

Diagnosticul și tratamentul neuropatiei diabetice în asistența primară

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETIC NEUROPHATY IN PRIMARY CARE

Dr. Adorata Elena Coman, Dr. Maria Maidaniuc, Dr. Elena Popa, Dr. Cecilia Grigore,
Dr. Rodica Petrovanu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

Rezumat

(Poly)neuropatia este o degenerare multifactorială și multifocală a nervilor periferici și a sistemului nervos autonom, cauzată de suprapunerea mecanismelor patogenice (Kempler, 1997). Ca urmare a creșterii din ce în ce mai mari a intoleranței la glucoză ca urmare a supraponderalității și a obezității, neuropatia diabetică (ND) este cea mai comună formă de neuropatie.

ND presupune o abordare multidisciplinară, dat fiindcă nu există o corelație directă între modificările pato-fiziologice și simptomele sau semnele clinice atunci când modificările morfologice sunt deja avansate.

Soluția prevenirii complicațiilor diabetului este terapia metabolică aplicată imediat de la depistare, scopul fiind un control optim. Principalele manifestări clinice ale neuropatiei diabetice sunt: transpirație anormală, dizurie, impotență, disfuncții vaso-motorii, edeme, lipsa hipoglicemiei, deces brusc, pupile mărite anormal, ritm cardiac instabil, tahicardie în repaus, ischemie silențioasă, tulburări de motilitate, gastropareză diabetică, diaree (conform Jermendy, revizuit, 1994).

Concluzii. Neuropatia periferică este o complicație cronică severă a diabetului și un factor independent pe baza căruia se poate prognoza riscul de mortalitate în urma unei boli cardiovasculare. Neuropatia periferică este asociată cu prognoze nefavorabile și cu o calitate scăzută a vieții. Hiperglicemia are un rol important în patogeneza acestei boli.

Evaluarea HRV este o metodă accesibilă de a evidenția neuropatia periferică.

Cuvinte cheie: neuropatie, diabet zaharat, tulburări metabolice

Adresa de corespondență:

Dr. Adorata Elena Coman, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității Nr. 16, Iași

Abstract

(Poly)neuropathy is a multifactorial and a multifocal degeneration of peripheral nerves and autonomic nervous system, caused by overlapping pathogenic mechanisms (Kempler, 1997). Following the pandemic of intolerance fasting glucose consequence of overweight and obesity, diabetic neuropathy (DN) is the most common form of neuropathy. DN requires a multidisciplinary approach, since there is no direct correlation between pathophysiological changes and clinical symptoms, clinical signs when morphological changes are already advanced.

The key to preventing complications of diabetes is immediately metabolic therapy after the finding, with the aim of optimal control. Major clinical manifestations of diabetic neuropathy (DN): abnormal sweating, dysuria, impotence, vasomotor dysfunction, oedema, the lack of hypoglycemia, sudden death, abnormal pupillary reaction, unstable heart rate, resting tachycardia, silent myocardial ischemia, motility disorders gastrointestinal, diabetic gastroparesis, gallbladder hypotonia, diarrhea (amended Jermendy, 1994).

Conclusions. *Peripheral neuropathy is a severe chronic complication of diabetes and independent predictor of mortality for cardiovascular disease. Peripheral neuropathy is associated with an unfavorable prognosis and poor quality of life. Hyperglycemia has a central role in the pathogenesis of peripheral neuropathy. Assessment of HRV is an easily accessible method to objectify the peripheral neuropathy. Peripheral neuropathy treatment is difficult to correct major benefit they bring lifestyle and glycemic control.*

Key words: neuropathy, diabetes mellitus, metabolic disorders

Neuropatia diabetică este rezultatul ischemiei nervoase din boala microvasculară, efectelor directe ale hiperglicemiei asupra neuronilor și modificărilor metabolice asupra neuronilor și modificărilor metabolice intracelulare care afectează funcția nervoasă (1)(14).

