

# Diabeetiline neuropaatia – heterogeenne ja aladiagnoositud tüsistus

Tarvo Rajasalu – Tartu Ülikooli ja TÜ Kliinikumi sisekliinik

**Võtmesõnad:** diabeetiline neuropaatia, krooniline sensomotoorne neuropaatia, autonoomne neuropaatia, krooniline valu

**Diabeetiline neuropaatia on suhkurtõve klassikaline tüsistus, mis avaldub elu jooksul enamikul diabeetikutel. Kui neuropaatia kulgeb valusündroomiga, siis pöörduvad patsiendid abi saamiseks varakult, kuid suurel osal haigetest on neuropaatia sümptomaatika tagasihoidlik ja kahjustus diagnoositakse alles kaugtüsistuste, näiteks diabeetilise jala staadiumis. Artiklis on esitatud ülevaade diabeetilise neuropaatia erinevate vormide kliinilisest pildist ja diferentsiaaldiagnoosist ning ravivõimalustest. Kuna kliinilise kasutusse on jõudnud vaid üksikuid haiguse patogeneetilisi mehhanisme mõjutavaid ravimeid, siis jääb diabeetilise neuropaatia ja selle kaugtagajärgede ennetamise nurgakiviks tõhus diabeediravi ja patsientide nõustamine.**

## EPIDEMIOLOOGIA

Diabeetiline neuropaatia kuulub koos retiropaatia ja nefropaatiaga diabeedi kolme klassikalise kroonilise tüsistuse hulka. Neuropaatia levimus diabeediga patsientidel varieerub eri uuringutes 28–55% (1). Young koos kaasautoritega uuris neuropaatia levimust 6487-l Suurbritannia hospitaliseeritud patsiendil ja leidis neuropaatia

22,7%-l 1. tüüpi diabeediga ning 32,1%-l 2. tüüpi diabeediga patsiendil. Neuropaatia levimus sõltus patsientide vanusest (5% 20–29 a ja 44,2% 70–79 a vanuserühmas) ning diabeedi kestusest (20,8% alla 5 a diabeedikestuse ja 36,8% üle 10 a diabeedikestusega patsientidel) (2). Metaboolsete häirete tõttu tekkiva neuropaatia areng on aga võimalik juba glükoositaluvuse häire staadiumis ning isegi metaboolse sündroomiga normoglükeemilistel patsientidel (3, 4). Seega tuleb ebaselge põhjusega neuropaatia korral alati mõelda ka ainevahetushäirete võimalusele.

## PATOGENEETILISED TEGURID

Diabeetilise neuropaatia patogeneesis nähakse rolli reaktiivsete hapnikuosakeste poolt vahendatud neuronite oksüdatiivsel stressil, glükosüülitud lõpp-produktide (*advanced glycation endproducts*, AGE) kuhjumisel, samuti muutustel sorbitooli, heksosamiini ja proteiini kinaasi C signaaliülekanne teedes ning polü-ADP riboosi polümeraasi aktivatsioonis (5). Nime-

**Tabel 1.** Diabeetilise neuropaatia klassifikatsioon (7)

- Kiirelt reversiivne
  - Hüperglükeemiline neuropaatia
- Generaliseerunud sümmeetrilised polüneuropaatiad
  - Krooniline sensomotoorne
  - Äge sensoorne
  - Autonoomne
  - Glükoositaluvuse häirega seotud
- Fokaalsed ja multifokaalsed neuropaatiad
  - Kraniaalsed
  - Fokaalsed jäseme neuropaatiad
  - Torakolumbaalsed radikuloneuropaatiad
  - Proksimaalne motoorne (amüotroofia)
- Lisandunud krooniline põletikuline demüeliniseeriv neuropaatia

tatud mehhanismid väärivad mainimist juba seetõttu, et tegemist on uute ja mõnel juhul juba kliiniliste uuringute faasis olevate neuropaatiaravimite sihtmärkidega (6).

### KLASSIFIKATSIOON JA KLIINILINE VÄLJENDUS

Kasutusel on diabeetilise neuropaatia erinevaid klassifikatsioone, tabelis 1 on toodud detailsem jaotus Boultoni järgi (7).

