارایاناسوامي وزملاؤه [187]. قاموا بفحص 29 مريضًا يعانون من DPN ووجدوا أن المعدل السنوي لمتوسط خسارة IENF كان 3.76 ليف / مم. أدى اتباع نظام غذائي وممارسة التمارين الرياضية لمدة عام واحد لدى الأشخاص الذين يعانون من الاعتلال العصبي السكري إلى تقليل خسارة الألياف العصبية. لوحظ أن IENFD لديه حساسية تشخيصية تبلغ 0.71 ونوعية تبلغ 0.80 لتشخيص الاعتلال العصبي السكري. تعتبر هذه الطريقة أيضاً هي المعيار الذهبي لتقييم الاعتلال العصبي الليفي الصغير،. ومع ذلك، خزعة الجلد هي تقنية غازية، الأمر الذي يتطلب الخبرة لإجراء الخزعة وأيضاً تتطلب الخبرة من أجل إجراء الفحص بالإضافة إلى أن فرصة النزيف والعدوى لدى مرضى DM تقلل أيضًا من جاذبيتها كاختبار تشخيصي لـ DPN وبالتالي لا يمكن التوصية بها في الدراسات الطويلة [188].

9-3 الفحص المجهري متحد البؤر للقرنية (CCM):

هو تقنية تصوير عيون غير جراحية وشائعة، والتي تسمح بفحص القرنية في الجسم الحي. كان التطبيق الأساسي لـ CCM في تشخيص أمراض القرنية وعلاجها. ومع ذلك، في أوائل العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، أجريت دراستان بارزتان أجراهما روزنبرغ وزملاؤه. [189] ومالك وزملاؤه. وجدت الدراستان فقدان تدريجي للألياف العصبية تحت القاعدية للقرنية لدى المرضى الذين يعانون من زيادة شدة DPN. بعد ذلك، أكدت مراكز متعددة هذه النتائج في مجموعات سكانية مختلفة، وقد نما استخدام CCM لدراسة DPN والتنكس العصبي على نطاق أوسع بشكل كبير.

9-4 الهيموجلوبين A1c والجلوكوز الصيامي :

يعد قياس الهيموجلوبين A1c و وقياس الغلوكوز البلازمي الصيامي من اختبارات الفحص المهمة للاعتلال العصبي السكري. يعد قياس الهيموجلوبين A1c مفيدًا لتقييم مدى السيطرة على مرض السكري مؤخرًا؛ من المرجح أن تكون مستوياته مرتفعة في المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب السكري. في بعض الحالات، لا ترتبط شدة ارتفاع الهيموغلوبين A1c و الجلوكوز دائمًا بخطورة تطور اعتلال الأعصاب السكري.

9-5 التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي:

قد يكون التصوير بالرنين المغناطيسي للضفيرة مفيدًا في استبعاد المشاكل الأخرى (مثل الورم) لدى المرضى الذين يعانون من متلازمات الاعتلال العصبي الجذري. بالنسبة للمرضى الذين لا يستطيعون إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي، يعد تصوير النخاع المقطعي المحوسب بديلاً لاستبعاد الآفات الانضغاطية والأمراض الأخرى في القناة الشوكية. في حالات شلل العصب القحفي، يكون تصوير الدماغ، عادةً باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي، مفيدًا في استبعاد تمدد الأوعية الدموية داخل الجمجمة، والآفات الانضغاطية، والاحتشاءات.

اختبارات الفحص المخبرية الأساسية التي تطلب في حالة الاعتلال العصبي السكري:

- العد الكامل لخلايا الدم
- الشوارد ووظائف الكبد
- مستويات فيتامين ب 12 وحمض الفوليك
- اختبارات وظائف الغدة الدرقية
- معدل الترسيب
- بروتين سي التفاعلي
- الرحلان الكهربي لبروتين المصل مع الرحلان الكهربي المناعي
- الأجسام المضادة للنواة
- عامل الروماتويدي
- الأجسام المضادة للأوعية الورمية
- فحص أمراض الدم للتحقق من فقر الدم
- التحليل المتعدد المتسلسل-7 (SMA7) للتحقق من وظائف الكلى واختلال توازن الكهارل/لوحة التمثيل الغذائي الكاملة (CMP)

19- العلاج:

تركز الأساليب الحالية لتدبير الاعتلال العصبي السكري على تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم (بشكل رئيسي في المرضى الذين يعانون من (T1DM)، وتعديل نمط الحياة بشكل رئيسي في المرضى الذين يعانون من (T2DM) وتدبير آلام الأعصاب. يتضمن النهج العلاجي الأمثل للمرضى الذين يعانون من T2DM تعديل نمط الحياة، وخاصة النظام الغذائي وممارسة الرياضة، إلى جانب التحكم في الدهون وضغط الدم.

19-1 تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم:

كما ذكرنا سابقًا، يلعب تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم دورًا في منع ظهور وتطور الاعتلال العصبي السكري لدى المرضى الذين يعانون من T1DM. التجربة التي تحتوي على أقوى البيانات التي تدعم ذلك هي DCCT والتي درست التدخلات والمضاعفات الخاصة بمرض السكري ؛ على الرغم من أن الاعتلال العصبي السكري لا يتطور بسرعة في البداية إلا أن التحكم الجيد بنسبة الغلوكوز أخرت بشكل كبير تطور وتقدم المرض بمرور الوقت، وتم الإبلاغ عن تحسينات مماثلة في نتائج الاعتلال العصبي مع العلاج المكثف بالأنسولين من قبل دراستين أوروبيتين أصغر حجمًا.

أظهرت تحليلات ميتا الكبيرة(هو تصميم دراسة وبائية كمية ورسمية يستخدم لتقييم نتائج الأبحاث السابقة بشكل منهجي لاستخلاص استنتاجات حول مجموعة الأبحاث تلك) تأثيرًا ضئيلًا أو معدومًا للتحكم في الغلوكوز على الاعتلال العصبي السكري لدى المرضى الذين يعانون من T2DM. ومع ذلك، تدعم بعض الدراسات فكرة أن السيطرة على الجلوكوز تظل مهمة. على سبيل المثال، أظهرت تجربة صغيرة نسبيًا للمرضى اليابانيين الذين يعانون من مرض T2DM المبكر والاعتلال العصبي السكري تحسنًا في العديد من مقاييس الاعتلال العصبي السكري، ، عند العلاج المكثف بالأنسولين. في الآونة الأخيرة، أظهرت البيانات المأخوذة من مجموعتين مصابتين بـ T2DM غير المنضبط والاعتلال العصبي في الأساس تحسنًا في العديد من مقاييس الاعتلال العصبي بالألياف الكبيرة والألياف الصغيرة مع تحسن في نسبة HbA1c إلى مستويات شبه طبيعية بعد عامين [190]. بالإضافة إلى ذلك، نظرًا لأن عوامل أخرى غير فرط سكر الدم، بما في ذلك العوامل الاستقلابية مثل فرط شحميات الدم ، ومقاومة الأنسولين والالتهابات المزمنة، تشارك في الفيزيولوجيا المرضية للاعتلال العصبي السكري، وخاصة في المرضى الذين يعانون من T2DM، وفئات محددة من أدوية خفض الجلوكوز التي تستهدف هذه العوامل تظهر على أنها فعالة في تأخير تطور الاعتلال العصبي.

