

676-85
L65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Vitalie LISNIC

NEUROPATIA DIABETICĂ

ELABORĂRI METODICE

CHIȘINĂU
2013

616.85
L65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra neurologie

Vitalie LISNIC

NEUROPATIA DIABETICĂ

ELABORĂRI METODICE

714228

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică Medic

SL2

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

CZU 616.8:616.379-008.64(076.5)

L 65

Lucrarea este aprobată de Consiliul de experți al Ministerului
Sănătății; proces-verbal nr. 3 din 25 octombrie 2012.

Autor:

Vitalie Lisnic – dr. hab. med., conferențiar universitar, Catedra neurologie

Recenzenți:

Lorina Vudu – dr. med., conferențiar universitar, șef Catedră endocrinologie

Marina Sangheli – dr. med., conferențiar universitar, Catedra neurologie

Lucrarea este destinată medicilor neurologi, endocrinologi, internștilor, medicilor de familie, studenților și rezidenților universității de medicină.

Redactor: *Sofia Fleștor*

Machetare computerizată: *Vera Florea*

Lisnic, Vitalie.

Neuropatia diabetică: Elab. metodice / Vitalie Lisnic: Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ch.: CEP *Medicina*, 2013. – 28 p.

Bibliogr.: p. 23-26 (42 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-113-70-0.

616.8:616.379-008.64(076.5)

L 65

ISBN 978-9975-113-70-0

© CEP *Medicina*, 2013

© Vitalie Lisnic, 2013

INTRODUCERE

Neuropatia periferică este o entitate nozologică întâlnită foarte des în activitatea cotidiană a neurologului. Se consideră că circa 2-8% din populația de pe glob suferă de neuropatie (1). Este cunoscut faptul că diabetul zaharat (DZ) este cea mai frecventă cauză a neuropatiei periferice în țările occidentale (2). Pe bună dreptate se consideră că a cunoaște diabetul înseamnă să cunoști neuropatia. Polineuropatia simetrică distală (PSD) este cea mai frecventă complicație neuropatică a diabetului și cea mai frecventă formă de neuropatie de pe glob. Pirart J. et al. (3) au menționat că în 8% din cazuri pot fi determinate semne de neuropatie deja la momentul stabilirii diagnosticului de DZ, iar circa 50% din pacienți vor suferi de neuropatie, pe lângă nefropatie și retinopatie, după 25 de ani de evoluție a DZ. Dyck P.J. et al. (4) au determinat că 66% din pacienții cu DZ tip 1 și 59% cu DZ tip 2 suferă de neuropatie. Diabetul poate cauza un spectru larg de neuropatii atât acute, cât și cronice, afectând practic toate părțile componente ale sistemului nervos periferic (SNP) – de la radiculele nervoase până la terminațiunile nervoase în piele.

Deși în activitatea sa cotidiană neurologul întâlnește destule cazuri de neuropatie periferică, stabilirea factorului etiologic rămâne incertă în circa o treime din ele. De aceea, se impune necesitatea elaborării unor algoritme de management al neuropatiei periferice. O deosebită atenție se acordă neuropatiei diabetice – cea mai frecventă formă de neuropatie în țările dezvoltate. Toți pacienții cu semne clinice de neuropatie, în afară de studiul electromiografic, trebuie să facă și teste biochimice, pentru a exclude diabetului zaharat. Managementul neuropatiei diabetice va include paternelle de afectare a sistemului nervos periferic în cadrul diabetului zaharat. În pofida diverselor tentative efectuate recent, cu scopul de a influența evoluția neuropatiei periferice în cadrul diabetului zaharat, importante sunt controlul riguros al glicemiei și tratamentul sindromului algic.

CLASIFICAREA NEUROPATIILOR DIABETICE

Afectarea nervilor periferici în cadrul DZ se manifestă prin multiple forme. Neuropatiile diabetice pot fi clasificate în neuropatii cronice (PSD, neuropatiile autonome) și acute (amiotrofia diabetică, neuropatiile relatate la tratament). Ele pot fi divizate în focale (mononeuropatii), multifocale (amiotrofia diabetică) și generalizate sau simetrice.

Neuropatiile generalizate:

- polineuropatia diabetică (polineuropatia simetrică distală cu sau fără afectarea fibrelor vegetative);
- neuropatia hiperglicemică;
- neuropatia diabetică cașectică (neuropatia diabetică acută dure-roasă).

Neuropatiile focale și multifocale:

- neuropatiile craniene;
- mononeuropatiile:
 - radiculoneuropatiile toracolombare diabetice;
 - neuropatia radiculoplexală lombosacrală diabetică (sindromul Bruns-Garland).

Este importantă și clasificarea neuropatiilor diabetice în *tipice* și *atipice*. Neuropatia diabetică tipică este cronică, distală, simetrică, predominant senzorială și deseori dureroasă, iar neuropatia atipică – acută, asimetrică, proximală sau cu implicare motorie (6).

DEFINIȚIA ȘI DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT

Diabetul zaharat cuprinde un spectru larg de tulburări, toate având hiperglicemia în calitate de manifestare. Conform clasificării, există 4 tipuri de diabet. *Tipul 1* este datorat afectării autoimune a celulelor pancreatice β , ducând la dependență de insulină. De cele mai multe ori, diabetul tip 1 apare în copilărie sau adolescență. *Tipul 2* rezultă din rezistența la insulină. *Tipul 3* cuprinde un număr mare de subtipuri specifice, inclusiv diferite defecte genetice, maladiile pancreasului exocrin (de ex. fibroza chistică) și diabetul indus de medicamente. *Tipul 4* este reprezentat de diabetul gestațional. Neuropatia se poate manifesta în cadrul oricărui tip de diabet, dar mai des în tipurile 1 și 2. Deși există unele diferențe în spectrul clinic al neuropatiilor în cadrul diferitor tipuri de diabet în relație cu bazele morfobiologice, totuși există mult mai multe

similarități. Un interes din ce în ce mai mare prezintă relația dintre neuropatia periferică și prediabet.

Diagnosticul de diabet și prediabet tradițional se stabilește în baza glucozei pe stomacul gol și a testului oral de toleranță la glucoză (TOTG). Actualmente, se consideră și valorile hemoglobinei glicate (*tab. 1*).