**Kiirelt reversiivne hüperglükeemiline neuropaatia** avaldub suhkurtõve esmase manifestatsiooni või dekompensatsiooni foonil tekkivate jäsemete distaalsete sensoorsete sümptomitena, mis taanduvad spontaanselt pärast euglükeemia saavutamist. Kas selle seisundi teke on seotud kroonilise kahjustuse arenemise suurenenud riskiga, ei ole praeguseks teada (7).

Kõige sagedasem diabeetilise neuropaatia vorm on **distaalne sümmeetriline polüneuropaatia**, mis võib manifesteeruda nii **ägea sensoorse** kui ka **kroonilise sensomotoorse neuropaatia**na. Diabeetiline neuropaatia võib haarata nii peeneid kui ka jämedaid närvikiude, prevaleerida võib sensoorset või motoorset laadi kahjustus.

Peente närvikiudude düsfunktsioon on seotud ebameeldivate sümptomitega, põhjustades valu ja hüperalgeesiat, mis eelistatult avaldub sümmeetriliselt alajäsemete distaalsetel osadel ja võib olla ülenev, haarates ka sääri ja labakäsi (8). Patsientide valuaintingud võivad olla väga mitmekesised, valusid võidakse tajuda pakitsuse, kiheluse, torgete, põletuse või elektrilöögisarnaste valusööstudena. Esineda võib ka lihaskrampe jala-labades ja säärtes. Osa haigeid kirjeldab, et nende jalad on nagu pakud ja neil on tunne, nagu nad kõnniksid liival või muna-kividel. Vaevused tugevnevad puhkeolekus ja häirivad und. Õnneks esineb püsivaid valusid põhjustav neuropaatia siiski vaid umbes 10%-l kõikidest diabeedihaigetest (9).

Neuroloogilisel uurimisel ilmneb peente närvikiudude kahjustuse korral vähenenud tundlikkus Semmesi-Weinsteini monofilamendi ja torke suhtes, samuti vähenenud

temperatuuritundlikkus, esineda võivad alloodüünia ja hüperalgeesia. Isoleeritud peente närvikiudude kahjustuse korral elektrofüsioloogilistes uuringutes kõrvalekaldeid ei leita.

Kirjelatud peente närvikiudude kahjustus võib vahel kulgeda **ägea sensoorse neuropaatia**na, avaldades hiljuti diabeeti haigestunud patsientidel ja paranedes spontaanselt 6–8 kuu jooksul. On tähelepanekuid, et äge sensoorne neuropaatia võib olla seotud diabeedi kiire ja efektiivse kompensatsiooni saavutamise ja seetõttu tavatsetakse seda neuropaatia varianti nimetada ka „insuliini neuriidiks“, kuigi selle juba 1933. a kirjeldatud häire tekemehhanismid ei ole tänini selged (10).

Jämedate närvikiudude kahjustuse korral on patsientide subjektiivsed kaebused vähem väljendunud. Patsiendid võivad kurta jalgade tuimust (käimisel oleks jalad nagu vati sees), jalgade ja käte nõrkustunnet ning kohmakust. Neuroloogilisel uurimisel leitakse vibratsiooni- ja asenditundlikkuse häireid, kõõlus-periostaalreflekside (eeskätt Achilleuse refleksi) nõrgenemist või puudumist, lihasnõrkust ja lihassetroofiat ning ataksiat. Labajalgade väikeste lihaste kõhetumine võib viia deformatsioonide, nt jala-võlvide lamenumise ja vasarvarvaste tekkeni. Jämedate närvikiudude kahjustusega seotud neuropaatia diagnoosimisel on abi ka elektrofüsioloogilistest uuringutest. **Kroonilise sensomotoorse neuropaatia** korral on sagedamini kahjustatud just jämedad närvikiud, kuid paljudel haigetel esineb segatüüpi kahjustus, mis haarab nii peeneid kui ka jämedaid närvikiude. Valdavalt jämedaid närvikiudusid haarav neuropaatia põhjustab patsientidele vähem subjektiivseid vaevusi, kuid on otseselt seotud diabeetiliste jala-haavandite, diabeetilise gangreeni ja amputatsioonide riski suurenemisega (11).