2-19 التعديلات في النظام الغذائي ونمط الحياة:

أظهرت ثلاث دراسات غير منضبطة ودراسة عشوائية صغيرة إمكانية ممارسة التمارين الرياضية لتحسين نتائج الاعتلال العصبي لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال عصبي ثابت [191]. قامت إحدى الدراسات بتقييم تأثير تدخل نمط الحياة الذي يتكون من اتباع نظام غذائي فردي وممارسة الرياضة لمدة 12 شهرًا في 32 مريضًا يعانون من الاعتلال العصبي الناجم عن ضعف تحمل الجلوكوز. قامت دراسة ثانية بتقييم فائدة 4 أشهر من التدخل في نمط الحياة لمدة 30-90 دقيقة من خلال ممارسة التمارين الخاضعة للإشراف مرتين أسبوعيًا، مع إضافة التمارين المنزلية، لدى 36 مريضًا يعانون من مرض السكري و/أو متلازمة التمثيل الغذائي.

تم تقديم الاستشارة الغذائية مرتين فقط خلال هذه الدراسة، وانخفض مؤشر كتلة الجسم بمعدل 0.11 كجم. بعد القيام بالتمارين، زادت قدرة تجديد العصب الجلدي (التي تم قياسها بواسطة IENFD) من 0.051 إلى 0.072 ملم من الألياف يوميًا ، وعلى وجه الخصوص، كان لدى الأشخاص الذين لديهم تحسينات على المستوى الغذائي زيادة أكبر في القدرة على تجديد العصب الجلدي [190]. أظهرت الدراسة الثالثة تحسنًا في تفرع الألياف العصبية داخل البشرة في الفخذ بعد 10 أسابيع من التمارين الهوائية وتمارين التقوية (0.11 عقدة فرعية لكل ليف؛ P = 0.008)، على الرغم من عدم وجود تغيير في مؤشر كتلة الجسم، في 17 مريضًا يعانون من الاعتلال العصبي السكري. وعلاوة على ذلك، انخفضت أعراض الاعتلال العصبي، بما في ذلك الألم، بشكل ملحوظ. أخيرًا، أظهرت تجربة عشوائية صغيرة شملت مزيجًا من المرضى الذين يعانون من T1DM وT2DM تحسينات في كلا المجموعتين في بعض مؤشرات المرض وعتبات إدراك الاهتزاز بعد 4 سنوات من نظام التمارين الرياضية. تشمل قيود هذه الدراسة عدم وجود نتائج أولية وثانوية محددة، وعدم وجود تقييمات نتائج عمياء، وإدراج الأفراد الذين يعانون من T1DM وT2DM، والتوزيع العشوائي غير المتكافئ لمجتمع الدراسة [193].

3-19 العلاجات المعدلة للمرض:

تم تصميم العديد من العلاجات لاستهداف التسبب في الاعتلال العصبي السكري. وقد كشفت هذه الدراسات عن بعض الأدلة على فعالية هذه العلاجات، ولكن لا يوجد حاليًا دليل قاطع مبني على دراسات المرحلة الثالثة. ثبت أن حمض ألفا ليبويك يحسن الأعراض في الاعتلال العصبي السكري. أظهرت تجربة متعددة المراكز و عشوائية ومزدوجة التعمية والتي يتم التحكم فيها بالعلاج الوهمي تحسنًا كبيرًا في درجة ضعف الاعتلال العصبي لدى المرضى الذين تلقوا حمض ألفا ليبويك ولكن لم يكن هناك تحسن كبير في في الأعراض [194]. بالإضافة إلى ذلك، في تجربة SYDNEY2، تلقى 181 مريضًا يعانون من اعتلال الأعصاب السكري جرعات فموية مرة واحدة يوميًا تبلغ 600 ملجم، أو 1200 ملجم أو 1800 ملجم من حمض ألفا ليبويك أو دواء وهمي لمدة 5 أسابيع.

كان قياس النتيجة الأولية هو التغيير في الأعراض ، والتي انخفضت بنسبة 51٪ في مجموعة 600 ملغ، و 48٪ في مجموعة 1200 ملغ و 52٪ في مجموعة 1800 ملغ مقارنة بـ 32٪ في مجموعة الدواء الوهمي ($P < 0.05$ مقابل الدواء الوهمي)؛ . ثبت أن تناول البنفوتيامين يزيد من مستويات الثيامين داخل الخلايا ويقلل من تطور الاعتلال العصبي السكري. في تجربة قصيرة مدتها 6 أسابيع، مزدوجة التعمية، ومضبوطة بالعلاج الوهمي، في المرحلة الثالثة [195]، لوحظ وجود اختلاف بين مجموعتي البنفوتيامين والعلاج الوهمي حيث انخفض معدل اعتلال الأعصاب في المجموعة التي تناولت الدواء بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة ومع ذلك، لم تتم ملاحظة أي فروق ذات دلالة إحصائية في التغيرات في وظيفة العصب المحيطي أو المؤشرات الحيوية الالتهابية في تجربة أطول مدتها 24 شهرًا لتقييم جرعة عالية من البنفوتيامين مقارنة بالعلاج الوهمي. في تجربة صغيرة مفتوحة التسمية لمكملات الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (PUFA) من زيت الاوميغا (التي تتكون من حمض إيكوسابنتاينويك وحمض دوكوسابنتانويك وحمض دوكوساهيكسانويك) لمدة عام واحد في المرضى الذين يعانون من T1DM والاعتلال العصبي السكري، لوحظ تراجع تطور الاعتلال العصبي لدى 67% من المرضى [196].

19-4 مضادات الاختلاج ومسكنات الألم:

من بين مضادات الاختلاج، يعتبر الجابابنتين والبريجابالين فعالة في علاج الاعتلال العصبي السكري المؤلم. كان جابابنتين فعالاً في معظم تجارب الاعتلال العصبي السكري المؤلم، ولكن ليس كلها. نظرًا لخصائصه الدوائية، يتطلب الجابابنتين معايرة تدريجية [197]. يتمتع بريجابالين بامتصاص خطي ومتناسب مع الجرعة في نطاق الجرعة العلاجية. تظهر غالبية دراسات البريجابالين فعالية في الاعتلال العصبي السكري المؤلم، مع تحسن بنسبة 30-50٪ على الأقل في الألم على الرغم من أن جميع التجارب لم تكن إيجابية[198]، خاصة في أولئك الذين يعانون من حالات متقدمة من المرض , يمكن أن تشمل الآثار الضارة لكلا الدواءين الارتباك والدوخة، وتكون أكثر حدة عند المرضى الأكبر سنًا ويمكن تخفيفها بجرعات أولية أقل ومعايرة تدريجية أكثر. Duloxetine هو من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية يملك فعالية مثبتة في علاج الاعتلال العصبي السكري المؤلم في العديد من التجارب العشوائية متعددة المراكز[199]. يمكن أن يؤدي علاج الدولوكستين أيضًا إلى تخفيف الألم المرتبط بالاعتلال العصبي. فينلافاكسين وهو أيضاً من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية يمكن أن يكون فعالاً في علاج الألم في الاعتلال العصبي السكري. ترتبط مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية بمجموعة من الآثار الضارة التي يمكن أن تكون أكثر حدة من تلك التي لوحظت مع جابابنتين وبريجابالين، مثل الدوخة والتعب والغثيان والأرق [200]. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مثل الأميتريبتيلين و هو الأكثر استخدامًا وقد أثبت فعاليته في الاعتلال العصبي السكري المؤلم في التجارب السريرية العشوائية الصغيرة المعماة والمضبوطة بالعلاج الوهمي. النورتريبتيلين والديسيبرامين لهما آثار ضارة أقل من الأميتريبتيلين والإيميبرامين وقد يكونان أكثر أمانًا لدى كبار السن. ومع ذلك، هناك تجارب عشوائية محكومة أقل وأصغر تشير إلى فعالية النورتريبتيلين والديسيبرامين [201]. على الرغم من وجود أدلة على فعالية المواد الأفيونية لتخفيف الألم، إلا أن هذه الأدوية ترتبط بارتفاع خطر الإدمان والمخاوف المتعلقة بالسلامة. وبالتالي، فإن الدراسات الحديثة لا توصي باستخدام المواد الأفيونية كعلاجات خط الأول أو خط الثاني لعلاج آلام الأعصاب المرتبطة بالاعتلال العصبي السكري.