Există multiple tipuri, cum ar fi polineuropatia simetrică (cu variantele de fibre mici și mari) și neuropatia autonomă (1)(3).

Neuropatia simetrică

În patogenia sa au fost incriminate atât leziunile microangiopatice (vasa nervorum), cât și tulburările metabolice (glicozilarea enzimatică a proteinelor structurale și funcționale, formarea de glicoproteine anormale, excesul căii polioliol, stresul oxidativ consecutiv autooxidării glucozei și oxidării acizilor grași liberi) consecutiv cărora se produc demielinizări (neuropatia hipoalgică), regenerări anarhice ale mielinei (neuropatia hiperalgică), scăderea densității fibrelor subțiri amielinice și alterări ale tecii Schwann (16)(17). Neuropatia cu fibre subțiri se caracterizează prin durere, amorțeli și pierderea sensibilității termice cu păstrarea sensibilității vibratorii și de menținere de poziției (10). Pacienții au predispoziție către ulcere ale piciorului și degenerare neuropatică articulară.

Neuropatia predominant cu fibre groase se caracterizează prin slăbiciune musculară, pierderea sensibilității vibratorii și de poziție, precum și pierderea reflexelor tendinoase profunde.

Sunt frecvente atrofia musculaturii intrinseci a picioarelor și edemul picioarelor (13). Diagnosticul polineuropatiei periferice se face prin detectarea deficitelor senzoriale și diminuarea reflexelor de la nivelul gleznei; pierderea capacității de a percepe atingerea ușoară a unui fir de nylon identifică pacienții cu risc crescut pentru ulcerări ale piciorului.

Screeningul piciorului diabetic se realizează printr-un test care constă în: un esteziometru monofilament este atins de zonele respective ale fiecărui picior și este tras până se îndoiește (11). Acest test furnizează un stimul constant, reproductibil de atingere ușoară, care poate fi folosit pentru monitorizarea modificării de sensibilitate în timp. Pentru toate formele de neuropatie pot fi necesare electromiografia și studiile conducerii nervoase și uneori sunt folosite pentru excluderea altor cauze de simptome neuropatice, cum ar fi radiculopatia nondiabetică și sindromul de tunel carpian (5)(6).

Neuropatia autonomă/vegetativă prezintă mai multe forme (3).

Neuropatia cardiacă

Se manifestă prin scăderea variației automatismului cardiac (diferență inspir-expir sub 15 bătăi/minut) mergând pînă la absența acesteia (denervarea vegetativă a cordului), tahicardie nocturnă, tahicardie persistentă și stabilă (prin anularea vagotoniei). Metode diagnostice: absența bradicardizării la manevra Valsalva, absența tahicardizării la ortostatism sau la efortul izometric al mâinilor (handgrip). Consecințe periculoase: absența efectului hipersimpaticotonic la hipoglicemia insulinică; absența durerii anginoase în infarctul miocardic acut; tendință crescută la aritmii și moarte subită; accidente anestezice prin deprimarea centrilor respiratori (8)(9)(17).

Neuropatia vasculară

Se manifestă prin hipotensiune ortostatică (scăderea tensiunii arteriale sistolice la 2-3 secunde după trecerea în ortostatism cu peste 30 mmHg) (5) (6). Tulburări de dinamică sexuală ce constau în alterarea funcției erectile datorată afectării parasimpaticotoniei și alterarea funcției ejaculatorii.

Neuropatia vezicală

Se manifestă prin astenia jetului urinar, creșterea intervalului de timp dintre micțiuni, micțiune prin prea-plin, cu senzație de emisie incompletă și lipsa eficienței contracției voluntare. Metode diagnostice constau în cistografie micțională și ecografie, care evidențiază un reziduu urinar de peste 100 ml (9).