Tabelul 1

**Criteriile de diagnosticare a diabetului și prediabetului
(După Smith A.G., Singleton J.R., 2012)**

Diagnosticul	Glucoza serului pe stomacul gol	Testul oral de toleranță a glucozei de 2 ore	Hemoglobina A _{1c}
Normal	< 100 mg/dL (5,6 mmol/l)	< 140 mg/dL (7,8 mmol/l)	< 5,7%
Prediabet	100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/l)	140–199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/l)	5,7–6,4%
Diabet	> 126 mg/dL (7,0 mmol/l)	> 200 mg/dL (11,1 mmol/l)	> 6,5%

În prezent, sensibilitatea hemoglobinei A_{1c} pentru diagnosticul stării de prediabet nu este clară, deși specificitatea pare a fi destul de înaltă. Deoarece examenul hemoglobinei glicate se efectuează mult mai ușor decât testul TOTG, el poate fi recomandat în calitate de prima treaptă a diagnosticării, însă TOTG nu-și pierde valoarea în screeningul pacienților cu un risc înalt de diabet sau prediabet.

POLINEUROPATIA SIMETRICĂ DISTALĂ

În majoritatea cazurilor de DZ se instalează polineuropatia simetrică distală. Cel puțin 50% din pacienții cu diabet vor avea PSD, iar circa 20% – manifestări de PSD la momentul stabilirii diagnosticului de DZ.

Manifestările clinice sunt tipice pentru o polineuropatie senzitivomotorie dependentă de lungimea fibrelor nervoase. Mai întâi, se afectează degetele picioarelor, apoi, ascendent, plantele, gamba, iar în stadiile mai avansate – porțiunile distale ale mâinilor. Predomină dereglările senzitive. PSD cauzează o multitudine de simptome senzoriale „pozitive” și „negative”. Simptomele pozitive constau în prezența senzațiilor patologice: de furnicătură, gâdilire, arsură. Uneori, aceste senzații puțin îi deranjează pe pacienți, însă în circa 20% din cazuri, senzațiile dure-

roase cauzează o dizabilitate exprimată. Pacienții descriu o durere arzătoare, înțepătoare. Deseori, la pacienți se determină o hiperestezie pentru simțul tactil și simptome negative – senzație de amortire sau deficit senzorial. Pierderea sensibilității se asociază cu un compromis vascular, fiind cauza ulcerelor trofice, care pot evolua și până la osteomielită.

Cea mai periculoasă complicație a PSD este dezvoltarea ulcerelor trofice, cu o eventuală amputare a membrelor. Ulcerele apar din cauza combinației insuficienței senzațiilor protectoare, modificărilor patologice ale circulației sanguine (care poate fi parte componentă și a modificărilor arterelor periferice), transpirației modificate și afectării regenerării rănilor. Riscul de ulcerare și amputare este în relație cu durata evoluției neuropatiei și severității hiperglicemiei.

Cei cu PSD dureroasă se adresează mai devreme la medici decât cei cu PSD nedureroasă. Durerea este dependentă de lungimea fibrelor nervoase, implicând degetele picioarelor, tălpile, gambele, mâinile. Durerea este descrisă ca una profundă, arzătoare, electrică, prin furnicăături sau ascuțită; ea limitează activitățile, devine mai exprimată la mers și noaptea. Intensitatea durerii este moderată sau exprimată. Galer B.S. et al., într-un studiu pe 105 pacienți cu PSD dureroasă, au determinat că intensitatea medie a durerii este de 5,8 puncte din 10 (8).

Manifestările motorii sunt minore, implicând mușchii piciorului propriu-zis. Prezența manifestărilor motorii importante, inclusiv în porțiunile proximale ale membrelor, sugerează suprapunerea polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice (PDIC).

Gradul manifestărilor vegetative corelează cu gradul afectării fibrelor somatice. Manifestările cardiovasculare includ hipotensiunea posturală, uneori sever exprimată. Bolnavul este dependent de manifestările afectării fibrelor vegetative ale sistemului genito-urinar. Impotența este, de obicei, erectilă, inițial cu păstrarea ejaculației și orgasmului. La pacienți se dezvoltă atonia vezicii urinare, care duce la pierderea progresivă a capacității de eliminare a urinei. Pot fi constatate intervale mai mari între micțiuni și dificultăți în inițierea micțiunii. Din cauza denerării vagale, se dezvoltă o gastropareză secundară. Diareea nocturnă poate fi exprimată. De asemenea, pacienții pot avea transpirații nocturne și postprandiale. De obicei, transpirația în porțiunile distale ale mâinilor și picioarelor este diminuată.

Căderile deseori sunt subapreciate la pacienții cu PSD. Pacienții cu neuropatie periferică, mai ales diabetică, au un risc mai înalt de cădere. Macgilchrist C. et al. au constatat că 20 din 60 de pacienți cu DZ cu vârsta mai mare de 55 de ani au suportat cel puțin o cădere pe parcursul ultimului an. Pacienții cu neuropatie deseori cad pe suprafețe neregulate și neobișnuite (9, 10).

CRITERIILE DE DIAGNOSTICARE A POLINEUROPATIEI SIMETRICE DISTALE

• Manifestările clinice

- Debut după o evoluție îndelungată a hiperglicemiei în ambele tipuri de DZ.
- Neuropatia poate fi prezentă deja la momentul stabilirii diagnosticului de DZ.
- Predomină manifestările senzoriale în distribuire „ciorapi” – „mănuși”.
- Durerea este moderat pronunțată.
- Slăbiciune ușoară în mușchii porțiunilor distale ale picioarelor.
- Severitatea neuropatiei autonome corelează cu cea a neuropatiei somatice.
- Manifestările vegetative includ hipotensiunea posturală, impotența, atonia vezicii urinare, pareza tractului gastrointestinal, diareea nocturnă, transpirația postprandială, diminuarea transpirației în porțiunile distale ale membrelor.

• Criteriile electrofiziologice

- Nu există diferențe între tipul 1 și tipul 2 de DZ.
- Modificările de stimulodectecție respectă un patern dependent de lungimea fibrelor nervoase.
- Schimbările sunt mai exprimate în fibrele senzitive ale nervilor periferici.
- Modificările electromiografice pot precede schimbările relevate la examenul de stimulodectecție.

• Modificările morfologice

- Degenerarea și regenerarea axonală.
- Pierderea fibrelor mielinizate și demielinizate.
- Remielinizarea secundară.
- Colapsul lumenului vaselor în stadiile tardive.

DIAGNOSTIC

Diagnosticarea precoce a PSD este importantă, deoarece oferă posibilitatea implementării strategiilor pentru prevenirea viitoarelor complicații, așa ca ulcerările și căderile. În stadiile inițiale neuropatia poate fi reversibilă.