حث بيان الأكاديمية الأمريكية لعلم الأعصاب (AAN) والمبادئ التوجيهية لمراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC) على توخي الحذر الشديد في استخدام المواد الأفيونية للألم المزمن وغير السرطاني. أثبتت دراستان كبيرتان فعالية الترامادول في علاج الاعتلال العصبي السكري المؤلم وقد يكون التأثير طويل الأمد[202]. قام الأوكسيكودون بتحسين درجات الألم في تجربتين مركزيتين في المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب السكري المؤلم وأيضاً التابنتادول والترامادول لديهما أدلة تدعم فعاليتهما في علاج آلام الأعصاب الناتجة عن مرض السكري. نظرًا للأدلة المتزايدة على ضررها. ترتبط العديد من الآثار الضارة والتحذيرات الخطيرة بالمسكنات الأفيونية، ولكن الأكثر إثارة للقلق هو إساءة استخدام الوصفات الطبية والإدمان

19-5 السيطرة على الألم أثناء الحمل:

خلال فترة الحمل، يكون وصف الدواء للسيطرة على الألم أمرًا صعبًا. إن أفضل أمل للسيطرة على الألم في حالات نادرة من النساء الشابات المصابات باعتلال عصبي حاد هو التحكم في نسبة الجلوكوز في الدم بجدية ومحاولة السيطرة على الألم باستخدام عقار الاسيتامينوفين. في نهاية الثلث الثالث من الحمل، يمكن للطبيب أن يصف الأميتريبتيلين، الجابابنتين، وأدوية أخرى حسب الحالة إذا كانت الفائدة تفوق بوضوح المخاطر على الجنين.

القسم العملي (الحالات السريرية):

Clinical pharmacist interventions form			
الاسم: إ.خ	العمر: 35 عاماً	الوزن: 85 كغ	**التاريخ**: 17/1/2024
الطول: 173 سم	الحساسية: لايوجد		الجنس : ذكر
التاريخ الطبي السابق(PMH) : فرط كوليسترول الدم، السمنة، مرض السكري من النوع 2، ارتفاع ضغط الدم			
العادات الاجتماعية: التدخين وشرب الكحول			
التاريخ الدوائي السابق: الليزينوبريل، هيدروكلوروثيازيد، ميتفورمين، روزوفاستاتين			
سوابق مرضية في العائلة : نفى المريض إصابة أحد من أفراد أسرته بالضمور البقعي، الغلوكوما، اعتلال الشبكية السكري أو العمى			
القصة المرضية: المريض يعمل كمدير متجر ولديه تاريخ من الإصابة بمرض السكري جاء إلى عيادة بشكوى أنه يعاني من عدم وضوح الرؤية. تبدو قراءة لافتات الشوارع أثناء القيادة في غاية الصعوبة. المريض لا يرتدي أي نظارات أو عدسات لاصقة باستثناء نظارات القراءة التي لا تستلزم وصفة طبية. ينكر وجود أي ومضات أو إزعاج أو ألم في العين, يفيد المريض أنه مر ببعض الأوقات الصعبة مؤخرًا ونتيجة لذلك ، لم يقم بضبط نسبة السكر في الدم ، ويشعر أن مشكلة عينيه زادت سوءًا من خلال تناول الكثير من الوجبات السريعة وعدم الالتزام بتناول أدوية السكري. وصل مستوى السكر في دمه إلى 400 وتم إدخاله إلى المستشفى منذ ثلاثة أشهر بسبب الحماض الكيتوني السكري.			
التشخيص:	نظراً إلى القصة المرضية التي أفاد بها المريض وبعد التأكد من ارتفاع السكر في الدم كان هناك شكوك حول إصابته باعتلال الشبكية السكري , وبعد فحص قاع العين لوحظ انخفاض في حدة البصر، وتم فحص الجسم الزجاجي ولوحظ نزف خفيف الشدة، وأيضاً من خلال فحص شبكية العين لوحظ تشكل أوعية دموية جديدة وغير طبيعية بالإضافة لعلامات تدل على نقص التروية. وبناءً على الأعراض التي يعاني منها المريض وبعد الفحص الذي تم إجراؤه على العين تم تشخيص إصابته باعتلال الشبكية السكري.		
العلاج:	العامل الأكثر أهمية في تطور اعتلال الشبكية السكري هو التحكم في نسبة السكر في الدم. يرتبط التحكم الجيد بانخفاض احتمالية فقدان البصر بسبب اعتلال الشبكية السكري. تم نصح المريض بالحفاظ على نسبة HgA1c أقل من 7 لتقليل تطور حالته . خضع المريض للعلاج بالليزر لإيقاف تسرب الدم والسوائل في العين أو إبطاءه. وطلب منه مراجعة العيادة بعد أسبوعين لمراقبة حالته		

Clinical pharmacist interventions form			
الاسم: م. ع	العمر: 61 سنوات	الوزن: 71 كغ	**التاريخ:** 9/7/2023
الطول: 173 سم	الحساسية: لايوجد		الجنس : ذكر
التاريخ الطبي السابق(PMH) : لايوجد			
سوابق مرضية في العائلة (FH) : لايوجد			
القصة المرضية: زار المريض المشفى بسبب شكوى من الخدر والإحساس بالحرق في كلتا القدمين بالإضافة إلى ألم حارق متقطع في راحة اليد، يحدث 3–4 مرات في اليوم ويدوم لمدة تصل إلى ساعة. المريض يعاني من وذمة في الأطراف، والتي تم تدبيرها باستخدام فوروسيميد. ذكر المريض أنه تحسن قليلاً عند جرعة منخفضة من الأميتريبتيلين (25 ملغ ثلاث مرات يوميا) من دون وصفة طبية.			
الفحص الجسدي:	• ضغط الدم كان طبيعي ولوحظ وجود وذمة في الأطراف السفلية • أظهر الفحص العصبي أنه استجابة الأعصاب القحفية طبيعية • ينخفض الإحساس باللمس الخفيف في عضلات القدم ، ويغيب الإحساس باللمس في بعض المناطق • وخز أسفل كلا الكاحلين • نقص المنعكسات الثنائية في القدمين وصعوبة في المشي .		
الفحوص المخبرية:	❖ مستويات هرمون الغدة الدرقية، فيتامين ب12، حمض الفوليك كانت طبيعية ❖ مستوى الخضاب السكري 5.8% (HbA1c) لم توحي بمرض السكري العلني. ❖ وبلغت قيمة الغلوكوز العشوائية 200 ملغم/ديسيلتر وبالتالي لم يتم تشخيصه بداء السكري. وبالتالي لم يتم تشخيصه بداء السكري.		
متابعة المريض:	بعد فترة 5أشهر عاد المريض للمشفى وكان يعاني من تفاقم حالة الاعتلال العصبي. بالإضافة لذلك كان يعاني من الأعراض الرئيسية لمرض السكري : كثرة التبول ، والعطش الشديد، والتعب وفقدان الوزن بمقدار 11 كغ مقارنة بالمرة السابقة وتم إعادة إجراء الاختبارات من جديد ❖ مستويات الغلوكوز لديه إلى 468 ملغم/ديسيلتر ❖ HbA1c لديه الآن 13.4% مما يؤكد تشخيص إصابته بالسكري.		