Neuropatia digestivă

Se manifestă prin: gastropareză (hipotonie și întârziere în evacuarea gastrică, care determină jenă postprandială, greață și vărsături) și enteropatie diabetică manifestată prin diaree nocturnă (prin pierderea vagotonicității nocturne cu retenție hidrică colică crescută) (9).

Rolul medicului de familie în abordarea neuropatiei diabetice periferice este foarte important, și constă în (2):

- depistarea precoce prin screening;
- efectuarea educației/instruirii ca parte integrantă și esențială a managementului clinic;
- stabilirea colaborării interdisciplinare (neurologi, diabetologi etc).

Screeningul neuropatiei diabetice periferice se adresează tuturor persoanelor cu diabet, în special la cei cu tipul 1 sau 2, dacă vechimea diabetului este > 5 ani, cu ocazia fiecărui consult. Se identifică prin anamneză (2) (4):

- frecvent: dureri cronice, sub formă de înțepături/junghi la nivelul picioarelor, accentuat mai ales noaptea;

- mai rar: dureri acute sub formă de tensiune/severe/hiperestezie difuză (trunculară), fără semne neurologice semnificative;
- pierderea sensibilității: dureroase – senzație de „picior mort“, tactile – lipsa durerii la înțepături accidentale în picior, termice – imposibilitatea diferențierii apei calde de cea rece.

Tot prin anamneză trebuie identificată prezența factorilor de risc (2):

A. Pentru neuropatia diabetică:

- diabet necontrolat cu hiperglicemie cronică;
- fumat;
- consum crescut de alcool;
- insuficiență renală;
- situație precară socio-economică.

B. Pentru apariția ulcerărilor neuropate:

- pierderea sensibilității dureroase și vibratorii;
- arteriopatia periferică;
- lipsa educației specifice și a aderenței, lipsa igienei locale;
- încălțăminte neadecvată;
- persoană care trăiește singură;
- probleme oftalmologice.

Examenul obiectiv poate evidenția (2):

- deformările piciorului: tip „pes cavus“, tip „pes planus“, deformările degetelor sau antepiciorului;
- modificările tegumentelor: calusuri, piele uscată, vezicule/fisuri/ulcerații, micoză interdigitală, celulită;
- modificări de puls: artere pedioase, tibiale posterioare;
- modificări de temperatură;
- atrofii musculare.

De asemenea, se pot folosi teste neurologice simple, cum ar fi: testul înțepăturii (folosind neurotips), testul tactil (cu vată), testul vibrator (cu diapazon calibrat la 128 Hz inițial la haluce), reflexe osteotendinoase, percepția presiunii cu monofilament de 10 g (2).

Interpretarea stadiilor neuropatiei diabetice periferice (2) (4):

- stadiul 0/1: fără neuropatie diabetică periferică clinică;
- stadiul 2: neuropatie diabetică periferică clinică: dureri cronice, acute, pierderea sensibilității, atrofii musculare, deformări ale piciorului;
- stadiul 3: neuropatie diabetică periferică cu complicații de tip picior diabetic.

Există situații în care este necesară trimiterea de urgență a pacientului (2):

- în aceeași zi sau a 2-a zi: ulcerățiile, veziculele, calusul sângerând, celulita, ischemia acută;
- în următoarele zile: deformările grave ale picioarelor (tip Charcot), atrofii musculare rapid instalate, fisuri tegumentare, micoze interfalangiene.

Managementul neuropatiei diabetice periferice în funcție de stadiu (2):

Stadiul	Management	Colaborări
0/1	Educație, echilibru glicemic adecvat, evaluări anuale.	Asistență de la centrele sau cabinetele de diabet.
2	Educația și controlul glicemic bun, combaterea durerii, încălțăminte adecvată.	Diabetolog, neurolog, ortoped.
3	Trimitere de urgență, acid alfa-lipoic, benfotiamină.	Neurolog/diabetolog.