**Autonoomse neuropaatia** areng on põhjustatud peente närvikiudude kahjustusest ja selle tagajärjeks on häired südameveresoonekonna, seedetrakti, urogenitaaltrakti, pupilli või sudomotoorses talitluses (vt tabel 2). Tõsiste tagajärgedega võivad

olla hüpoplükeemia sümptomite mittetajumine või hüpoplükeemia autonoomsete sümptomite nõrgenemine või kadumine. Sihipärasel testimisel on autonoomse neuropaatia komponente võimalik leida enamikul haigetel, kuid raskemaid häireid leiab kuni 14%-l diabeediga patsientidest (12). Südant ja veresoonkonda haarav neuropaatia võib valutu müokardiinfarkti, südame rütmihäirete ja südameseiskumise riski tõttu suurendada diabeediga patsientide suremust.

**Tabel 2.** Autonoomse neuropaatia kliinilised manifestatsioonid (9)

- Süda ja veresoonkond
  - Verevooluhäired nahakapillaarides
  - Kardiaalne denervatsioon, valutu müokardiinfarkt
  - Kuumatalumatus
  - Ortostaatiline hüpotensioon
  - Tahhükardia, koormustaluvuse vähenemine
- Seedetrakt
  - Kõhukinnisus
  - Kõhulahtisus
  - Söögitoru düsfunktsioon neelamishäiretega
  - Roojapidamatus
  - Maoparees
- Kuse-suguelundkond
  - Kusepõie atoonia
  - Uriinipidamatus
  - Erektsoonihäired
  - Retrograadne ejakulatsioon
- Metabolism
  - Hüpoplükeemia autonoomse vastuse nõrgenemine
  - Hüpoplükeemia mittetajumine
- Pupill
  - Häiritud pupilliadaptatsioon pimedas
  - Argyll Robertsoni pupillid
- Sudomotoorika
  - Anhidroos
  - Gustatoorne higistamine

**Proksimaalne motoorne neuropaatia** tekib sagedamini vanemaealistel patsientidel, manifesteerudes valusündroomina tuharates, puusades ja reites. Sellele lisandub alajäsemete proksimaalsete lihaste nõrkus ja kõhetumine ning patsientidel tekivad raskused istuvast asendist püsti tõusmisega. Kahjustus võib alata ühepoolset ja minna seejärel üle mõlemapoolseks.

**Fokaalsed neuropaatiad** tekivad samuti sagedamini vanemas eas. Põhjuseks on veresoonesulgus ja seetõttu on algus tavaliselt järsk ning esineb valusündroom. Fokaalne neuropaatia võib haarata III, VI või VII kraniaalnärvi, samuti *n. medianus*'t, *n. ulnaris*'t või *n. peroneus*'t. Kahjustused on iseparanevad 6–8 nädala jooksul (12).

**Torakolumbaalsed radikuloneuropaatiad** esinevad harva (kuni 1%-l patsientidest), kuid nõuavad valusündroomi arvestades põhjalikku diferentsiaaldiagnostilist käsitlust. Enamasti on tegemist asümmeetrilise haaratusega. Torakaalne radikulopaatia põhjustab tugevaid valusid rindkere või kõhu piirkonnas ning lumbosakraalne radikulopleksopaatia valusid ja alajäseme lihaste nõrkust ning kõhetumist. Torakaalse radikulopaatiaga patsiendid paranevad enamasti mõne kuu kuni aasta jooksul täielikult, kuid lumbosakraalse radikulopleksopaatia haigete paranemine võib sageli olla vaid osaline (12).

**Kroonilise põletikulise demüeliniseeriva neuropaatia** näol on tegemist neuropaatia vormiga, mis kulgeb jäsemete distaalsete ja proksimaalsete lihaste sümmeetrilise nõrkusega ja mis erinevalt espool kirjeldatud neuropaatiatest allub immunomoduleerivale ravile. Krooniline põletikuline demüeliniseeriv neuropaatia esineb ka mittediabeetikutel ja ei ole üheselt selge, kas diabeet on selle haiguse predisponentiks, kuid spetsiifilise ravi olemasolu arvestades tuleb tüüpilise kahjustuse esinemisel mõelda selle neuropaatia võimalusele ka diabeedihaiigel (12).