Stabilirea diagnosticului neuropatiei periferice în general și a PSD în special se bazează pe determinarea combinării simptomelor, semnelor de neuropatie și testelor de confirmare. Cel mai frecvent test de confirmare este examenul de stimulodetecție. Ca și în alte axonopatii, principala particularitate a PSD este micșorarea amplitudinii potențialelor de acțiune senzorii ale nervilor membrelor inferioare. Neuropatia diabetică este asociată și cu o încetinire ușoară a transmiterii impulsurilor în fibrele motorii, modificare mai rar întâlnită în alte neuropatii axonale.

Examenul de stimulodetecție nu relevă diferențe între neuropatiile de tipurile 1 și 2 ale DZ. Vitezele de conducere și amplitudinile se modifică conform criteriilor unei polineuropatii, dependente de lungimea fibrelor nervoase. Modificările vitezelor de conducere sunt ușor sau moderat exprimate și cu 10–30% mai joase de limita inferioară a valorilor normale. Latențele distale depășesc cu 20–30% valorile normale. Criteriul de amplitudine suferă mai evident, mai ales amplitudinea potențialelor de acțiune ale fibrelor senzitive. Inițial, se schimbă potențialele înregistrate pe nervul plantar, apoi pe cei sural și peroneu superficial. Examenul de stimulodetecție poate fi în limitele normei în cazul în care neuropatia evoluează cu afectarea fibrelor subțiri (mici).

Examenul cu ac-electrozi oferă rezultate patologice modificate la majoritatea pacienților. Potențiale de fibrilații și modificarea potențialelor de acțiune ale unităților motorii se depistează în mușchii distali ai membrelor.

Biopsia nervilor nu joacă un rol important în stabilirea diagnosticului de PSD. Ea este necesară atunci când se presupune suprapunerea unei alte forme de polineuropatie (PDIC).

Diagnosticul PSD cu implicarea preferențială a fibrelor mici poate fi o provocare. Deși pacienții se pot adresa cu simptome exprimate de amorțire și durere, examenul de stimulodetecție poate oferi date în limite normale. Diagnosticarea se va baza pe examenul funcției fibrelor mici (testul sudomotor) sau pe biopsia pielii, cu calcularea densității fibrelor nervoase intraepidermale. Ultima este o metodă bine tolerată și

un instrument sigur de diagnosticare a neuropatiei cu afectarea fibrelor mici (11, 12).

Diagnosticul diferențial

O polineuropatie senzitivo-motorie la un pacient cu diabet poate evolua de la un factor diferit de cel al DZ propriu-zis. Într-o analiză retrospectivă a 103 pacienți consecutivi cu PSD s-a determinat că peste 50% din ei au avut un factor potențial adăugător, care ar fi cauzat evoluția neuropatiei (13). Circa jumătate din acești factori pot fi constatați în timpul colectării istoricului maladiei (de ex., consumul excesiv de alcool), iar restul – în baza examenului exhaustiv de laborator. Vor fi necesare examenul nivelului vitaminei B₁₂, electroforeza proteinelor serice, evaluarea referitoare la posibilitatea unei maladii a sistemului conjunctiv (sindromul Sjögren) sau unei infecții (hepatita C sau HIV) (14). Diagnosticul de PSD se va baza pe prezența unui patern senzitivo-motor distal la membrele inferioare, o expunere cronică la hiperglicemie, asocierea cu retinopatia și nefropatia diabetică.

PATOFIZIOLOGIE

Din cauza asocierii complicațiilor neurale, retiniene și renale, apare posibilitatea unei etiologii declanșatorii comune. Există 2 posibilități majore: 1) hiperglicemia cronică prezintă un deranjament metabolic care este direct toxic pentru nerv; 2) hiperglicemia cronică afectează structura și funcția microvaselor, bariera sânge–nerv, având drept consecință ischemia. În PSD se determină o varietate de modificări ale microvaselor endoneurale: hiperplazia celulelor endoteliale, îngroșarea membranei bazale a peretelui capilar, degenerarea endoteliului și fenestrarea lui. Aceleași modificări structurale se determină în retinopatia și nefropatia diabetică. Probabil, PSD se dezvoltă din cauza unei microangiopatii cu includerea vaselor mici ale endonervului.

Deși, morfologic și electrofiziologic, în PSD sunt afectate toate tipurile de fibre nervoase, ar putea predomina afectarea fibrelor largi senzoriale, mici senzoriale sau vegetative. Aceasta a dus la apariția câtorva variante ale PSD – ataxică, pseudosiringomicică și autonomă – și a formelor cu afectarea fibrelor largi și fibrelor mici (subțiri).

TRATAMENT

Deși se anunță unele tratamente promițătoare în baza modelelor experimentale pe animale de laborator sau pe culturi de celule, până în prezent nu există tratament care ar preveni sau încetini progresarea PSD. Multiplele trialuri cu utilizarea inhibitorilor aldose reductazei au picat (15), ca și factorul uman de creștere a nervilor (16). În baza trialurilor (17), s-a determinat că tratamentul antioxidant cu acid alfa-lipoic reduce durerea, dar nu și alte manifestări ale PSD. Sunt în curs mai multe strategii noi, ca terapia genică. Eficiența efectuării transplantului de pancreas rămâne a fi dubioasă.

Cel mai important aspect al tratamentului rămâne a fi controlul riguros al nivelului glicemiei. În cazurile de DZ tip 1, reglarea eficientă a nivelului glicemiei reduce riscul dezvoltării PSD cu 69% timp de 5 ani. Odată stabilită, PSD poate fi puțin influențată. Unicul tratament cu efect „dovedit” pentru reducerea riscului și încetinirea progresării PSD este controlul riguros/agresiv al glicemiei.

În cadrul trialului de control și complicațiilor diabetului au fost randomizați 1441 de pacienți cu DZ tip 1, care au respectat un control glicemic standard sau intensiv. Tratamentul intensiv a încetinit evoluția clinică a neuropatiei cu 65% după 5 ani de supraveghere (18,19). Datele pentru DZ tip 2 sunt mai puțin convingătoare. În studiul ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) au fost randomizați 10251 de pacienți cu DZ tip 2, cu hemoglobina glicată mai înaltă de 7,4%. Au fost verificate 2 regimuri de control al diabetului: un protocol intensiv, având scopul de a menține nivelul hemoglobinei A_{1C} mai jos de 6,5%, și regimul standard cu nivelul hemoglobinei A_{1C} de 7,0–7,9%. Gradul de expresie a neuropatiei a fost evaluat după MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) și după examenul simțului tactil cu aplicarea monofilamentului, simțului de vibrație, reflexului ahilian. Peste un interval de timp, tratamentul intensiv a fost stopat din cauza mortalității crescute, însă datele obținute până la oprirea cercetării au demonstrat doar un beneficiu minimal referitor la dereglările de sensibilitate (20). Datele altor studii sprijină ideea unei ameliorări moderate a neuropatiei datorate controlului glicemic agresiv.

