

Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti

Ante Barada, Sandra Vučković Rebrina

Odsjek za neurologiju, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Zagreb

SAŽETAK Dijabetička neuropatija obuhvaća niz različitih, jasno definiranih oštećenja živčanog sustava, čija heterogenost ukazuje na više mogućih patofizioloških mehanizama. Evaluacija simptoma i kliničkih znakova te neinvazivna neurofiziološka obrada temeljem su distinkcije pojedinih neuropatskih pojavnosti. Regulacija šećerne bolesti često nije dostatna, te će u slučaju bolne dijabetičke polineuropatije biti potrebno multimodalno liječenje neuropatske boli, a kod subakutne proksimalne neuropatije i primjena imunoterapije

KLJUČNE RIJEČI dijabetička polineuropatija, neuropatska bol, proksimalna dijabetička neuropatija

Dijabetička neuropatija podrazumijeva oštećenje perifernog živčanog sustava kao posljedice šećerne bolesti, bez drugih uzroka periferne neuropatije. Predstavlja subkliničko ili klinički evidentno oštećenje somatskog i/ili autonomnog dijela perifernog živčanog sustava.

EPIDEMIOLOGIJA

Dijabetička neuropatija najčešća je komplikacija šećerne bolesti. U vrijeme postavljanja dijagnoze 1,4%-11,6% bolesnika već ima dijabetičku neuropatiju, dok nakon 25 godina trajanja šećerne bolesti oko 50% bolesnika ima neki oblik dijabetičke neuropatije. Učestalost dijabetičke neuropatije povećava se s dobi bolesnika, trajanjem šećerne bolesti i lošijom regulacijom glikemije.¹

ETIOPATOGENEZA

Faktori koji dovode do neuropatije u osoba sa šećernom bolešću još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, no općenito je prihvaćeno da se radi o kombinaciji više uzročnih faktora kao što su: metaboličke i hemodinamske promjene, nedostatak neurotrofnih faktora, te autoimunost.

U osnovi poremećaja nalazi se hiperglikemija, uz koju značajnu ulogu ima genetska preosjetljivost te okolni činitelji. Šećerna bolest inducira metaboličke i hemodinamske defekte (mikroangiopatiju), koji su inicijalno reverzibilni, a dužim trajanjem vode u ireverzibilne promjene izazivajući oštećenja proteina živaca i okluziju *vasa nervorum*. Imunološki mehanizmi mogu također utjecati na razvoj neurogenog oštećenja.^{2,3}

PATOHISTOLOGIJA I MORFOMETRIJA

Navedeni činitelji oštećuju metabolizam živčanih i Schwanovih stanica, uzrokujući propadanje neurona

(neuronalna degeneracija), propadanje aksona (aksonalna degeneracija), te propadanje Schwanovih stanica (demijelinizacija). Budući da se u perikarionu sintetiziraju proteini i aksoplazmom pomiču k distalnim dijelovima živca, najuočljivije promjene mogu se naći u distalnim dijelovima zahvaćenog živca. Tako nastaju neuropatije unatražnog odumiranja. Polineuropatija stoga najčešće pogađa najduža živčana vlakna. Oštećenja motoneurona reperkutiraju se na funkciju pripadajućih mišićnih vlakana. Mišići postaju hipotrofični, mišićna snaga ograničena te se razvija klijenut praćena mišićnom hipotonijom. Polineuropatskim promjenama značajnije su oštećena osjetna živčana vlakna.⁴