التشخيص:	بحسب الطبيب فإن المريض كان يعاني من حالة ما قبل السكري (اعتلال عصبي ما قبل السكري) و بناءً على الأعراض الحالية التي يعاني منها المريض (الأحساس بشعور الوخز والحرقة في القدمين) وبعد تأكيد إصابة المريض بمرض السكري , تم تشخيص إصابة بالمريض بالاعتلال العصبي السكري.
العلاج:	لا يوجد علاج نهائي لاعتلال الأعصاب السكري ولكن تم اتباع عدة إجراءات من أجل تخفيف تطور المرض , تم توجيه المريض للفيام بالتالي: • الالتزام بالنظام الغذائي وممارسة التمارين الرياضية. • 500 ملغ مرتين باليوم. • وصف دواء الباراسيتامول من أجل تخفيف نوبات الألم الخفيفة والعابرة وفي حال اشتداد الألم أشار الطبيب لاستخدام الأميتريبتلين.

References

1) Rajaei E, Jalali MT, Shahrabi S, Asnafi AA, Pezeshki SMS. HLAs in Autoimmune Diseases: Dependable Diagnostic Biomarkers? Curr Rheumatol Rev. 2019;15(4):269-276. [PubMed]
2) Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. Diabetes Care. 1996 Aug;19(8):827-30. [PubMed]
3) Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia. 1981 Feb;20(2):87-93. [PubMed]
4) Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, Roix JJ, Kathiresan S, Hirschhorn JN, Daly MJ, Hughes TE, Groop L, Altshuler D, Almgren P, Florez JC, Meyer J, Ardlie K, Bengtsson Boström K, Isomaa B, Lettre G, Lindblad U, Lyon HN, Melander O, Newton-Cheh C, Nilsson P, Orho-Melander M, Råstam L, Speliotes EK, Taskinen MR, Tuomi T, Guiducci C, Berglund A, Carlson J, Gianniny L, Hackett R, Hall L, Holmkvist J, Laurila E, Sjögren M, Sterner M, Surti A, Svensson M, Svensson M, Tewhey R, Blumenstiel B, Parkin M, Defelice M, Barry R, Brodeur W, Camarata J, Chia N, Fava M, Gibbons J, Handsaker B, Healy C, Nguyen K, Gates C, Sougnez C, Gage D, Nizzari M, Gabriel SB, Chirn GW, Ma Q, Parikh H, Richardson D, Ricke D, Purcell S. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. Science. 2007 Jun 01;316(5829):1331-6. [PubMed]
5) Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature. 2007 Feb 22;445(7130):881-5. [PubMed]
6) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maeda E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MC, Ma RC, So WY, Chan JC, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatani N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Nat Genet. 2008 Sep;40(9):1092-7. [PubMed]

7) Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, de Bakker PI, Abecasis GR, Almgren P, Andersen G, Ardlie K, Boström KB, Bergman RN, Bonnycastle LL, Borch-Johnsen K, Burtt NP, Chen H, Chines PS, Daly MJ, Deodhar P, Ding CJ, Doney AS, Duren WL, Elliott KS, Erdos MR, Frayling TM, Freathy RM, Gianniny L, Grallert H, Grarup N, Groves CJ, Guiducci C, Hansen T, Herder C, Hitman GA, Hughes TE, Isomaa B, Jackson AU, Jørgensen T, Kong A, Kubalanza K, Kuruvilla FG, Kuusisto J, Langenberg C, Lango H, Lauritzen T, Li Y, Lindgren CM, Lyssenko V, Marvelle AF, Meisinger C, Midthjell K, Mohlke KL, Morken MA, Morris AD, Narisu N, Nilsson P, Owen KR, Palmer CN, Payne F, Perry JR, Pettersen E, Platou C, Prokopenko I, Qi L, Qin L, Rayner NW, Rees M, Roix JJ, Sandbaek A, Shields B, Sjögren M, Steinthorsdottir V, Stringham HM, Swift AJ, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Timpson NJ, Tuomi T, Tuomilehto J, Walker M, Watanabe RM, Weedon MN, Willer CJ, Wellcome Trust Case Control Consortium. Illig T, Hveem K, Hu FB, Laakso M, Stefansson K, Pedersen O, Wareham NJ, Barroso I, Hattersley AT, Collins FS, Groop L, McCarthy MI, Boehnke M, Altshuler D. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. Nat Genet. 2008 May;40(5):638-45. [PMC free article] [PubMed]
8) Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med. 2001 Sep 27;345(13):971-80. [PubMed]
9) Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. 2010 Dec;53(12):2504-8. [PubMed]
10) Kühl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. Diabetes Care. 1998 Aug;21 Suppl 2:B19-26. [PubMed]
11) Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, White PC. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2005 Dec;6(4):213-20. [PubMed]
12) Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. Incidence of diabetes in youth in the United States. JAMA. 2007 Jun 27;297(24):2716-24. [PubMed]
13) Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. Diabetologia. 2001 Jan;44(1):3-15. [PubMed]

14) Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, Sbyrakis S. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. Acta Paediatr. 2003 Jun;92(6):737-9. [PubMed]
15) Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. Curr Diab Rep. 2013 Dec;13(6):795-804. [PubMed]
16) Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G., EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009 Jun 13;373(9680):2027-33. [PubMed]
17) Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith G, Bloch C, Rewers M, Dabelea D. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. Diabetes Care. 2007 Mar;30(3):503-9. [PubMed]
18) Rush T, McGeary M, Sicignano N, Buryk MA. A plateau in new onset type 1 diabetes: Incidence of pediatric diabetes in the United States Military Health System. Pediatr Diabetes. 2018 Aug;19(5):917-922. [PubMed]
19) Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018 Feb;14(2):88-98. [PubMed]
20) Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care. 1998 Apr;21(4):518-24. [PubMed]
21) Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. Ann Intern Med. 1996 Aug 01;125(3):221-32. [PubMed]
22) Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia ME. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. Diabetes Care. 2006 Aug;29(8):1866-71. [PubMed]
23) Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 14;107(37):16009-12. [PMC free article] [PubMed]
24) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. [PMC free article] [PubMed]
25) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1(Suppl 1):S11-63. [PMC free article] [PubMed]

26) Selph S, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Patel H, Chou R. Screening for Abnormal Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review to Update the 2008 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); Rockville (MD): Apr, 2015. [PubMed]
27) Karagiannis T, Bekiari E, Manolopoulos K, Paletas K, Tsapas A. Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose. Hippokratia. 2010 Jul;14(3):151-4. [PMC free article] [PubMed]
28) Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011 May 04;305(17):1790-9. [PubMed]
29) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 07;346(6):393-403. [PMC free article] [PubMed]
30) de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, Rossing P, Zoungas S, Bakris G. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Sep;40(9):1273-1284. [PubMed]
31) American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care. 2000 Jan;23 Suppl 1:S61-2. [PubMed]
32) Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y., Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Nov 12;300(18):2134-41. [PubMed]
33) Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Soejima H, Sugiyama S, Okada S, Akai Y., Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial Investigators. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial. Diabetes Care. 2011 Feb;34(2):280-5. [PMC free article] [PubMed]
34) Cho, N.H.; Shaw, J.E.; Karuranga, S.; Huang, Y.; da Rocha Fernandes, J.D.; Ohlrogge, A.W.; Malanda, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res. Clin. Pract. 2018, 138, 271–281. [Google Scholar] [CrossRef]