Este deosebit de importantă prevenirea ulcerăției membrelor inferioare. În acest context este necesară depistarea pacienților cu risc de ulcerăție. Acești factori includ anamneza de ulcere, neuropatie cu mani-

festări sever exprimate, insensibilitate la acțiunea monofilamentului, micșorarea pulsației arteriale.

Nu există o recomandare unică pentru tratamentul sindromului de durere. Trialurile efectuate (21) au demonstrat că opiaceele (de ex., tramadol – până la 400 mg/zi) sunt mai eficiente în controlul durerii decât antidepresantele și anticonvulsivantele.

Tratamentul sindromului algic în cadrul neuropatiilor diabetice

- În durerile localizate:
 - ung. capsaicin (0,075%) – 4 ori/zi, până la 4-6 săptămâni.
- În durerile distale generalizate:
 - gabapentin – 600–3600 mg/zi;
 - pregabalin – 50–375 mg/zi;
 - amitriptyline – 100–800 mg/zi;
 - nortriptyline – 10–150 mg/zi;
 - imipramine – 10–150 mg/zi.
- În formele cu durere rezistentă la tratament:
 - mexiletene;
 - paroxetine;
 - lamotrigine;
 - topiramate;
 - opioizi: tramadol, morphine;
 - stimularea măduvei spinării.
- Metode alternative:
 - acupunctură;
 - psihoterapie.

Deoarece neuropatia diabetică deja stabilită puțin poate fi influențată prin diferite metode de tratament, ea reprezintă o sursă importantă ce determină morbiditatea generală. De aceea, se impune diagnosticarea precoce a acestei entități nozologice, a modificărilor preclinice, pentru a putea influența eficient starea pacientului.

NEUROPATIA DIABETICĂ AUTONOMĂ

Neuropatia diabetică autonomă (NDA) se întâlnește destul de des, însă nu întotdeauna este diagnosticată. Această neuropatie mărește ris-

cul morții cardiace și poate fi cauza dizabilităților determinate de ortostază, gastropareză și hipoglicemie. NDA poate fi parte componentă a unui spectru larg de polineuropatie diabetică cu implicarea fibrelor mici demielinizante autonome, deoarece, de obicei, este în relație cu durata și severitatea diabetului și coexistă cu PSD. Dar se pare că în patogenia NDA un rol important au și alți factori, având în vedere depistarea la unii pacienți a anticorpilor contra neuronilor simpatici.

Tabelul 2

Simptome, semne și teste de diagnosticare a disautonomiei diabetice

Categoria	Simptome/semne	Teste
Cardiovasculară	Ortostază Aritmii Ischemie silențioasă Toleranță limitată la exerciții	Variația ritmului cardiac la respirație profundă/manevra Valsalva Variabilitatea tensiunii arteriale la ridicare, înclinare TEP, scintigrafie cardiacă
Gastrointestinală	Grețuri Saturare precoce Constipații/diaree	Examinarea umplerii gastrice Colonoscopie
Genitourinară	Disfuncție erectilă Ejaculare retrogradă Lubrifiere vaginală redusă Vezică neurogenă	Pletismografia nocturnă a penisului Urina reziduală
Cutanată/sudomotorie	Anhidroză Piele uscată Intoleranța căldurii	Testarea cantitativă a axon-reflexului sudomotor Răspunsul nervului simpatic cutanat Teste de transpirare termoreglatoare
Pupilară	Pupila Argyll Robertson	
Centrală, integrativă	Necunoaștere hipoglicemică Drive ventilator redus, indus de hipoxie	

Clinic, NDA este eterogenă. Pielea, ca și orice organ intern, posedă inervație autonomă și este ținta potențială a disautonomiei. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici sau menționează doar simptome incerte: vertij, balansare incertă, grețuri, dureri abdominale sau disfuncție sexuală.

Pentru determinarea NDA se recomandă utilizarea diferitor chestionare validate, așa ca Survey of Autonomic Symptoms (22). Dacă se suspectează NDA, pentru a confirma disautonomia, sunt necesare teste diagnostice simple. Majoritatea testelor evaluează funcțiile cardiace și vagale, dar sunt accesibile și testele funcționale pentru alte sisteme. Recomandările diagnostice prevăd evaluarea mai multor sisteme, a funcțiilor atât simpatice, cât și parasimpatice, a testelor repetative pentru confirmarea NDA. Administrarea medicamentelor care influențează funcțiile vegetative (aspirina, alte antipiretice, preparatele antituse, diureticele, antidepressantele, cafeina) trebuie oprită cu 24 de ore înainte de testare.

Formele NDA

Disautonomia cardiacă. Afectarea inervației inimii și vaselor sanguine centrale perturbază controlul ritmului cardiac, reglarea controlului tensiunii arteriale, în particular influențele baroreceptorilor carotidieni, mediate de către nervul vag.

Hipotensiunea ortostatică este manifestarea care cel mai ușor iese la iveală. Pacienții simt o pierdere a inotropiei pozitive și menținerea tensiunii arteriale la ridicarea în picioare sau după exerciții. Aceste stări pot fi exacerbate prin efectul hipotensiv al insulinei și postprandial. Deși amețeala presincoapală este simptomul clasic, pacienții deseori întâmpină dificultăți în descrierea acestui fenomen și pot menționa fatigabilitate, slăbiciuni, vertij, dureri cervicale etc.

Disautonomia cardiacă contribuie și la intoleranța exercițiilor și afectarea reglării tensiunii arteriale (23). Pacienții deseori menționează fatigabilitate rapidă, scurtarea respirației, stări presincoapale la exerciții. Testul la banda de alergat demonstrează lipsa creșterii necesare a frecvenței ritmului cardiac și randamentului cardiac drept răspuns la exerciții. Deoarece lezările nervilor dependente de lungimea fibrelor nervoase deseori afectează inițial fibrele parasimpatice vagale, pacienții cu NDA inițial vor avea o predominare a influențelor simpatice, care provoacă hipertensiune, mai ales în perioada nocturnă. Odată cu evoluția progresivă a disautonomiei, labilitatea tensiunii arteriale majorează profunzimea anesteziei și riscul postoperator. Pacienții cu disautonomie nu men-

ționează angina datorată ischemiei sau infarctului miocardic. Durerea în cutia toracică poate fi variabilă, minimal exprimată, localizată atipic sau chiar poate lipsi. La această categorie de pacienți, infarctul miocardic este sugerat mai mult de simptomele: fatigabilitate instalată acut, confuzie, grețuri, dispnee, tuse etc.