#### DIFERENTSIAALDIAGNOOS

Diabeetilise neuropaatiaga sarnaseid vaevusi võivad põhjustada tservikaalne müelopaatia, lumbosakraalsest stenoosist tingitud radikulopaatia, tarsaal-tunneli sündroom, ortopeedilised jalaprobleemid (nt plantaarfastsiid) või Raynaud' sündroom. Diabeetilise neuropaatia tüüpiliste kaebuste ja neuroloogilise leiu korral ei ole elektrofüsioloogilised uuringud tingimata vajalikud, kuid nende tähtsus suureneb ebatüüpilise leiuaga patsientidel, näiteks neuropaatia kiire progresseerumise korral, asümmeetrilise kahjustusega haigetel, motoorse kahjustuse prevaleerimisel sensoorse üle, samuti juhtudel, kui neuropaatia haarab valdavalt ülajäsemeid (1). Silmas tuleb pidada seda, et peente närvikiudude kahjustusega patsientidel vastavad elektrofüsioloogilise testimise tulemused normileiule.

Fokaalsete neuropaatiate puhul on oluline eristada neid tunnensündroomidest.

Proksimaalse motoorse neuropaatiaga haigetel tuleb mõelda ka kroonilise põletikulise demüeliniseeriva neuropaatia, samuti monoklonaalse gammopaatia, gangliosiidi antikehade sündroomi ja vaskuliidi võimalusele (9).

Laboratoorses analüüsis soovitatakse neuropaatiaga patsientidel määrata eelkõige B<sub>12</sub>-vitamiini ja kilpnäärmehormoonide sisaldust, hinnata elektrofooresil seerumi valgufraktsioone ja välistada süüfilis (1).

Kui diabeetilisele neuropaatiale iseloomulik kahjustus esineb mittediabeetikutel, siis ei tohi unustada, et tegemist võib olla seni diagnoosimata diabeediga ja et neuropaatia võib tekkida isegi glükoosi ainevahetuse häirete varases järgus (glükoositaluvuse häirega isikutel) (8).

## RAVI

Diabeetilise neuropaatia põhjusliku ravi nurgakiviks on diabeedi hea kompensatsiooni tagamine. Diabeedi kontrolli ja tüsistuste uuring (DCCT) näitas veenvalt, et diabeedi mikrovaskulaarsete tüsistuste ja diabeetilise neuropaatia arengut on parema glükeemilise kontrolliga võimalik efektiivselt pidurdada. Selles uuringus saavutati 1. tüüpi diabeediga patsientidel intensiivse diabeediravi rühmas võrreldes tavaravi rühmaga (HbA<sub>1c</sub> 7,4% versus 9,1%) viie aasta jooksul diabeetilise neuropaatiasse haigestumise vähenemine 60% (13).

Diabeetilise neuropaatia patogeneesi lülideesse sekkuvaid ravimeid on kliinilise kasutusse jõudnud vaid mõni üksik. Neist suhteliselt hästi uuritud ja kõige kauem kasutuses olnud preparaat on alfalipoehape – püruvaadi dehüdrogenaasi kompleksi kofaktor, mida organism saab ka toiduga ja maksas toimuva endogeense sünteesi teel ning mis toimib närvikoos antioksidandina (9). Alfa-lipoehappega on tehtud vähemalt 7 juhulikustatud kliinilist uuringut ning nii üksikute uuringute kui ka 1258 patsiendi andmeid hõlmanud metaanalüüsiga on näidatud

preparaadi tõhusust neuropaatia sümptomite ja neuroloogilise defitsiidi vähendamisel (14). Lisaks sellele on alfalipoehape ohutu preparaat ja põhjustab harva kõrvaltoimeid. Palju-tõotavaid tulemusi on kliinilistes uuringutes saadud aldoosi reduktaasi inhibiitoritega ja selle rühma mitmete molekulidega toimuvad praegu III faasi uuringud. Paar lühiajalist juhulikustatud katseuuringut on toimunud ka preparaadiga benfotiamiin, mis on B<sub>1</sub>-vitamiini lipofiilne vorm. BENDIP-uuringus vähendas benfotiamiini 6nädalane ravikuur platseeboga võrreldes olulisel määral neuropaatia sümptomeid (15). Siiski tuleb enne lõplike järelduste tegemist benfotiamiini pikaajalist efektiivsust ja ohutust lisauuringutega hinnata.