KLINIČKA KLASIFIKACIJA DIJABETIČKE NEUROPATIJE

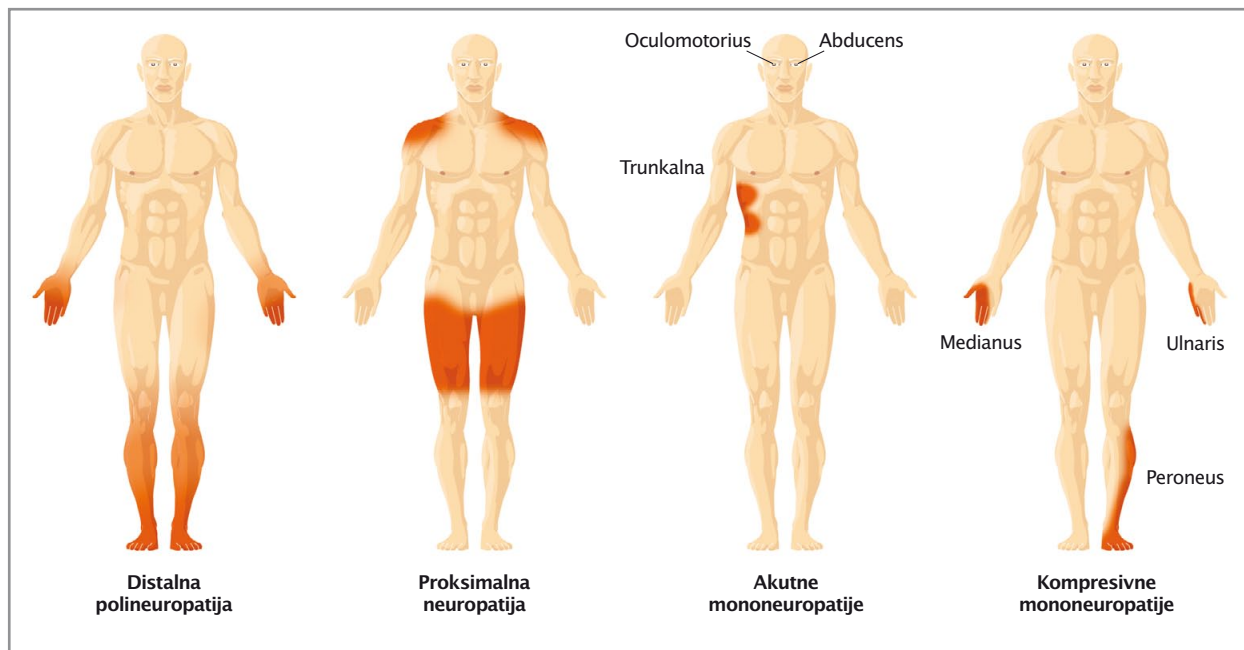
1. Dijabetička polineuropatija
2. Fokalne i multifokalne neuropatije
 - Proksimalna dijabetička neuropatija
 - Kompresivne neuropatije
 - Neuropatije moždanih živaca
 - Trunkalna radikuloneuropatija
3. Autonomna neuropatija⁵

Među navedenim oblicima najčešća je distalna polineuropatija (72% bolesnika), zatim sindrom karpalnog kanala (12%), ostale mononeuropatije (6%), te ostale neuropatije (10%) (slika 1). Treba imati na umu da otprilike 10% osoba sa šećernom bolešću ima neki drugi oblik neuropatije (koji nije uzrokovan šećernom bolešću).⁶

DIJABETIČKA POLINEUROPATIJA

Predstavlja subkliničko ili klinički evidentno simetrično oštećenje perifernih živaca dominantno distalno na udovima. Polineuropatija je najčešći neurološki pore-

SLIKA 1. Najčešći oblici dijabetičke neuropatije



mećaj u sklopu šećerne bolesti s prevalencijom od 7,5% u vrijeme otkrivanja šećerne bolesti, do 50% nakon 25 godina. Prevalencija simptomatskih oblika (bolne polineuropatije) iznosi oko 13%. Dijabetička polineuropatija razvija se u oba tipa šećerne bolesti (tip 1 i tip 2).⁷

KLINIČKA SLIKA DIJABETIČKE POLINEUROPATIJE

Simptomi. Neugodne senzacije poput hladnoće, obamrlosti, utrnuća, mravinjanja, žarenja, bockanja, grčeva, probadajućih, sijevajućih ili palećih bolova, tegobe su na koje se bolesnici tuže. Intenzitet smetnji najveći je u mirovanju, poglavito noću. Inicijalno se javljaju na distalnim segmentima udova, uz postupno ascendentno širenje.