35) Fong, D.S.; Aiello, L.; Gardner, T.W.; King, G.L.; Blankenship, G.; Cavallerano, J.D.; Ferris, F.L., III; Klein, R. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2003, 26, 226–229. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
36) Yau, J.W.; Rogers, S.L.; Kawasaki, R.; Lamoureux, E.L.; Kowalski, J.W.; Bek, T.; Chen, S.J.; Dekker, J.M.; Fletcher, A.; Grauslund, J.; et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012, 35, 556–564. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
37) Yokoyama, H.; Araki, S.I.; Kawai, K.; Yamazaki, K.; Tomonaga, O.; Shirabe, S.I.; Maegawa, H. Declining trends of diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy with improving diabetes care indicators in Japanese patients with type 2 and type 1 diabetes (JDDM 46). BMJ Open Diabetes Res. Care 2018, 6, e000521. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
38) Leasher, J.L.; Bourne, R.R.; Flaxman, S.R.; Jonas, J.B.; Keeffe, J.; Naidoo, K.; Pesudovs, K.; Price, H.; White, R.A.; Wong, T.Y.; et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990 to 2010. Diabetes Care 2016, 39, 1643–1649. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
39) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Ophthalmology 1991, 98 (Suppl. 5), 786–806. [Google Scholar] [CrossRef]
40) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch. Ophthalmol. 1985, 103, 1796–1806. [Google Scholar] [CrossRef]
41) Solomon, S.D.; Chew, E.; Duh, E.J.; Sobrin, L.; Sun, J.K.; VanderBeek, B.L.; Wykoff, C.C.; Gardner, T.W. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017, 40, 412–418. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
42) Oshitari, T.; Hanawa, K.; Adachi-Usami, E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. Eye 2009, 23, 884–889. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
43) Van Dijk, H.W.; Verbraak, F.D.; Kok, P.H.; Garvin, M.K.; Sonka, M.; Lee, K.; Devries, J.H.; Michels, R.P.; van Velthoven, M.E.; Schlingemann, R.O.; et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010, 51, 3660–3665. [Google Scholar] [CrossRef]

44) Oshitari, T. Diabetic retinopathy: Neurovascular disease requiring neuroprotective and regenerative therapies. Neural Regen. Res. 2022, 17, 795–796. [Google Scholar] [CrossRef]
45) Oshitari, T. The pathogenesis and therapeutic approaches of diabetic neuropathy in the retina. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 9050. [Google Scholar] [CrossRef]
46) Antonetti, D.A.; Klein, R.; Gardner, T.W. Diabetic retinopathy. N. Engl. J. Med. 2012, 366, 1227–1239. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
47) Metea, M.R.; Newman, E.A. Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina. Exp. Physiol. 2007, 92, 635–640. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
48) Newman, E.A. Glial cell regulation of neuronal activity and blood flow in the retina by release of gliotransmitters. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 2015, 370, 20140195. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
49) Bringmann, A.; Pannicke, T.; Grosche, J.; Francke, M.; Wiedemann, P.; Skatchkov, S.N.; Osborne, N.N.; Reichenbach, A. Müller cells in the healthy and diseased retina. Prog. Retin. Eye Res. 2006, 25, 397–424. [Google Scholar] [CrossRef]
50) Zwanzig, A.; Meng, J.; Müller, H.; Bürger, S.; Schmidt, M.; Pankonin, M.; Wiedemann, P.; Unterlauft, J.D.; Eichler, W. Neuroprotective effects of glial mediators in interactions between retinal neurons and Müller cells. Exp. Eye Res. 2021, 209, 108689. [Google Scholar] [CrossRef]
51) Mathiisen, T.M.; Lehre, K.P.; Danbolt, N.C.; Ottersen, O.P. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: An electron microscopic 3D reconstruction. Glia 2010, 58, 1094–1103. [Google Scholar] [CrossRef]
52) Kinuthia, U.M.; Wolf, A.; Langmann, T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy. Front. Immunol. 2020, 11, 564077. [Google Scholar] [CrossRef]
53) Zhang, Y.; Zhao, L.; Wang, X.; Ma, W.; Lazere, A.; Qian, H.H.; Zhang, J.; Abu-Asab, M.; Fariss, R.N.; Roger, J.E.; et al. Repopulating retinal microglia restore endogenous organization and function under CX3CL1-CX3CR1 regulation. Sci. Adv. 2018, 4, eaap8492. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
54) Gaucher, D.; Chiappore, J.A.; Pâques, M.; Simonutti, M.; Boitard, C.; Sahel, J.A.; Massin, P.; Picaud, S. Microglial changes occur without neural cell death in diabetic retinopathy. Vision Res. 2007, 47, 612–623. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
55) Chen, X.; Zhou, H.; Gong, Y.; Wei, S.; Zhang, M. Early spatiotemporal characterization of microglial activation in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015, 253, 519–525. [Google Scholar] [CrossRef]

56) Arroba, A.I.; Alcalde-Estevez, E.; García-Ramírez, M.; Cazzoni, D.; de la Villa, P.; Sánchez-Fernández, E.M.; Mellet, C.O.; García Fernández, J.M.; Hernández, C.; Simó, R.; et al. Modulation of microglia polarization dynamics during diabetic retinopathy in db/db mice. Biochim. Biophys. Acta 2016, 1862, 1663–1674. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
57) Lorenzi, M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: Attractive, elusive, and resilient. Exp. Diabetes Res. 2007, 2007, 61038. [Google Scholar] [CrossRef]
58) Luo, X.; Wu, J.; Jing, S.; Yan, L.J. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. Aging Dis. 2016, 7, 90–110. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
59) Kang, Q.; Yang, C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. Redox Biol. 2020, 37, 101799. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
60) Rinaldi, C.; Donato, L.; Alibrandi, S.; Scimone, C.; D'Angelo, R.; Sidoti, A. Oxidative stress and neurovascular unit. Life 2021, 11, 767. [Google Scholar] [CrossRef]
61) Clarke, M.; Dodson, P.M. PKC inhibition and diabetic microvascular complications. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007, 21, 573–586. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
62) Gálvez, M.I. Protein kinase C inhibitors in the treatment of diabetic retinopathy. Review. Curr. Pharm. Biotechnol. 2011, 12, 386–391. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
63) Xu, J.; Chen, L.J.; Yu, J.; Wang, H.J.; Zhang, F.; Liu, Q.; Wu, J. Involvement of advanced glycation end products in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Cell Physiol. Biochem. 2018, 48, 705–717. [Google Scholar] [CrossRef]
64) Rübsam, A.; Parikh, S.; Fort, P.E. Role of inflammation in diabetic retinopathy. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 942. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
65) Coughlin, B.A.; Feenstra, D.J.; Mohr, S. Müller cells and diabetic retinopathy. Vis. Res. 2017, 139, 93–100. [Google Scholar] [CrossRef]
66) Altmann, C.; Schmidt, M.H.H. The role of microglia in diabetic retinopathy: Inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 110. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
67) Mizutani, M.; Gerhardinger, C.; Lorenzi, M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. Diabetes 1998, 47, 445–449. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
68) Rungger-Brändle, E.; Dosso, A.A.; Leuenberger, P.M. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000, 41, 1971–1980. [Google Scholar]

69) Pannicke, T.; Iandiev, I.; Wurm, A.; Uckermann, O.; vom Hagen, F.; Reichenbach, A.; Wiedemann, P.; Hammes, H.P.; Bringmann, A. Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina. Diabetes 2006, 55, 633–639. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
70) Antonetti, D.A.; Silva, P.S.; Stitt, A.W. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. Nat. Rev. Endocrinol. 2021, 17, 195–206. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
71) Trost, A.; Lange, S.; Schroedl, F.; Bruckner, D.; Motloch, K.A.; Bogner, B.; Kaser-Eichberger, A.; Strohmaier, C.; Runge, C.; Aigner, L.; et al. Brain and retinal pericytes: Origin, function and role. Front. Cell. Neurosci. 2016, 10, 20. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
72) Park, D.Y.; Lee, J.; Kim, J.; Kim, K.; Hong, S.; Han, S.; Kubota, Y.; Augustin, H.G.; Ding, L.; Kim, J.W.; et al. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. Nat. Commun. 2017, 8, 15296. [Google Scholar] [CrossRef]
73) Scimone, C.; Donato, L.; Alibrandi, S.; Vadalà, M.; Giglia, G.; Sidoti, A.; D'Angelo, R. N-retinylidene-N-retinylethanolamine adduct induces expression of chronic inflammation cytokines in retinal pigment epithelium cells. Exp. Eye Res. 2021, 209, 108641. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
74) Donato, L.; Abdalla, E.M.; Scimone, C.; Alibrandi, S.; Rinaldi, C.; Nabil, K.M.; D'Angelo, R.; Sidoti, A. Impairments of Photoreceptor Outer Segments Renewal and Phototransduction Due to a Peripherin Rare Haplotype Variant: Insights from Molecular Modeling. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 3484. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
75) Forrester, J.V.; Kuffova, L.; Delibegovic, M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. Front. Immunol. 2020, 11, 583687. [Google Scholar] [CrossRef]
76) Teo, Z.L.; Tham, Y.C.; Yu, M.; Chee, M.L.; Rim, T.H.; Cheung, N.; Bikbov, M.M.; Wang, Y.X.; Tang, Y.; Lu, Y.; et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2021, 128, 1580–1591. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
77) Funatsu, H.; Noma, H.; Mimura, T.; Eguchi, S.; Hori, S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. Ophthalmology 2009, 116, 73–79. [Google Scholar] [CrossRef]
78) Noma, H.; Funatsu, H.; Mimura, T.; Harino, S.; Hori, S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2009, 116, 87–93. [Google Scholar] [CrossRef]

79) Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for Presence or Absence of Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis. Arch Ophthalmol. 2011 Apr. 129(4):435-44. [QxMD MEDLINE Link].
80) Genuth S. The UKPDS and its global impact. Diabet Med. 2008 Aug. 25 Suppl 2:57-62. [QxMD MEDLINE Link].
81) Massin P, Lange C, Tichet J, Vol S, Erginay A, Cailleau M, et al. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study. Arch Ophthalmol. 2011 Feb. 129(2):188-95. [QxMD MEDLINE Link].
82) Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010 Jun. 117(6):1064-1077.e35. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
83) Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy?. Diabet Med. 2008 Aug. 25 Suppl 2:20-4. [QxMD MEDLINE Link].
84) Bhavsar AR, Grillone LR, McNamara TR, Gow JA, Hochberg AM, Pearson RK. Predicting response of vitreous hemorrhage after intravitreous injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase) in patients with diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Oct. 49(10):4219-25. [QxMD MEDLINE Link].
85) Gupta, S.K.; Kumar, B.; Nag, T.C.; Agrawal, S.S.; Agrawal, R.; Agrawal, P.; Saxena, R.; Srivastava, S. Curcumin prevents experimental diabetic retinopathy in rats through its hypoglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2011, 27, 123–130. [Google Scholar] [CrossRef]
86) Yang, F.; Yu, J.; Ke, F.; Lan, M.; Li, D.; Tan, K.; Ling, J.; Wang, Y.; Wu, K.; Li, D. Curcumin alleviates diabetic retinopathy in experimental diabetic rats. Ophthalmic Res. 2018, 60, 43–54. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
87) Zuo, Z.F.; Zhang, Q.; Liu, X.Z. Protective effects of curcumin on retinal Müller cell in early diabetic rats. Int. J. Ophthalmol. 2013, 6, 422–424. [Google Scholar]
88) Filippelli, M.; Campagna, G.; Vito, P.; Zotti, T.; Ventre, L.; Rinaldi, M.; Bartollino, S.; dell'Omo, R.; Costagliola, C. Anti-inflammatory Effect of curcumin, homotaurine, and vitamin D3 on human vitreous in patients with diabetic retinopathy. Front. Neurol. 2021, 11, 592274. [Google Scholar] [CrossRef]
89) Wang, W.; Tam, K.C.; Ng, T.C.; Goit, R.K.; Chan, K.L.S.; Lo, A.C.Y. Long-term lutein administration attenuates retinal inflammation and functional deficits in early diabetic retinopathy using the Ins2Akita/+ mice. BMJ Open Diabetes Res. Care 2020, 8, e001519. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

90) Kowluru, R.A.; Zhong, Q.; Santos, J.M.; Thandampallayam, M.; Putt, D.; Gierhart, D.L. Beneficial effects of the nutritional supplements on the development of diabetic retinopathy. Nutr. Metab. 2014, 11, 8. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
91) Hu, B.J.; Hu, Y.N.; Lin, S.; Ma, W.J.; Li, X.R. Application of Lutein and Zeaxanthin in nonproliferative diabetic retinopathy. Int. J. Ophthalmol. 2011, 4, 303–306. [Google Scholar]
92) Moschos, M.M.; Dettoraki, M.; Tsatsos, M.; Kitsos, G.; Kalogeropoulos, C. Effect of carotenoids dietary supplementation on macular function in diabetic patients. Eye Vis. 2017, 4, 23. [Google Scholar] [CrossRef]
93) Zhang, X.; Liu, W.; Wu, S.; Jin, J.; Li, W.; Wang, N. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. Sci. China Life Sci. 2015, 58, 101–107. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
94) Bogdanov, P.; Solà-Adell, C.; Hernández, C.; García-Ramírez, M.; Sampedro, J.; Simó-Servat, O.; Valeri, M.; Pasquali, C.; Simó, R. Calcium dobesilate prevents the oxidative stress and inflammation induced by diabetes in the retina of db/db mice. J. Diabetes Complicat. 2017, 31, 1481–1490. [Google Scholar] [CrossRef]
95) Voabil, P.; Liberal, J.; Leal, E.C.; Bauer, J.; Cunha-Vaz, J.; Santiago, A.R.; Ambrósio, A.F. Calcium dobesilate is protective against inflammation and oxidative/nitrosative stress in the retina of a type 1 diabetic rat model. Ophthalmic Res. 2017, 58, 150–161. [Google Scholar] [CrossRef]
96) Solà-Adell, C.; Bogdanov, P.; Hernández, C.; Sampedro, J.; Valeri, M.; Garcia-Ramirez, M.; Pasquali, C.; Simó, R. Calcium dobesilate prevents neurodegeneration and vascular leakage in experimental diabetes. Curr. Eye Res. 2017, 42, 1273–1286. [Google Scholar] [CrossRef]
97) Leite, E.B.; Mota, M.C.; de Abreu, J.R.; Cunha-Vaz, J.G. Effect of calcium dobesilate on the blood-retinal barrier in early diabetic retinopathy. Int. Ophthalmol. 1990, 14, 81–88. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
98) Wu, L.; Hernandez-Bogantes, E.; Roca, J.A.; Arevalo, J.F.; Barraza, K.; Lasave, A.F. Intravitreal tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of refractory diabetic macular edema: A pilot study from the Pan-American Collaborative Retina Study Group. Retina 2011, 31, 298–303. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
99) Linossi, E.M.; Babon, J.J.; Hilton, D.J.; Nicholson, S.E. Suppression of cytokine signaling: The SOCS perspective. Cytokine Growth Factor Rev. 2013, 24, 241–248. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
100) Smith, P.D.; Sun, F.; Park, K.K.; Cai, B.; Wang, C.; Kuwako, K.; Martinez-Carrasco, I.; Connolly, L.; He, Z. SOCS3 deletion promotes optic nerve regeneration in vivo. Neuron 2009, 64, 617–623. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