Diabeetilise neuropaatiaga seotud valu sümptomaatiliseks raviks kasutatavate ravimite arsenal on suurem. Tõhusa toimega ravimid kuuluvad antidepressantide, anti-konvulsantide ja opioidide ravimirühma. Tabel 3 peegeldab peamisi neuropaatilise valu raviks kasutatavaid preparaate, nende toimemehhanismi, peamisi kõrvaltoimeid ning efektiivsust NNT (*numbers needed to treat*) näitaja alusel (1). NNT tähistab neuropaatia ravis patsientide arvu, keda tuleb ravida vaadeldava preparaadiga, et üks patsient tunnetaks neuropaatilise valu vähenemist vähemalt 50%. NNT alusel tehtud võrdlus on kindlasti lihtsustatud analüüs, kuna erinevatesse uuringutesse kaasatud patsientide kliinilised näitajad (nt neuropaatia raskusaste) on olnud erinevad. Tabelis 3 toodud NNT-näitajate alusel võib siiski teha järelduse, et preparaadid on võrreldava efektiivsusega, sh ka need ravimid, mille registreeritud näidustuste hulgast diabeetilist polüneuropaatiat ei leia (1). Igapäevase praktika seisukohalt võib öelda, et ülevaate autoril on olnud väga positiivseid kogemusi ka selliste vanemate ja potentsiaalselt rohkem kõrvaltoimeid põhjustavate preparaatidega nagu amitriptülliin ja gabapentiin. Euroopa Neuroloogiaseltside Föderatsiooni (EFNS) neuropaatilise valu juhend soovitab kasutada

Tabel 3. Neuropaatilise valu sümptomaatiliseks raviks kasutatavad ravimid (1)

Ravim või ravimirühm	Mehhanism või ravimirühm	NNT# (95% usaldusvahemik)	Sagedasemad kõrvaltoimed
Antikonvulsandid, metaanalüüs		2,7 (2,2–3,8)	
Antidepressandid, metaanalüüs	SSRI* ja tritsüklilised antidepressandid	3,4 (2,6–4,7)	
Karbamasepiin	Na <sup>+</sup> kanalite blokaad	2,3	Hepatotoksilisus, pearinglus, unisus
Amitriptüliin	Tritsükliline antidepressant	2,5	Suukuivus, unisus
Alfalipoehape	Antioksidant	2,7 (1,8–5,8)	Lihaskrambid, peavalu
Oksükodoon	Opioid	2,6	liveldus, kõhukinnisus
Tramadool	Opioid	3,4 (2,3–6,4)	liveldus, kõhukinnisus, peavalu, unisus
Gabapentiin	Voltaažsõltuvate kaltsiumikanalite modulatsioon	3,7 (2,4–8,3)	Pearinglus, unisus, perifeersed tursed
Pregabaliin	Kaltsiumikanalite modulatsioon	4,0 (3,3–5,3)	Pearinglus, unisus, perifeersed tursed, kehakaalu suurenemine
Venlafaksiin	SNRI**	4,5	liveldus, unisus
Duloksetiin	SNRI**	5,2 (3,8–8,3)	liveldus, hüperglükeemia

# NNT – number needed to treat – tähistab patsientide arvu, keda on vaja ravida uuritava ravimiga, et üks patsient tunnetaks valu vähenemist vähemalt 50%.

\*SSRI – selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor.

\*\*SNRI – serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor.

esimese valiku ravimitena tritsüklilisi antidepressante, gabapentiini või pregabaliini, teise valikuna serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoreid (duloksetiini või venlafaksiini) ning kolmanda valikuna opioide (16). Lihaskrampide korral võib abi olla karbamasepiinist ja rahutute jalgade sündroomi raviks soovitatakse kasutada dopamiini agoniste, nt ropinirooli (1).

Väga tõsine kliiniline probleem on autonoomne neuropaatia ja kahjuks on võimalused autonoomsete häirete raviks väga piiratud (9). Tahhükardia ja koormustaluvuse vähenemise raviks ordineeritakse  $\beta$ -blokaatoreid ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid, ortostaatilise hüpotensiooni raviks võib proovida fludrokortisooni, mis on mineralokortikoidi preparaat. Gastroparees põhjustab haigetel oksendamist ja suurendab hüperglükeemia ohtu, leevendust võivad pakkuda metoklopramiid või domperidoon. Diarröa võib alluda ravile laia toimespektriga antibiootikumidega nagu tetratsükliin, sulfametoksasool-trime-toprim ja metronidasool. Kusepõie atoonia raviks soovitatavaid parasümpatomimeetikume Eestis saadaval ei ole, kuid abi võib olla ka  $\alpha_1$ -blokaatoritest nagu doksasosiin. Erektsoonihäirete korral on enamasti tõhus sildenafil (9).