Znakovi. Kliničkim pregledom nalazi se simetrično oštećenje osjeta (dodira, boli, topline, hladnoće, vibracije, rjeđe položaja) najizrazitije na distalnim dijelovima nogu. Oštećenja osjetnih putova mogu biti nadražajna ili „pozitivna“ (hiperestezija, hiperalgezija, alodinja) i paralitička ili „negativna“ (anestezija, hipoestezija, analgezija, hipoalgezija, hipotermija, palhipoestezija, palanestezija, rjeđe ledirana propriocepcija). Granica senzibilitetnih ispada redovito je cirkularna na osovinu ekstremiteta.

Miotatski (vlastiti) refleksi postupno slabe, dok konačno potpuno ne iščeznu (u prvom redu refleksi *tricepsa sure*, potom refleksi *quadricepsa femorisa*).

Postupno se razvija i hipotrofija s posljedičnom slabošću malih mišića stopala, potom potkoljenica i šaka.

Bolna dijabetička polineuropatija karakterizirana je bolovima poput žarenja, pečenja, sijevajuće boli, oštre ubodne boli, bolnih grčeva, a koji se javljaju u stopalima i potkoljenicama. Tegobe su izrazitije u mirovanju, a javljaju se spontano ili su pak isprovocirane i najblažim

dodirom (mehanička alodinja). Intenzitetom i učestalošću remete san, umanjuju radnu energiju i narušavaju cjelokupnu kvalitetu života. Zbog patnje bolesnika javlja se reaktivna tjeskoba te depresija. Time se zatvara krug kronične neuropatske boli, poremećaja spavanja, tjeskobe i depresije, u kojem jedno potencira drugo. U kliničkom statusu nazočna je hiperalgezija i alodinja.

Bezbolna dijabetička polineuropatija je asimptomatska ili pak predstavljena smetnjama poput hladnoće, obamrlosti, drvenosti. „Negativni fenomeni“ tipa hipestezije, anestezije, hipoalgezije, analgezije korelat su u neurostatusu.

NEUROFIZIOLOŠKA ANALIZA FUNKCIJE PERIFERNIH ŽIVACA

U neurofiziološkom dijagnostičkom algoritmu elektro-neurografija predstavlja temeljnu pretragu. Međutim, elektroneografskom analizom evaluira se funkcija isključivo debelih mijeliniziranih vlakana (senzornih i motornih) koji čine tek 25% živčanih vlakana perifernog živca. Kako bi analiza funkcije ostalih tipova neurona perifernog živca bila što cjelovita, uz elektroneurografiju je uputno učiniti kvantitativno senzorno testiranje.

Elektroneurografija. Mjerenje brzina provodljivosti motornih i senzornih živaca pomoću površinskih stimulacijskih i registracijskih elektroda predstavlja najosjetljiviju i najreproducibilniju metodu od svih neurofizioloških testova za neuropatiju. Brzina motorne i senzorne provodljivosti živca, indirektni je pokazatelj stanja mijelinskog omotača. Demijelinizacija (parcijalna ili difuzna) reducirat će brzinu provodljivosti živca. Visina akcijskog potencijala proporcionalna je broju vlakana u provođenju. Niža amplituda potencijala ukazuje na oštećenje (degeneraciju) aksona. Amplituda i latencija suralnog živca najosjetljiviji su indikatori disfunkcije

perifernih živca u dijabetičkoj polineuropatiji, što je u korelaciji i s morfometrijskim rezultatima biopsije suralnog živca.⁸

Kvantitativno senzorno testiranje. Određivanje praga za osjet vibracije, osjet toplog i hladnog te osjet boli predstavlja nein vazivnu, standardiziranu, osjetljivu i specifičnu metodu određivanja funkcije kako debelih mijeliniziranih tako i tankih nemijeliniziranih vlakana.

Pomoću kompjuteriziranog sustava bolesniku se aplicira niz odgovarajućih kvantificiranih podražaja. Temeljem ispitanih odgovora, koristeći niz algoritama, dobiva se prag podražaja za testiranu vrstu osjeta. Viši prag podražaja u korelaciji je s oštećenjem adekvatnih živčanih vlakana, te daje uvid u funkcionalni status istih.

Osjet vibracije slabi starenjem, kao i trajanjem šećerne bolesti. Nakon brojnih studija dogovorno je postavljena skala osjeta vibracije u odnosu na normalu, uzimajući u obzir životnu dob ispitanika.