Determinarea disautonomiei cardiace are o importanță deosebită, deoarece ea majorează de 2–5 ori riscul mortalității cardiace și al mortalității în general. În activitatea cotidiană, pentru diagnosticarea disautonomiei cardiace este esențială evaluarea variabilității ritmului cardiac la respirație profundă sau manevra Valsalva.

Disautonomia periferică. NDA deseori se prezintă în asociere cu PSD somatică. Ca și în cazul PSD, primii se afectează nervii distali. Pacienții acuză reducerea transpirației picioarelor sau senzația că picioarele sunt reci, din cauza pierderii reglării vasculare în porțiunile distale ale membrelor. Pielea uscată, căderea părului, schimbările trofice ale pielii reflectă reducerea transpirației și implicarea glandelor sudoripare în porțiunile distale ale picioarelor.

Testarea cantitativă a axon-reflexului sudomotor apreciază modificarea producerii sudorii ca răspuns la ionoforeză cu acetilcolină. Deoarece prin acest test pot fi testate cele mai lungi fibre simpatice colinergice, care inervează pielea porțiunilor distale ale membrelor inferioare, el se consideră cel mai sensibil în determinarea disautonomiei sistemice precoce (24).

Disautonomia gastrointestinală. Umplerea gastrică și motilitatea intestinului depind de activitatea vagală parasimpatică. Pacienții cu diabet deseori suferă de gastropareză, definită ca reținerea bolului alimentar în stomac mai mult de 8 ore după masă. Simptomele tipice sunt: grețurile, vomismentele, saturarea precoce, apetitul diminuat etc. Gastropareza duce la absorbția redusă a glucozei și a altor substanțe nutritive. Din aceste considerente, eliberarea postprandială a insulinei poate genera hipoglicemie și diferențe mari în concentrațiile glucozei.

Diareea poate alterna cu constipațiile și se întâlnește la circa o pătrime din pacienții cu diabet. Diareea deseori este potențată de tonusul diminuat al sfincterului anal. Evaluarea clinică a acestor pacienți include colonoscopia.

Disautonomia genitourinară. Activarea fibrelor postganglionare, care inervează vezica urinară de la eferente parasimpatice sacrale, cauzează contracția vezicii. Disfuncția parasimpatică induce ezitare și dri-

bling și, fiind exprimate, pot induce distensia vezicii și retenția urinei. Vezica neurogenă este potențată de o senzație somatică redusă, ceea ce crește volumul necesar pentru o urgență urinară. Aceste particularități cresc riscul de infecție a tractului urinar și de pielonefrită, care, la rândul lor, accelerează insuficiența renală. 20% din pacienții cu diabet au simptome de disautonomie urinară (25). În aceste circumstanțe se recomandă aplicarea testelor renale funcționale, măsurarea ultrasonografică a urinei reziduale, cistometrografia. Pacienții care nu simt umplerea vezicii mai mult de 500 ml necesită drenaj temporar prin cateter, pentru a ameliora capacitatea de contractare a vezicii.

Disfuncția erectilă (DE), inabilitatea consistentă de a obține și menține erecția adecvată pentru relația sexuală sunt cele mai frecvente simptome ale disautonomiei la bărbații cu diabet. Prevalența DE este de 23% în diabetul tip 1 și de 40–75% în diabetul tip 2 (26). Riscul DE este în raport direct cu durata diabetului și nivelul hemoglobinei A_{1C}. Însă, trebuie să menționăm că disautonomia este doar unul din factorii care cauzează disfuncția erectilă, ceilalți fiind: hipertensiunea, neuropatia somatică, maladiile vasculare periferice, factorii psihogeni, efectele adverse ale medicamentelor administrate, în special ale etanolului, sedativelor, antidepresantelor și antihipertensivelor. Disautonomia influențează și alte aspecte ale disfuncției sexuale – ejacularea retrogradă la bărbați și lubrifierea vaginală insuficientă, libidoul redus la femei. Actualmente, este accesibil un tratament simptomatic al dereglărilor menționate. Concomitent, DE este un marker al disfuncției endoteliale și dereglărilor macrovasculare. Pacienții cu DE au un risc de 3–4 ori mai mare de dezvoltare a infarctului miocardic și a altor fenomene cardiovasculare (27). Pacienții care nu răspund la administrarea sildenafilului sau a altor inhibitori ai fosfodiesterazei 5 pot beneficia de evaluarea nocturnă a tumefierii penisului. La cei cu erecții nocturne un rol important are factorul psihogen.

Neuropatia asociată cu toleranța modificată la glucoză și cu sindromul metabolic

Cercetările epidemiologice au determinat că sindromul metabolic și toleranța modificată la glucoză (TMG) sunt factori de risc importanți în dezvoltarea neuropatiei. Screeningul prospectiv metodologic efectuat a arătat că TMG se poate constata în 30–50% din cazurile de neuropatie idiopatică (28). Acest indice este de 3 ori mai mare la pacienții cu neuropatie idiopatică, care, de regulă, sunt obezi, hipertensivi, cu predomi-

narea dislipidemieii (30). Trialul Steno-2 a demonstrat că tratamentul agresiv pentru normalizarea hipertensiunii și modificărilor lipidice la pacienții cu DZ tip 2 reduce riscul maladiilor vasculare cerebrale, coronariene, vasculare periferice și, în același timp, al nefropatiei, retinopatiei, neuropatiei autonome, indiferent de controlul glicemic (31).

Prognosticul în neuropatia diabetică este caracterizat drept „cale într-o singură direcție”. Însă tratamentul de reducere a hiperglicemiei exercită cel mai important rol în încetinirea dezvoltării neuropatiei.

Majoritatea pacienților cu neuropatie și TMG se prezintă cu o neuropatie senzorială, simetrică, distală, cu durere neuropatică. Pierderea sensibilității în picioare este însoțită de simptome pozitive: furnicăături neplăcute, dureri lancinante sau parestezii arzătoare. Deseori, pacienții acuză dureri nocturne în picioare, care le perturbază somnul; ei pot avea aceleași suferințe ca în sindromul picioarelor neliniștite. Bărbații pot menționa DE. Slăbiciunea distală se întâlnește rareori sau poate lipsi chiar mulți ani de la apariția simptomelor senzoriale.