101) Hernández, C.; Bogdanov, P.; Gómez-Guerrero, C.; Sampedro, J.; Solà-Adell, C.; Espejo, C.; García-Ramírez, M.; Prieto, I.; Egido, J.; Simó, R. SOCS1-derived peptide administered by eye drops prevents retinal neuroinflammation and vascular leakage in experimental diabetes. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 3615. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
102) Wang, A.L.; Yu, A.C.; Lau, L.T.; Lee, C.; Wu, L.M.; Zhu, X.; Tso, M.O. Minocycline inhibits LPS-induced retinal microglia activation. Neurochem. Int. 2005, 47, 152–158. [Google Scholar] [CrossRef]
103) Wang, W.; Sidoli, S.; Zhang, W.; Wang, Q.; Wang, L.; Jensen, O.N.; Guo, L.; Zhao, X.; Zheng, L. Abnormal levels of histone methylation in the retinas of diabetic rats are reversed by minocycline treatment. Sci. Rep. 2017, 7, 45103. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
104) Eid, S.A.; O'Brien, P.D.; Hinder, L.M.; Hayes, J.M.; Mendelson, F.E.; Zhang, H.; Narayanan, S.; Abcouwer, S.F.; Brosius, F.C., III; Pennathur, S.; et al. Differential effects of minocycline on microvascular complications in murine models of type 1 and type 2 diabetes. J. Transl. Sci. 2021, 7. [Google Scholar] [CrossRef]
105) Seki, M.; Tanaka, T.; Nawa, H.; Usui, T.; Fukuchi, T.; Ikeda, K.; Abe, H.; Takei, N. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: Therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. Diabetes 2004, 53, 2412–2419. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
106) Kaviarasan, K.; Jithu, M.; Mulla, M.A.; Sharma, T.; Sivasankar, S.; Das, U.N.; Angayarkanni, N. Low blood and vitreal BDNF, LXA4 and altered Th1/Th2 cytokine balance are potential risk factors for diabetic retinopathy. Metabolism 2015, 64, 958–966. [Google Scholar] [CrossRef]
107) Oshitari, T. Understanding intrinsic survival and regenerative pathways through in vivo and in vitro studies: Implications for optic nerve regeneration. Expert Rev. Ophthalmol. 2021, 16, 205–215. [Google Scholar] [CrossRef]
108) Liu, Y.; Tao, L.; Fu, X.; Zhao, Y.; Xu, X. BDNF protects retinal neurons from hyperglycemia through the TrkB/ERK/MAPK pathway. Mol. Med. Rep. 2013, 7, 1773–1778. [Google Scholar] [CrossRef]
109) Oshitari, T.; Yoshida-Hata, N.; Yamamoto, S. Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose. Brain Res. 2010, 1346, 43–51. [Google Scholar] [CrossRef]
110) Khalin, I.; Alyautdin, R.; Wong, T.W.; Gnanou, J.; Kocherga, G.; Kreuter, J. Brain-derived neurotrophic factor delivered to the brain using poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles improves neurological and cognitive outcome in mice with traumatic brain injury. Drug Deliv. 2016, 23, 3520–3528. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

111) Schmidt, N.; Schulze, J.; Warwas, D.P.; Ehlert, N.; Lenarz, T.; Warnecke, A.; Behrens, P. Long-term delivery of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) from nanoporous silica nanoparticles improves the survival of spiral ganglion neurons in vitro. PLoS ONE 2018, 13, e0194778. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
112) Yoshida, Y.; Yamagishi, S.; Matsui, T.; Jinnouchi, Y.; Fukami, K.; Imaizumi, T.; Yamakawa, R. Protective role of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in early phase of experimental diabetic retinopathy. Diabetes Metab. Res. Rev. 2009, 25, 678–686. [Google Scholar] [CrossRef]
113) Liu, Y.; Leo, L.F.; McGregor, C.; Grivitishvili, A.; Barnstable, C.J.; Tombran-Tink, J. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) peptide eye drops reduce inflammation, cell death and vascular leakage in diabetic retinopathy in Ins2(Akita) mice. Mol. Med. 2012, 18, 1387–1401. [Google Scholar] [CrossRef]
114) Shi, W.; Li, J.; Zhou, J.; Li, Y.; Lin, H.; Qian, H.; Fan, W. Exploration of novel anti-angiogenic PEDF-derived peptides with improved activitives by inhibiting proliferation, suppressing migration, and inducing 67LR internalization. Bioorg. Chem. 2021, 116, 105323. [Google Scholar] [CrossRef]
115) Hernández, C.; García-Ramírez, M.; Corraliza, L.; Fernández-Carneado, J.; Farrera-Sinfreu, J.; Ponsati, B.; González-Rodríguez, A.; Valverde, A.M.; Simó, R. Topical administration of somatostatin prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. Diabetes 2013, 62, 2569–2578. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
116) Simó, R.; Hernández, C.; Porta, M.; Bandello, F.; Grauslund, J.; Harding, S.P.; Aldington, S.J.; Egan, C.; Frydkjaer-Olsen, U.; García-Arumí, J.; et al. Effects of topically administered neuroprotective drugs in early stages of diabetic retinopathy: Results of the EUROCONDOR clinical trial. Diabetes 2019, 68, 457–463. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
117) Simó, R.; Hernández, C. GLP-1R as a target for the treatment of diabetic retinopathy: Friend or foe? Diabetes 2017, 66, 1453–1460. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
118) Cervia, D.; Catalani, E.; Casini, G. Neuroprotective peptides in retinal disease. J. Clin. Med. 2019, 8, 1146. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
119) Hernández, C.; Bogdanov, P.; Corraliza, L.; García-Ramírez, M.; Solà-Adell, C.; Arranz, J.A.; Arroba, A.I.; Valverde, A.M.; Simó, R. Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. Diabetes 2016, 65, 172–187. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]

120) Marso, S.P.; Daniels, G.H.; Brown-Frandsen, K.; Kristensen, P.; Mann, J.F.; Nauck, M.A.; Nissen, S.E.; Pocock, S.; Poulter, N.R.; Ravn, L.S.; et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016, 375, 311–322. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
121) Marso, S.P.; Bain, S.C.; Consoli, A.; Eliaschewitz, F.G.; Jódar, E.; Leiter, L.A.; Lingvay, I.; Rosenstock, J.; Seufert, J.; Warren, M.L.; et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016, 375, 1834–1844. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
122) Keech, A.C.; Mitchell, P.; Summanen, P.A.; O'Day, J.; Davis, T.M.; Moffitt, M.S.; Taskinen, M.R.; Simes, R.J.; Tse, D.; Williamson, E.; et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. Lancet 2007, 370, 1687–1697. [Google Scholar] [CrossRef]
123) ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew, E.Y.; Ambrosius, W.T.; Davis, M.D.; Danis, R.P.; Gangaputra, S.; Greven, C.M.; Hubbard, L.; Esser, B.A.; et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2010, 363, 233–244. [Google Scholar]
124) Roy, S.; Kim, D.; Hernández, C.; Simó, R.; Roy, S. Beneficial effects of fenofibric acid on overexpression of extracellular matrix components, COX-2, and impairment of endothelial permeability associated with diabetic retinopathy. Exp. Eye Res. 2015, 140, 124–129. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
125) Trudeau, K.; Roy, S.; Guo, W.; Hernández, C.; Villarroel, M.; Simó, R.; Roy, S. Fenofibric acid reduces fibronectin and collagen type IV overexpression in human retinal pigment epithelial cells grown in conditions mimicking the diabetic milieu: Functional implications in retinal permeability. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011, 52, 6348–6354. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
126) Chen, Y.; Hu, Y.; Lin, M.; Jenkins, A.J.; Keech, A.C.; Mott, R.; Lyons, T.J.; Ma, J.X. Therapeutic effects of PPARα agonists on diabetic retinopathy in type 1 diabetes models. Diabetes 2013, 62, 261–272. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]

127) Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996 Jun. 25(2):243-54. .
128) Boulton AJ, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin North Am*. 1998 Jul. 82(4):909-29.
129) Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2016. 5.
130) Bromberg MB. Peripheral neurotoxic disorders. *Neurol Clin*. 2000 Aug. 18(3):681-94.