Gubitak vibracijskog osjeta ne stvara subjektivan poremećaj osjeta (objektivan je klinički znak), ali paralična oštećenja proprioceptivnih vlakana, koja provode duboki osjet (uključujući vibracijski osjet), mogu uzrokovati pojavu sekundarnih simptoma poput senzorne ataksije, koordinacijskih poremećaja itd.⁹

Ocjena stupnja dijabetičke polineuropatije. Temeljem simptoma i kliničkih znakova ocjenjuje se stupanj dijabetičke polineuropatije:¹⁰

- Stupanj 0 = nema polineuropatije (nema simptoma niti kliničkih znakova)
- Stupanj 1 = asimptomatska polineuropatija (nema simptoma, klinički znakovi prisutni)
- Stupanj 2 = simptomatska polineuropatija (prisutni simptomi i klinički znakovi)
- Stupanj 3 = izrazito teška polineuropatija (vrlo naglašeni simptomi i klinički znakovi, dijabetičko stopalo)

UTJECAJ DIJABETIČKE POLINEUROPATIJE NA RAZVOJ DIJABETIČKOG STOPALA

Razvoju neuropatskog stopala doprinose sve komponente dijabetičke polineuropatije:

- senzorna: slabljenjem osjeta dodira, boli, temperature i vibracije, slabi „obrambena funkcija“, te intenzivniji toplinski, kemijski ili mehanički podražaji mogu značajno ledirati meknotkivne strukture i prije no što bivaju prepoznati kao podražaj
- autonomna: oštećenjem tankih nemijeliniziranih C-vlakana (simpatička sudomotorna i vazomotorna vlakna perifernog živca), inicijalno se javlja pojačano znojenje, a progresijom neurogenog oštećenja ka denervaciji postupni prestanak znojenja (sudomotorna vlakna) s posljedično suhom kožom sklonom stvaranju ragada; isto tako dolazi i do vazodilatacije arteriola na periferiji, otvaranjem arteriovenskih šantova (vazomotorna vlakna) s posljedičnom slabijom oksigenacijom i prehranom tkiva
- motorna: hipotrofijom malih mišića stopala slabi mišićna snaga s posljedičnom promjenom statike stopala, time i neravnomjernom raspodjelom opterećenja tabana.¹¹

Patofiziološki mehanizmi u nastanku dijabetičkog stopala prikazani su na slici 2.

LIJEČENJE DIJABETIČKE POLINEUROPATIJE

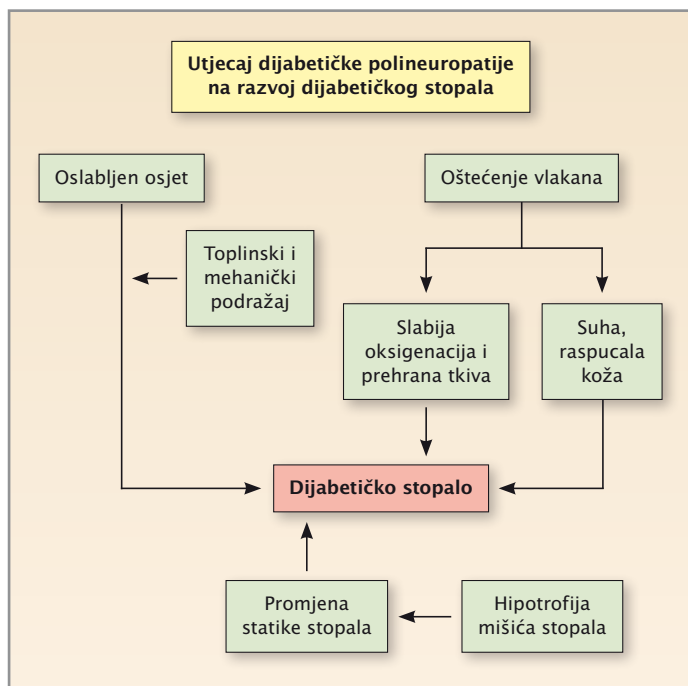
Osnovu prevencije i liječenja dijabetičke polineuropatije predstavlja regulacija osnovne bolesti.