Neuropatia hipoglicemică (neuropatia datorată hiperinsulinismului)

Există tot mai multe date care susțin că disfuncția nervilor periferici ar putea apărea în urma hipoglicemiei. Hipoglicemia – factor declanșator al polineuropatiei simetrice distale – a fost observată la pacienții psihiatrici tratați cu insulină (șoc-terapie) și la pacienții cu insulinoame. Totodată, și stările de hipoglicemie, care se dezvoltă în cadrul tratamentului DZ cu insulină, influențează evoluția neuropatiei hipoglicemice.

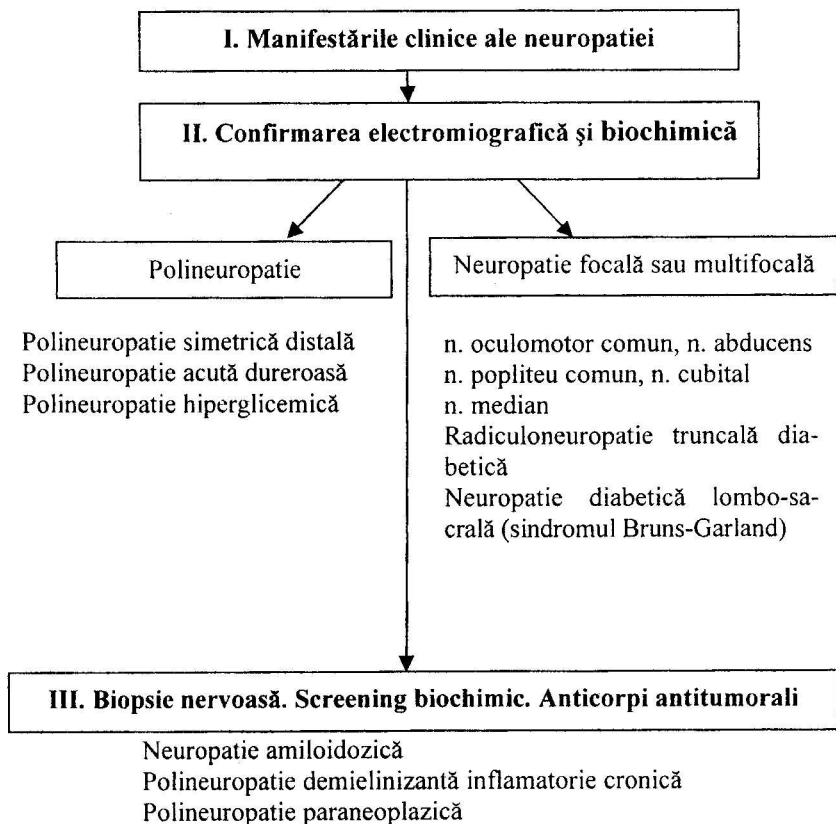
Este necesar de menționat că polineuropatia hipoglicemică se întâlnește rar. Deși există un număr mare de cazuri cu insulinoame, în literatura de specialitate au fost descrise doar 35. Din cauza efectului concomitent neurotoxic al hiperglicemiei cronice, e greu de stabilit contribuția episoadelor repetate de hipoglicemie.

Polineuropatia cu chetoacidoză

Manifestările neurologice ale chetoacidozei diabetice sunt preponderent centrale. Însă, în cadrul chetoacidozei, s-ar putea determina implicarea neuronului motor periferic și a nervilor cranieni. În cazul afectării SNP se dezvoltă o polineuropatie predominant motorie cu debut acut. Ameliorarea se produce sau imediat, sau după câteva săptămâni de la depășirea stării de chetoacidoză. Drept mecanism patogenic al chetoacidozei se consideră coagularea intravasculară difuză. La acești pacienți a fost descrisă o stare de pretromboză. Debutul acut al manifestă-

rilor neuropatice sugerează o bază ischemică, însă totodată ischemia și infarctul nervilor nu explică de ce uneori se produce ameliorarea rapidă a manifestărilor neurologice după ameliorarea statusului metabolic și depășirea chetoacidozei. Probabil, la pacienții cu recuperare deplină doar tulburările tranzitorii de hemodinamică și cele metabolice determină evoluția neuropatiei. În cadrul polineuropatiei cu chetoacidoză este importantă recunoașterea precoce și corectarea chetoacidozei diabetice.

Algoritmul de diagnosticare a neuropatiei diabetice



Istoricul maladiei și examenul clinic ne sugerează diagnosticul de neuropatie (etapa I), care necesită a fi confirmat prin examenul electromiografic (etapa II). La aceeași etapă se va stabili relația dintre neuropatie

și DZ prin teste biochimice (*tab. 1*). Testele biochimice sunt simple și informative și se vor face la fiecare pacient cu neuropatie. Dacă evoluează o formă atipică de neuropatie diabetică, atunci diagnosticul este completat cu alte metode: biopsia nervoasă, screeningul biochimic detaliat, anticorpi antitumorali etc. (etapa III). Astfel va fi posibilă stabilirea diagnosticului unei alte forme de neuropatii sau suprapunerea neuropatiei menționate pe tabloul determinat de neuropatia diabetică.

NEUROPATHILE DIABETICE ACUTE

Diabetul cauzează un șir de afectări ale fibrelor nervoase acute sau subacute sau se asociază cu ele. Deși nici una din ele nu este atât de frecventă ca PSD, ele nu sunt rare și, totodată, importanța lor este net superioară prevalenței. Majoritatea lor sunt dizabilitante. Unele din ele nu sunt diagnosticate la timp, ceea ce duce la o evaluare diagnostică incorectă și la administrarea unui tratament nejustificat. Spre deosebire de PSD, ele nu depind de hiperglicemia cronică.

Nevrita indusă de insulină

Carvati pentru prima dată a descris dezvoltarea unei neuropatii senzoriale acute dureroase după inițierea tratamentului cu insulină. Această entitate se numește *nevrită indusă de insulină*, deși nu există date despre o nevrită inflamatorie. În pofida faptului că în majoritatea cazurilor se întâlnește la pacienți cu DZ tip 1, nevrita indusă de insulină se poate întâlni și în cazurile de DZ tip 2. La pacienți apar semne senzoriale distale, mai exprimate în membrele inferioare, după începutul tratamentului cu insulină (2). Durerea se răspândește în funcție de lungimea fibrelor nervoase, dar la o treime din pacienți durerea este difuză, deseori sever exprimată. Manifestările vegetative sunt frecvente. Anorexia diabetică (abținerea de la tratamentul cu insulină, pentru a pierde din masa corporală) majorează riscul acestei neuropatii. Până în prezent nu este clar ce induce polineuropatia – însăși influența insulinei, indiferent de nivelul glicemiei, sau stările repetate și de durată ale hipoglicemiei. Această nevrită adesea se asociază cu agravarea retinopatiei. A fost emisă o ipoteză despre faptul că proliferarea vasculară rapidă induce un fenomen de furt tranzitoriu, deși au fost postulate și alte mecanisme (32).