Gregory M. Caputo, M.D., Jan Ulbrecht, M.D., Peter R. Cavanagh, PH.D., and Paul Juliano, M.D., Milton S. Hershey Medical Center and Pennsylvania State University, Hershey, Pennsylvania <http://www.aafp.org/afp/980600ap/caputo.html>

Pacienții trebuie să-și examineze zilnic picioarele pentru a observa traumatismele minore și a evita evoluția lor către infecții periculoase (15).

Tratamentul neuropatiei diabetice constă în principal în echilibrarea diabetului și insulinoterapie.

Tratamentul durerii: Codeină 150 mg/zi; AINS (Indometacin, Fenilbutazonă) în caz de eșec; Carbamazepină 200 mg x 3/zi; Imipramină 25 mg x 3/zi, ultimele două accentuând însă hipotensiunea ortostatică și favorizând retenția urinară (4).

Vitaminoterapia B – 1 fiolă/zi x 10 zile/lună: 100 mg/zi vitamină B1, 250 mg/zi vitamina B6, 1000 μg/zi, sau preparate combinate de tip Milgama (1cps = 40 mg bentofotiamină (vitamina B1 solubilă) + 90 mg piridoxină + 250 μg ciancobalamina) x 3/zi.

Acidul alfa-lipoic (Thiogamma) ar crește protecția antioxidantă și utilizarea glucozei de către neuroni, ameliorând viteza de conducere; se administrează 1f = 20 ml = 600 mg (solvită în 150 ml ser fiziologic) în perfuzie i.v. (în 20 de minute) x 15 zile, apoi p.o. 600 mg x 3/zi x 6 luni (7).

Combaterea diareei: Difenoxilat 10-20 mg/zi + Atropină 3-4 mg/zi p.o. (Diarsed – 1 cp = 2,5 mg difenoxilat + 0,5 mg atropină); Loperamidă 1 linguriță/10 kg/zi sau 1 cp la fiecare scaun diareic, fără a se depăși doza de 8 mg/zi (în caz de supradozaj se administrează Naloxonă).

Combaterea gastroparezei cu Metoclopramid 10-20 mg x 3/zi.

Combaterea hipotensiunii ortostatice cu D-H-Ergotamină 10-20 mg/zi, Fludrocortizon 0,1 mg/zi.

Combaterea efectelor parezei vezicale: micțiune la fiecare 2-3 ore (pentru a preveni suprainfecția), asistată (apăsare în hipogastru pentru a favoriza golirea completă a vezicii); se mai pot folosi metode balneofizioterapice: electrostimulare, ionizări cu vitamina B1 + xilină, mofete (12).

Pe 22 aprilie 2011, Academia Americană de Neurologie a emis indicații noi pentru tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

Evidența puternică (nivel A):

- Pregabalina ar trebui folosită în orice situație clinică care o impune.

Evidența medie (nivel B):

- Anticonvulsivantele Gabapentin și Valproatul de sodiu trebuie luate în considerare în tratamentul neuropatiei diabetice. Autorii notează că datorită potențialului efect teratogen al valproatului, acesta ar trebui evitat la femeile diabetice aflate la vârsta fertilă, din cauza potențialelor sale efecte secundare, creștere ponderală și înrăutățirea controlului glicemic, „acest medicament nu ar trebui să fie de primă intenție în neuropatia diabetică”.
- Anticonvulsivantele Oxcarbazepină, Lamotrigină și Lacosamidă nu ar trebui probabil considerate.
- Antidepresivele Amitriptilină, Venlafaxină și Duloxetină ar trebui considerate; oricum, notează că, „nu există date suficiente pentru a considera acești agenți mai importanți decât alții”.
- Opioizii Dextrometorfan, Sulfatul de morfină, Tramadolul ar trebui luați în considerare pentru tratamentul neuropatiei diabetice. De asemenea, nu există date suficiente pentru a fi recomandate în locul altor agenți.
- Alte intervenții farmacologice recomandă crema cu capsaicină și spray cu isosorbid dinitrat în managementul neuropatiei diabetice, dar notează faptul că mulți pacienți nu tolerează efectele secundare ale capsaicină, care includ durere sub

formă de arsură la contactul cu căldura sau cu apa caldă.