Bolnu dijabetičku polineuropatiju nužno je liječiti medikamentozno u skladu s rezultatima metaanalize provedenih kliničkih studija, po smjernicama Europske federacije neuroloških društava (EFNS). Iste preporučuju antiepileptike (gabapentin, pregabalin) ili tricykličke antidepresive (amitriptilin) kao lijekove prvog izbora. Inhibitori ponovnog unosa serotonina-noradrenalina (duloksetin, venlafaksin) smatraju se drugim izborom zbog umjerene učinkovitosti, ali s druge strane, oni su sigurniji i imaju manje kontraindikacija od tricykličkih antidepresiva te bi trebali imati prednost pred njima, osobito kod bolesnika s čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Druga/treća linija liječenja uključuje opioide (tramadol, oksikodon). Kombinirana terapija može se primijeniti u slučajevima kada se monoterapija pokaže neučinkovitom, a trebali bi se kombinirati lijekovi s međusobno nadopunjujućim mehanizmima djelovanja.¹²

Transkutana elektrostimulacija (TENS) ima dokazani analgetski učinak te uz redovitu kineziterapiju značajno pridonosi poboljšanju funkcionalnog statusa bolesnika.

Prevencija i pravovremeno multimodalno liječenje dijabetičke polineuropatije bitno će poboljšati kvalitetu života bolesnika i smanjiti rizik razvoja dijabetičkog stopala.

SLIKA 2. Patofiziološki mehanizmi u nastanku dijabetičkog stopala



PROKSIMALNA DIJABETIČKA NEUROPATIJA

Proksimalna dijabetička neuropatija (PDN) javlja se u osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti, poglavito u dobi iznad 50 godina. PDN je rijetka komplikacija šećerne bolesti, najčešće dramatične kliničke slike s naglom progresijom neurološkog deficita. U pozadini oboljenja stoji upalni (imuni) vaskulitis koji ishemijom inducira degeneraciju živca (demijelinizaciju i aksonalnu atrofiju).^{13,14}

Karakterističnu kliničku sliku PDN-a čine motorni deficit nogu, intenzivna neuropatska bol natkoljenica te gubitak tjelesne težine. Motorni deficit je posljedica oštećenja aksona i mijelinskih ovojnica motornih neurona lumbosakralnog segmenta, dominantno femoralnog, te obturatornog živca s posljedičnom hipotrofijom i slabošću pelfemoralne muskulature.¹⁵ Bolesnici se otežano kreću, osobito uz stepenice, otežano ustaju iz sjedećeg položaja, a u teškim formama PDN-a nisu u mogućnosti stajati na nogama. Zbog oštećenja senzornih neurona naglašena je neuropatska bolnost. Bol je spontana ili pak provocirana i najmanjim dodirima, a najizrazitija je natkoljenično (anterolateralno). Gubitak tjelesne težine (nerijetko 10 kg i više u prvim mjesecima nakon nastupa bolesti) posljedica je mišićne atrofije, te patnje zbog bolova zbog kojih bolesnici spavaju tek nekoliko sati noću.

Opisana klinička slika odgovara tzv. subakutnoj formi PDN-a. Rjeđe razvoj kliničke slike biva postupan, tzv. kronična forma.

Pregledom bolesnika na zahvaćenoj se strani nalazi odsutan patelarni refleks, hipotrofija mišića natkoljenice, te hiperagezija i alodinija (najizrazitija natkoljenično anterolateralno).¹⁶

Neurofiziološka dijagnostika. Elektromiografskom analizom zahvaćenih mišića (najizrazitije prednje skupine i aduktora natkoljenice) utvrđuje se teški stupanj neurogenog oštećenja, nerijetko sa znacima akutne neuralne destrukcije. Specifičan neurofiziološki parametar predstavlja usporenje motorne brzine provodljivosti femoralnog živca.

Liječenje. Kod blažih kroničnih formi moguć je djelomičan spontani oporavak. Međutim, fulminantne subakutne forme nerijetko vode ka značajnom invaliditetu uz veliku patnju bolesnika.