Neuropatia dureroasă acută cu o importantă pierdere ponderală (cașexie neuropatică diabetică)

Unii autori (33) consideră că această formă de neuropatie se deosebește de polineuropatia distală. Inițial, ea era numită *cașexie neuropatică diabetică*. Această neuropatie se întâlnește rar; ea îi afectează, de obicei, pe bărbații cu DZ tip 1 prost controlat. La femei, această formă poate evolua în cazuri de anorexie.

Sindromul menționat nu este relatat nici la severitatea, nici la durata diabetului. Are, de obicei, o evoluție monofazică, pe parcursul a câteva luni. Manifestarea-cheie o constituie pierderea ponderală esențială. Durerea în porțiunea distală a membrilor inferioare este exprimată, având caracter de constrângere sau arzător. Tratamentul este focusat pe controlul durerii (34). Dacă este bine controlat nivelul glicemiei, durerea începe să cedeze. Dar aceasta se produce lent și durează până la 12 luni. Durerea dispare totalmente abia după 1–2 ani de la ameliorarea masei corporale.

Neuropatia diabetică radiculoplexală lombo-sacrală (sindromul Bruns-Garland, amiotrofia diabetică)

Neuropatia diabetică radiculoplexală lombo-sacrală (NDRLS) este cea mai frecventă neuropatie acută asociată cu diabet. Pentru prima dată a fost descrisă de Bruns (1890) și redescoperită de Garland (1950). Această entitate, numită adesea și *amiotrofie diabetică*, afectează preponderent bărbații cu DZ tip 2, cu vârsta de peste 50 de ani. Spre deosebire de PSD, nu există o relație între neuropatie și durata intoleranței la glucoză. Pacienții cu NDRLS menționează o durată mai scurtă a diabetului, comparativ cu cei cu PSD. NDRLS debutează cu dureri intense instalate acut în regiunile lombară, glutee, anterioară a coapselor. Paresteziile reprezintă doar o manifestare minoră. Ulterior, timp de câteva zile sau săptămâni, se instalează slăbiciunea musculară, care poate fi exprimată. La majoritatea pacienților se afectează și mușchii proximali, și cei distali ai membrilor. Durerile și slăbiciunea pot fi unilaterale, dar peste câteva zile, săptămâni sau chiar luni trec și pe partea opusă. Majoritatea pacienților menționează o pierdere dramatică a masei corporale și devin dependenți de scaunul cu roțile (35).

Deseori, NDRLS se asociază și cu implicarea moderată a membrilor superioare, unii pacienți ar putea avea chiar și manifestări exprimate (36). Examinările electrofiziologice pun în evidență o poliradiculoneu-

ropatie. Examinarea LCR relevă un nivel crescut al proteinelor, fără pleiocitoză. Recuperarea depinde de gradul afectării inițiale, dar o slăbiciune reziduală este caracteristică. Istoricul natural, examenul LCR, modificările morfologice, lipsa unei relații cu sindromul metabolic susțin o etiologie autoimună. Diagnosticul diferențial se va face cu radiculopatiile discale, infiltrarea neoplazică a plexului lombo-sacral, vasculita necrotizantă, PDIC. S-a emis ipoteza precum că imunosupresia și tratamentul imunomodulator ar putea fi eficiente, însă, deocamdată, nu este argumentată (37).

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică

Relația dintre polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) și DZ rămâne controversată. Se consideră că diabetul majorează probabilitatea PDIC și favorizează o evoluare mai gravă a acesteia. Un studiu, care a inclus 1127 de pacienți (38), a demonstrat că cei cu diabet au un risc de 11 ori mai mare de a dezvolta PDIC decât cei fără diabet. Neuropatia diabetică sever exprimată electrofiziologic are multe similități cu PDIC. Însă cercetările mai recente (39, 40) nu au confirmat relația menționată. La pacienții cu diabet, deseori se atestă o micșorare a vitezei de conducere a impulsurilor în locurile de posibilă compresiune a nervilor.

Neuropatiile diabetice focale și multifocale

Aceste neuropatii deseori coexistă cu PSD. Ele sunt determinate cu predilecție de factori vasculari sau compresivi, spre deosebire de factorul metabolic în cadrul PSD.

Neuropatiile craniene

Circa 1% din pacienții cu DZ dezvoltă o neuropatie craniană. De cele mai multe ori, sunt afectați nervii cranieni III și VI. Nervul trohlear este afectat în comun cu alți nervi responsabili de mișcarea globilor oculari. Pareza oculomotorie este asociată, de obicei, cu păstrarea foto-reacției pupilare.

Neuropatia diabetică a oculomotorului comun

- Manifestările clinice:
 - debut acut al paraliziei oculomotorului comun la diabeticii cu vârsta mai mare de 50 de ani;

- durere retro- sau supraorbitală, care deseori precede cu câteva zile oftalmoplegia; în 50% din cazuri, durerile nu se manifestă;
- reacție pupilară păstrată – o particularitate specifică acestei entități.
- Morfologia nervului:
 - infarctul oculomotorului în sinusul cavernos.
- Tratament:
 - nu necesită tratament specific;
 - majoritatea pacienților vor beneficia de o recuperare totală după 3–5 luni de la debut.

Mononeuropatiile membrilor

Nervii periferici ai persoanelor care suferă de DZ sunt mai vulnerabili la compresiuni. La nivelul membrilor superioare, nervul median deseori este supus comprimării la nivelul canalului carpian, iar nervul ulnar – la nivelul tunelului cubital. La nivelul membrilor inferioare, popliteul comun deseori se comprimă în porțiunea capului fibulei. Deseori este afectat nervul cutanat femural lateral (meralgia parasthetica).

În studiul efectuat de Mulder D.M. et al. (41) pe un lot de 103 pacienți cu DZ, în 16 cazuri s-au determinat mononeuropatii, implicând 28 de nervi periferici. Cel mai des a suferit popliteul comun – 13 cazuri, urmat de nervul median – 9, ulnar – 5 și cutanat femural lateral – 1.