- Clonidina, pentoxifilinul și mexiletine „probabil nu ar trebui folosite”.
- Se recomandă pentru tratamentul nefarmacologic TENS, dar „probabil nu” tratament cu câmp electromagnetic, tratament laser cu intensități mici, terapia Reiki.

Evidența slabă (nivel C)

- O dovadă slabă o reprezintă asocierea Venlafaxinei la Gabapentin, care ar produce un răspuns mai bun și ca plasturii cu Lidoderm ar putea fi luați în considerare în tratamentul neuropatiei diabetice.

Evidența insuficientă (nivel U)

- Autorii nu au găsit dovezi suficiente pentru «susținerea sau infirmarea» folosirii anticonvulsivantului Topiramat; antidepresivele Despramin, Imipramina și Fluoxetina; sau combinații de Nortriptilină și Flufenazină.

- Similar, nu au evidențiat dovezi în folosirea vitaminelor și acidului alfa-lipoic sau a combinației Amitriptilinei cu electroterapie.

Efect placebo

Autorii au notat că efectul placebo a variat între 0-50% în reducerea durerii în studiile revizuite pentru întocmirea ghidului.

Autorii semnalează că este cunoscut faptul că neuropatia diabetică este o boală cronică și că nu există date despre eficacitatea cronică a nici unui tratament, deoarece majoritatea trialurilor au o durată între 2 și 20 de săptămâni. Este important de subliniat că dovezile sunt limitate, gradul de eficiență poate fi minor, efectele secundare pot fi intolerabile, îmbunătățirea mobilității este limitată și costul este ridicat, mai ales pentru agenții noi. (*Neurology*. Publicat online pe 11 aprilie, 2011)

BIBLIOGRAFIE

1. Asbury A.K., Gilliat R.W. – Peripheral nerve disorders. London, Butterworth 1984
2. Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. – Guidelines for the Diagnosis and Outpatient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetic Medicine*, 1998; 15:508-514
3. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. – Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:1458-1486
4. Cruccu G., Anand P., Attal N., Garcia-Larrea L., Haanpää M., Jørum E., Serra J., Jensen T.S. – EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004 Mar;11:153-162
5. Dyck P.J., Zimmerman B.R., Vilen T.H. – Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1998
6. Kempler P. – Neuropathies. *Nerve dysfunction of diabetic and other origin*, 1996.
7. Krendel D.A., Costigan D.A., Hopkins L.C. – Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1995; 52:1053-1061
8. Llewelyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K. – Diabetic Neuropathies. In *Peripheral Neuropathy*. 4th ed, Philadelphia, Elsevier 2005: 1951-1992
9. Low P.A., Benrud-Larson L.M., Sletten D.M., Opfer-Gehrking T.L. – Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck P.J. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27:2942-2947
10. Pickup J.C., Williams G. – Chronic complications of diabetes. *Blackwell Scientific Publications*, Oxford, 1994
11. Subramony S.H., Wilbourn A.J. – Diabetic proximal neuropathy. Clinical and electromyographic studies. *J Neurol Sci* 1982; 53:293
12. Tesfaye S. – Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:136-143
13. Thomas P.K. – Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl. 2):S54-S57
14. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G., Dostrovsky J.O., Griffin J.W., Hansson P., Hughes R., Nurmikko T., Serra J. – Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70:1630-1635
15. Troni W., Carta Q., Cantello R. – Peripheral nerve function and metabolic control in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1998
16. Vinik A.I., Holland M.T., Le Beau J.M., Liuzzi F.J., Stansberry K.B., Collen L.B. – Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992; 15:1926-1975
17. Vinik A.I., Ziegler D. – Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115:387-397
18. Ward J.D. – Diabetic neuropathy. *Br Med Bull* 1989; 45:11-26