Liječenje subakutne proksimalne dijabetičke neuropatije:

1. Imunoterapija (imunosupresija ili imunomodulacija)
- a) imunosupresija (kombinirana peroralna terapija kortikosteroida i citostatika):
 - prednizon (jednokratno, svaki dan ujutro) prva 4 tjedna 1 mg /kgTT, potom 4 tjedna 0,5 mg/kg TT, 4 tjedna 0,25 mg/kg TT te 12 tjedana 10 mg
 - azatioprin prvih 12 tjedana 100 mg svako jutro

- b) imunomodulacija (imunoglobulin ljudski i.v.):
 - inicijalno ukupno 2 g/ kgTT, tijekom 5 dana podijeljeno u jednake dnevne doze
 - nakon 4, 8 i 12 tjedana (od početka terapije) ukupno po 0,8 g/kgTT, tijekom 2 dana podijeljeno u jednake dnevne doze.¹⁷
2. Farmakoterapija neuropatske boli
3. Fizikalna terapija
4. Kineziterapija

Liječenje kronične proksimalne dijabetičke neuropatije:

1. Farmakoterapija neuropatske boli
2. Fizikalna terapija
3. Kineziterapija
4. Imunoterapija, ukoliko nastupi naglo pogoršanje bolesti

KARPALNI SINDROM

Periferni živac u bolesnika sa šećernom bolešću posebno je osjetljiv na pritisak, istezanje ili ponavljanu mehaničku traumu. Kronična kompresivna lezija n. medianusa u zapešću najčešća je fokalna neuropatija. Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti prevalencija karpalnog sindroma je 16%. Karakterističnu kliničku sliku čine trnci i bolnost u šaci (prva 3 prsta) sa širenjem uz podlakticu. Smetnje su izrazitije noću. Zbog postupne hipotrofije mišića tenara javlja se mišićna slabost šake.

Pri blažem stupnju oštećenja simptomatska analgetska medikamentozna terapija i fizikalna terapija olakšat će tegobe bolesnika. Međutim, pri značajnijem stupnju oštećenja nužna je operativna dekompresija živca. Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti karpalni sindrom je najčešće superponiran dijabetičkoj polineuropatiji, te je nužna elektro(mio)neurografska obrada s ciljem razlučivanja polineuropatskih oštećenja u odnosu na segmentalnu leziju n. medianusa.¹⁸

KUBITALNI SINDROM

Kubitalni sindrom nastaje uslijed učestalih mikrotrauma. Očituje se parestezijama u ulnarnom segmentu šake te postupnom slabljenju mišićne snage hipotenara. Plurisegmentalna elektroneurografska obrada dat će precizan uvid u stupanj segmentalnog oštećenja ulnarnog živca. Pri težem stupnju oštećenja indicirana je operativna antepozicija živca.¹⁹

NEUROPATIJA PERONEALNOG ŽIVCA

Najčešća je fokalna kompresivna neuropatija u nogama. Nastaje naglo zbog vanjske kompresije živca (prekriženim nogama) na glavicu lisne kosti. Klinički se očituje visećim stopalom (oslabljena dorzalna fleksija stopala), te posljedičnim peronealnim hodom. Spontani oporavak nastaje u većini slučajeva unutar nekoliko mjeseci. Fizikalnom terapijom (elektrostimulacija i kineziterapija) oporavak živca bit će brži i uspješniji.²⁰

NEUROPATIJE MOŽDANIH ŽIVACA

Neuropatijom moždanih živaca najčešće su zahvaćeni *n. oculomotorius*, *n. abducens*, *n. trochlearis* i *n. facialis*. Klinička slika nastaje naglo. Spontani se oporavak obično postiže u razdoblju od nekoliko mjeseci. Terapija je simptomatska.²¹

TRUNKALNA RADIKULONEUROPATIJA

Intenzivna bolnost tipa žarenja, stezanja ili sijevanja, naglog početka, najizrazitija u području prsišta i trbušne stijenke, nepravilnog oblika zahvaćenog areala. Učestalija je kod bolesnika starije dobi. Dominantan je ispad osjeta (hiperestazija, alodinija, dizestezijska), dok je fokalna motorna slabost (npr. slabosti trbušne muskulature) rjeđe pridružena. Bol je izrazitija noću, a s obzirom na alodiniju, dodir posteljine i odjeće potencira bolnost. Nastaje uslijed afekcije spinalnih korijena živaca, za pretpostaviti je, ishemijom i/ili vaskulitisom. Terapija je simptomatska. Tegobe najčešće regrediraju unutar nekoliko mjeseci. Nerijetko se javlja uz proksimalnu dijabetičku neuropatiju, što ukazuje na sličnu etiologiju.²²