131) Goetz CG, Pappert EJ. *Textbook of Clinical Neurology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999.
132) Pourmand R. Diabetic neuropathy. *Neurol Clin*. 1997 Aug. 15(3):569-76.
133) Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy--a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Nov-Dec. 16(6):408-33.
134) Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 2000 Aug. 43(8):957-73.
135) Wilson JD. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998.
136) Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol*. 2008 Oct. 21(5):527-33.
137) Calcutt NA, Dunn JS. *Pain: Nociceptive and Neuropathic Mechanisms*. Anesthesiology Clinics of North America.; 1997.
138) Malik RA. Pathology and pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews*. 1999. 7:253-60.
139) Shigeta H, Yamaguchi M, Nakano K, Obayashi H, Takemura R, Fukui M. Serum autoantibodies against sulfatide and phospholipid in NIDDM patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1997 Dec. 20(12):1896-9.
140) Tavakkoly-Bazzaz J, Amoli MM, Pravica V, Chandrasecaran R, Boulton AJ, Larijani B. VEGF gene polymorphism association with diabetic neuropathy. *Mol Biol Rep*. 2010 Mar 30.
141) Carrington AL, Litchfield JE. The aldose reductase pathway and nonenzymatic glycation in the pathogenesis of diabetic neuropathy: a critical review for the end of the 20th century. *Diabetes Reviews*. 1999. 7:275-99.
142) Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. *Neurology*. 1999 Aug 11. 53(3):580-91.
143) Ryle C, Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics. *J Neurol Sci*. 1995 Mar. 129(1):62-8.].
144) Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov. 29(11):2365-70.
145) Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008 Dec. 9(4):301-14.
146) Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999. 107(7):421-30.
147) Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, et al. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. NGF Study Group. *Neurology*. 1998 Sep. 51(3):695-702.
148) Krendel DA, Zacharias A, Younger DS. Autoimmune diabetic neuropathy. *Neurol Clin*. 1997 Nov. 15(4):959-71.
149) Gastol J, Kapusta P, Polus A, et al. Epigenetic mechanism in search for the pathomechanism of diabetic neuropathy development in diabetes mellitus type 1 (T1DM). *Endocrine*. 2020 Jan 4.

150) Groener JB, Jende JME, Kurz FT, et al. Understanding Diabetic Neuropathy: From Subclinical Nerve Lesions to Severe Nerve Fiber Deficits. A Cross-Sectional Study in Patients with Type 2 Diabetes and Healthy Controls. *Diabetes*. 2019 Dec 11.
151) Dorsey RR, Eberhardt MS, Gregg EW, Geiss LS. Control of risk factors among people with diagnosed diabetes, by lower extremity disease status. *Prev Chronic Dis*. 2009 Oct. 6(4):A114.
152) Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30. 329(14):977-86.
153) Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996 Jun. 25(2):325-59.
154) Rutkove SB. A 52-year-old woman with disabling peripheral neuropathy: review of diabetic polyneuropathy. *JAMA*. 2009 Oct 7. 302(13):1451-8.
155) Finucane TE. Diabetic polyneuropathy and glucose control. *JAMA*. 2010 Feb 3. 303(5):420; author reply 420-1
156) Boulton AJ, Malik RA. Neuropathy of impaired glucose tolerance and its measurement. *Diabetes Care*. 2010 Jan. 33(1):207-9.
157) Jende JME, Groener JB, Oikonomou D, et al. Diabetic neuropathy differs between type 1 and type 2 diabetes Insights from magnetic resonance neurography. *Ann Neurol*. 2018 Feb 14.
158) Pai YW, Lin CH, Lee IT, Chang MH. Variability of fasting plasma glucose and the risk of painful diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2018 Feb 4.
159) Altaf QA, Ali A, Piya MK, Raymond NT, Tahrani AA. The relationship between obstructive sleep apnea and intra-epidermal nerve fiber density, PARP activation and foot ulceration in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016 Jun 2
160) Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*. 2017 Feb 28. 317 (8):825-35.
161) Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. 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.
162) Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002 Mar. 25(3):565-9.
163) Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews*. 1999. 7:245-52.
164) Singh R, Gamble G, Cundy T. Lifetime risk of symptomatic carpal tunnel syndrome in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2005 May. 22(5):625-30.

165) Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Feb. 47(2):123-8.
166) Dyck PJ, O'Brien PC. Quantitative sensation testing in epidemiological and therapeutic studies of peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 1999 Jun. 22(6):659-62.
167) Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complication: a prospective study of 4,400 patient observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978. 1:168-188.
168) Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993 Feb. 36(2):150-4.
169) Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. Diabetes Reviews. 1999. 7:342-57
170) All About Diabetes. Date Accessed: October 30, 2008. American Diabetes Association.
171) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: A report of the World Health Organization and International Diabetes Federation. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2006
172) Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2006 Jun. 29(6):1294-9.
173) Miller RD. Anesthesia. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
174) Ferreira MC, Carvalho VF, Kamamoto F, Tuma P Jr, Paggiaro AO. Negative pressure therapy (vacuum) for wound bed preparation among diabetic patients: case series. Sao Paulo Med J. 2009. 127(3):166-70.
175) Boulton A. Current and Emerging Treatments for Diabetic Neuropathies. Diabetes Reviews. 7:379-86.
176) Slovenkai MP. Foot problems in diabetes. Med Clin North Am. 1998 Jul. 82(4):949-71.
177) O'Brien SP, Schwedler M, Kerstein MD. Peripheral neuropathies in diabetes. Surg Clin North Am. 1998 Jun. 78(3):393-408.
178) Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care. 2006 Feb. 29(2):340-4.
179) Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology. 2003 Jan 14. 60(1):108-11.
180) Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13. 6:CD007543.
181) Pan Q, Li Q, Deng W, et al. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Neuropathy in Chinese Patients With Diabetes: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. 9:617.
182) Moon SS, Kim CH, Kang SM, et al. Status of Diabetic Neuropathy in Korea: A National Health Insurance Service-National Sample Cohort Analysis (2006 to 2015). *Diabetes Metab J*. 2021 Jan. 45 (1):115-9.

183) Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR, Zacharias MP. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2008 Mar-Apr. 22(2):83-7.
184) Mai LM, Clark AJ, Gordon AS, et al. Long-Term Outcomes in the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *Can J Neurol Sci*. 2017 Jan 9. 1-6.
185) D'Amato C, Morganti R, Greco C, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res*. 2016 Jun 22.
186) Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet*. 1996 Dec 21-28. 348(9043):1698-701.
187) Johnson DA, Vinik AI. Gastrointestinal Disturbances. *Therapy for Diabetes Mellitus*. American Diabetes Association; 1998.
188) Meijer JW, van Sonderen E, Blaauwwiekel EE, et al. Diabetic neuropathy examination: a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Jun. 23(6):750-3.
189) Biaggioni I. Postural hypotension. *Therapy for Diabetes Mellitus*. American Diabetes Association; 1998. 423-30.
190) Ayad H. Diabetic neuropathy: classification, clinical manifestations, diagnosis and management. Baba S et al, eds. *Diabetes Mellitus in Asia*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1977. 222-4.
191) Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997 Sep. 46 Suppl 2:S54-7.
192) Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Dyck PJ and Thomas PK. *Diabetic Neuropathies in Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1951-91.
193) Bril V. Electrophysiologic testing. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart, Germany: Thieme Medical Publishers; 2003. 177-84.
194) O'Brien SP, Schwedler M, Kerstein MD. Peripheral neuropathies in diabetes. *Surg Clin North Am*. 1998 Jun. 78(3):393-408
195) Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006 Feb. 29(2):340-4.
196) Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003 Jan 14. 60(1):108-11.
197) Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come?. *Diabetes Care*. 2008 Feb. 31 Suppl 2:S255-61.
198) Hayee MA, Mohammad QD, Haque A. Diabetic neuropathy and zinc therapy. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2005 Aug. 31(2):62-7.
199) Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27. 352(4):341-50.
200) Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come?. *Diabetes Care*. 2008 Feb. 31 Suppl 2:S255-61.

201) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. (4):CD007115.
202) Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2009 Feb. 24(2):178-88.