## KOKKUVÕTTEKS

Diabeetiline neuropaatia on sage tüsistus, mille diagnoosimine hilineb paljudel juhtudel, eriti siis, kui patsiendil puuduvad väljendunud subjektiivsed vaevused. Ometi võib ka tagasihoidliku sümptomaatikaga neuropaatia olla tõsine kliiniline probleem, põhjustades haigete invaliidistumist ja suurendades diabeediga seotud suremust. Erilist äramärkimist vajavad kaugtüsistused on selles kontekstis kroonilise sensomotoorse neuropaatia foonil tekkivad diabeetilised jalahaavandid ja diabeetiline gangreen, mis on peamisi amputatsioonide põhjusi, ning autonoomne neuropaatia, mille kardiaalne vorm on seotud kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse suurenemisega diabeedihagetel. Kuna neuropaatia ravivõimalused on ka tänapäeval üsna piiratud, on kahjustuste tekke ja süvenemise vältimise seisukohalt äärmiselt oluline tõhus diabeediravi ja patsientide nõustamine diabeetiliste jalahaavandite ennetamise seisukohalt.

## TÄNUVAELDUS

Autor tänab neuroloog dr Irja Kalbet kasulike nõuanete eest artikli ettevalmistamisel.

tarvo.rajasalu@kliinikum.ee

## KIRJANDUS

1. Rutkove SB. A 52-year-old woman with disabling peripheral neuropathy. *JAMA* 2009;302(13):1451–8.
2. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36(2):150–4.
3. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60(1):108–11.
4. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2008;273(1–2):25–8.
5. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(4):301–14.
6. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):S52–7.
7. Boulton AJM. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2007;14:141–45.
8. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: a burning problem. *Cleve Clin J Med* 2009;76(5):297–305.
9. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. *Williams textbook of endocrinology* (11th edition). Philadelphia: Saunders; 2008.
10. Gemignani F. Acute painful diabetic neuropathy induced by strict glycemic control (“insulin neuritis”): The old enigma is still unsolved. *Biomed Pharmacother* 2009;63:249–50.
11. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician* 1998;57(6):1325–32.
12. Tracy JA, Dyck PJ. The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008;19(1):1–26.
13. 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. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
14. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004;3(3):173–89.
15. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600–5.
16. Attal N, Cruccu G, Haanpää M. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1153–69.

## SUMMARY

### Diabetic neuropathy – a heterogeneous and underdiagnosed complication

Diabetic neuropathy is a classical diabetes-specific chronic complication, its prevalence is estimated as 28–55% among all individuals with diabetes in different surveys. Two major groups of diabetic neuropathy are generalized symmetrical polyneuropathies and focal and multifocal neuropathies. The former group comprises acute sensory, chronic sensorimotor and autonomic neuropathy and the latter group comprises cranial and focal limb neuropathies, thoracolumbar radiculoneuropathy and proximal motor amyotrophy. Chronic sensorimotor and autonomic neuropathies are the most prevalent forms of diabetic neuropathy. In chronic sensorimotor neuropathy, both small and large nerve fibres can be affected. If the damage of small fibres prevails the patients complain about pain and paresthesias in the feet and occasionally

in the hands with considerable reduction in quality of life. Predominant impairment of large nerve fibres causes numbness, loss of position sense and muscle wasting, which can lead to development of diabetic ulcers and gangrene. The cardiovascular component of autonomic neuropathy can be potentially life-threatening due to silent myocardial infarction or sudden death. The few treatment options interfering with the pathogenesis of neuropathy include thioctic acid and aldose reductase inhibitors, the latter being currently in phase III clinical trials. In symptomatic treatment of neuropathic pain antidepressants, anticonvulsants and opioids have proved efficacy and a favorable safety profile. However, strict control of serum glucose levels remains the cornerstone of prevention and treatment of diabetic microvascular complications and neuropathy.