AUTONOMNA NEUROPATIJA

Autonomni živčani sustav sa svoja dva glavna dijela, simpatičkim i parasimpatičkim, ima funkciju održavanja ravnoteže tijela. Autonomna dijabetička neuropatija česta je komplikacija šećerne bolesti. Oko 8% novootkrivenih bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti te više od 50% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti nakon 10 godina bolesti, ima autonomnu neuropatiju.²³

Simptomatska autonomna neuropatija varira u simptomima i znakovima i ovisi o zahvaćenom organu. Zbog „šuljajućeg“ nastanka i istovremenog zahvaćanja više organa često ostaje neprepoznata, kako od bolesnika tako i od liječnika. Simptomi autonomne neuropatije javljaju se dosta kasno, tj. kada se već radi o značajnom oštećenju autonomnog živčanog sustava. Najčešći simptomi su: intolerancija napora, „nijemi“ infarkti miokarda, aritmije, ortostatska hipotenzija, poremećaji probave, smetnje mokrenja i seksualnih funkcija, poremećaj znojenja (hiperhidroza ili anhidroza) i smanjenje ili gubitak predznaka hipoglikemije.²⁴

Za postavljanje dijagnoze autonomne neuropatije

moguće je koristiti čitav niz testova (ovisno o organskom sustavu koji se želi testirati), no radi jednostavnosti izvođenja i neinvazivnosti uglavnom se u rutinskom radu koristi „baterija“ kardiovaskularnih testova kojom se postavlja dijagnoza kardiovaskularne autonomne neuropatije. Testiranje se provodi pomoću kompjuteriziranog sustava na bazi mjerenja varijabilnosti srčane frekvencije (R-R intervala) tijekom mirovanja, tijekom dubokog disanja, Valsalvinog pokusa, te aktivnog ortostatskog testa. Isto tako mjeri se krvni tlak u ležećem položaju i neposredno nakon ustajanja. Nakon statističke obrade podataka standardnom, vektorskom i spektralnom analizom dobivaju se podaci o stanju kardiovaskularnog dijela autonomnog živčanog sustava.

Budući da autonomna neuropatija u simptomatskoj fazi već može imati vrlo ozbiljne posljedice izuzetno je važno postaviti dijagnozu što ranije, tj. prije pojave simptoma. Edukacija bolesnika je presudna za ublažavanje neuropatskih tegoba, a u pojedinim slučajevima bit će potrebno i simptomatsko medikamentozno liječenje.²⁵

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA
DIJABETIČKE NEUROPATIJE

Premda je šećerna bolest najčešći uzrok oštećenja perifernog živčanog sustava, treba imati na umu da oko 10% osoba sa šećernom bolešću ima neki drugi uzrok neuropatije.²⁶

- toksični (alkohol, teški metali, lijekovi)
- inflamatorni (CIDP – kronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis i druge bolesti vezivnog tkiva)
- metabolički (deficijencija vitamina B12 i folata, uremija, bolesti štitne žlijezde, akutna intermitentna profirija)
- infektivni (lepra, sifilis, Lymeova bolest)
- nasljedne polineuropatije (motorne i senzomotorne neuropatije)
- ostali (paraneoplastične, paraproteinemije, amiloidne).

ZAKLJUČAK

Prevencija, rano prepoznavanje i liječenje neuroloških komplikacija šećerne bolesti u skladu s medicinom temeljenom na dokazima, pozitivno utječe na stupanj neurogenog oštećenja, funkcionalni kapacitet i kvalitetu života bolesnika.

Neurological complications of diabetes mellitus

SUMMARY Diabetic neuropathy includes a range of different, clearly defined neuropathic disorders, whose heterogeneity implies several possible pathophysiological mechanisms. Evaluation of symptoms and clinical signs and non-invasive neurophysiological work-up are essential in distinguishing between individual neuropathies. Treatment often extends beyond blood glucose control, including multimodal treatment of neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy and even immunotherapy in subacute proximal neuropathy.