Radiculoneuropatia truncală diabetică

La pacienții cu PSD, care este o polineuropatie tipică în relație cu lungimea fibrelor nervoase, deficitul senzorial poate implica peretele anterior al abdomenului. La pacienții cu DZ poate evolua și o radiculoneuropatie truncală diabetică, cu debut acut sau subacut la persoanele cu vârsta de peste 50 de ani. Ca și în cazurile de NDRLS și neuropatii craniene, radiculoneuropatia truncală este întâlnită mai des în DZ tip 2. Această formă poate evolua în ambele tipuri de DZ. De regulă, durerea este unilaterală, localizată deasupra coloanei toracice, rebordului costal, pe partea superioară a abdomenului. Examenul neurologic relevă hiperestezie sau hiperpatie cu distribuție segmentară toracică. Prognosticul este favorabil. Durerea persistă timp de câteva săptămâni și apoi cedează (42).

CONCLUZII

Neuropatia, în cele din urmă, afectează circa o jumătate din pacienții cu DZ și face parte din cele mai dizabilitante și costisitoare complicații ale diabetului. Neuropatia poate evolua și în stadiile precoce ale diabetului, îndeosebi în cazurile de rezistență la insulină și în asocieri cu obezitatea și dislipidemia. Simptomele și semnele neuropatiei diabetice pot fi extrem de diverse și nu se limitează la manifestările unor tulburări senzoriale în porțiunea distală a membrelor. Afectarea SNP în cadrul DZ s-ar putea manifesta prin neuropatii craniene, mononeuropatii compresive (de ex., sindromul canalului carpian), semne de afectare a fibrelor autonome ale nervilor periferici. NAD majorează riscul infarctului miocardic și al mortalității în general. Tratamentul neuropatiei diabetice dureroase, cu scopul de a reduce intensitatea durerii, exercițiile aerobice, reducerea riscului de căderi și ulcerații ale piciorului pot ameliora semnificativ prognosticul și calitatea vieții pacienților.

BIBLIOGRAFIE

1. Mendell J.R., Kissel J.T., Cornblath D.R. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. Oxford University Press, 2001.
2. Llewelyn G. The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (Suppl II): ii15-ii 19.
3. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care* 1978; 1: 168-188.
4. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes M.S. 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; 43, 817-824.
5. Dyck P.J., Thomas P.K. Diabetic polyneuropathy. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
6. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285-2293.
7. Smith A.G., Singleton J.R. Diabetic Neuropathy. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18 (1): 60-84.
8. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47 (2): 123-128.
9. Macgilchrist C., Paul L., Ellis B.M. et al. Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010; 27 (2): 162-168.
10. DeMott T.K., Richardson J.K., Thies S.B., Ashton-Miller J.A. Falls and gait characteristics among older persons with peripheral neuropathy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86 (2): 125-132.
11. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al.; Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15 (2): 79-92.

12. Lauria G., Bakkers M., Schmitz C. et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15 (3): 202-207.

13. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (3): 354-358.

14. Smith A.G., Singleton J.R. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med* 2004; 164 (9): 1021-1025.

15. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004572.

16. Apfel S.C., Schwartz S., Adornato B.T. et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 2000; 284 (17): 2215-2221.

17. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29 (11): 2365-2370.

18. The Diabetes and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122 (8): 561-568.

19. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33 (5): 1090-1096.

20. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9739): 419-430.

21. Spence M.C., Potter J., Coppini D.V. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabetic Med* 2003; 20: 88-98.

22. Zilliox L., Peltier A.C., Wren P.A. et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology* 2011; 76 (12): 1099-1105.

23. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010; 33 (2): 434-441.

24. Peltier A., Smith A.G., Russell J.W. et al. Reliability of quantitative sudomotor axon reflex testing and quantitative sensory testing in neuropathy of impaired glucose regulation. *Muscle Nerve* 2009; 39 (4): 529-535.

25. Ioanid C.P., Noica N., Pop T. Incidence and diagnostic aspects of the bladder disorders in diabetics. *Eur Urol* 1981; 7 (4): 211-214.

26. Wessells H., Penson D.F., Cleary P. et al. Effect of intensive gly-cemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes. *J Urol* 2011; 185 (5): 1828-1834.

27. Shin D., Pregonzer G. Jr., Gardin J.M. Erectile dysfunction: a disease marker for cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2011; 19 (1): 5-11.

28. Smith A.G, Singleton J.R. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med* 2004; 164 (9): 1021-1025.

29. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994. *Diabetes Care* 1998; 21 (4): 518-524.

30. Smith A.G., Rose K., Singleton J.R. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2008; 273 (1-2): 25-28.

31. Costa L.A., Canani L.H., Lisboa H.R. et al. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21 (3): 252-255.

32. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67 (4): 534-541.

33. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974; 23 (5): 418-423.

34. Neal J.M. Diabetic neuropathic cachexia: a rare manifestation of diabetic neuropathy. *South Med J* 2009; 102 (3): 327-329.

35. Barohn R.J, Sahenk Z., Warmolts J.R, Mendell J.R. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol* 1991; 48 (11): 1130-1135.
36. Dyck P.J, Windenbank A.J. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002; 25: 233-8.
37. Chan Y.C., Lo Y.L., Chan E.S. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006521.
38. Sharma K.R., Cross J., Farronay O. et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 2002; 59 (5): 758-765.
39. De Sousa E.A., Chin R.L., Sander H.W. et al. Demyelinating findings in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: sensitivity and specificity. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 10 (4): 163-169.
40. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.J. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009; 73 (1): 39-45.
41. Mulder D.M., Lambert E.H., Bastron A.J. et al. The neuropathies associated with diabetes mellitus: a clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology* 1961; 11: 275-284.
42. Stewart J. Diabetic truncal neuropathy: topography of the sensory deficit. *Ann Neurol* 1989; 25 (3): 233-238.

ABREVIERI

- DE – disfuncție erectilă
- DZ – diabet zaharat
- NDRLS – neuropatie diabetică radiculoplexală lombo-sacrală
- PDIC – polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică
- PSD – polineuropatie simetrică distală
- SNP – sistem nervos periferic
- TMG – toleranță modificată la glucoză
- TOTG – test oral de toleranță la glucoză

CUPRINS

Introducere.....	3
Clasificarea neuropatiilor diabetice.....	4
Definiția și diagnosticul diabetului zaharat.....	4
Polineuropatia simetrică distală.....	5
Neuropatia diabetică autonomă.....	11
Neuropatiile diabetice acute.....	18
Concluzii.....	22
Bibliografie.....	23
Abrevieri.....	27