KEY WORDS diabetic polyneuropathy; neuropathic pain; proximal diabetic neuropath

LITERATURA

1. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. U: Gries FA, Cameron NE, Low PHA, Ziegler D. Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart: Thieme, 2003;64–79.
2. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. Clin Neurophysiol 2003;114:1167–75.
3. Obrosova IG. Diabetes and the peripheral nerve. Biochim Biophys Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. 2008. [Article in Press] Available from: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09254439>
4. Said G, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. Brain 1983;106:791–807.
5. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. Brain 1985;108:861–80.
6. Melton LJ, Dyck PJ. Epidemiology. U: Dyck PJ, Thomas PK, ur. Diabetic Neuropathy. 2. izd. Philadelphia: WB Saunders, 1999:239–55.
7. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978;1:168–88.
8. Barada A, Reljanović M, Vučković-Rebrina S, Metelko Ž. Clinical and neurophysiological differences in painful and painless diabetic polyneuropathy. J Neurol 2002;249(Suppl. 1):A704.
9. Suarez GA, Dyck PJ. Quantitative sensory assessment. U: Dyck PJ, Thomas PK, ur. Diabetic Neuropathy. Philadelphia: WB Saunders, 1999:151–69.
10. Dyck PJB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. U: Dyck PJ, Thomas PK, ur. Diabetic neuropathy. 2. izd. Philadelphia: WB Saunders; 1999;255–78.
11. Barada A. Dijabetička polineuropatija. U: Hančević J, Coce F, Božikov V, ur. Dijabetičko stopalo. Zagreb: Medicinska naklada, 2002;81–92.
12. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmić T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006;13:1153–69.
13. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulon-guet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. Ann Neurol 1994; 35:559–69.
14. Malik R, Ghani M, Walker D, Reljanović M, Barada A, Miličević Z, et al. Pathological studies in diabetic amyotrophy. Diabetes 1998;47(Suppl. 1):A64.
15. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Neurology 1999;53:2113–21.
16. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Car N, Ljubić S, Profozić V, et al. Proximal diabetic neuropathy – clinical signs and neurophysiological parameters. J Neurol 1998;245:A563.
17. Barada A, Reljanović M, Miličević Z, Ljubić S, Car N, Benko B, et al. Proximal diabetic neuropathy – response to immunotherapy. Diabetes 1999;48 (Suppl. 1):A148.
18. Barada A, Reljanović M, Bilić R, Kovljanić J, Metelko Ž. One year follow up in diabetic patients after surgical treatment of carpal tunnel syndrome. J Neurol 2000;247(Suppl. 3):A753.
19. Moghtaderi A, Ghafarpoor M. The dilemma of ulnar nerve entrapment at wrist in carpal tunnel syndrome. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:151–5.
20. Oh SJ. Neuropathies of the foot. Clin Neurophysiol 2007;118:954–80.
21. Berlit P. Isolated and combined pareses of cranial nerves III, IV and VI: a retrospective study of 412 patients. J Neurol Sci 1991;103:10–5.
22. Tracy JA, Dyck PJ. The spectrum of diabetic neuropathies. Phys Med Rehabil Clin N Am 2008;19:1–26.
23. Lincoln J, Shotton HR. Diabetic autonomic neuropathy. Tzu Chi Med J 2008;20:161–8.
24. Chen HT, Lin HD, Won JG, Lee CH, Wu SC, Lin JD, Juan LY, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, autonomic symptoms and diabetic complications in 674 type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008;82:282–90.
25. Duvnjak L, Vučković S, Car N, Metelko Z. Relationship between autonomic function, 24-h blood pressure and albuminuria in normotensive, normo-albuminuric patients with Type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2001;15:314–9.
26. Wald JJ, Feldman EL. Diabetic neuropathy. In: Neurobase, 1999 [CD-ROM]

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prim. mr. sc. Ante Barada, dr. med.

Odsjek za neurologiju, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac

Dugi dol 4a, 10000 Zagreb

E-mail: ante.barada@idb.hr

Telefon: +385 1 2353 961