

16. DIABETIČNA NEVROPATIJA

Vilma Urbančič, Aleš Pražnikar

Diabetična nevropatija je skupen izraz za različne klinične ali subklinične oblike primarnih nevropatij, ki so povezane s sladkorno boleznijo in jim ne moremo določiti drugega vzroka. Diabetična nevropatija pomembno vpliva na povečano zbolewnost, oviranost oziroma zmanjšano sodelovanje in kakovost življenja bolnikov s sladkorno boleznijo, povečano umrljivost in pomembno zvišuje stroške zdravstvene oskrbe (1).

PRIPOROČILA

Presejanje

1. Presejanje na nevropatijo napravimo prvič ob ugotovitvi bolezni in nato vsaj enkrat letno (2-6). (B, I)
2. Za presejanje na distalno senzorično in motorično nevropatijo uporabljamo nevrološki pregled (7), ki naj bo v prvi vrsti usmerjen v oceno senzorične funkcije. Vedno opravimo preizkus občutljivosti za dotik z 10-g Semmes-Weinsteinovim monofilamentom in še enega od naslednjih preizkusov: občutek za bolečino oziroma zbodljaj, občutljivost za termalno zaznavanje, za vibracijo na palcu z glasbenimi vilicami, za zaznavanje pritiska in položaja (2-4, 8-10). (A, I)
3. Za presejanje na bolečo nevropatijo uporabimo anamnezo oziroma vprašalnike (DN4 (11), pain DETECT (12), McGill (13), LANSS (14), Brief pain inventory (15)).
4. Za presejanje na kardiovaskularno avtonomno nevropatijo lahko uporabimo ortostatski preizkus (merjenje sistoličnega krvnega tlaka leže in po 2 minutah stoje) (4, 16, 17, 23) oziroma merjenje dobe QTc (18).

Diagnoza

5. Diagnozo diabetične nevropatije postavimo po izključitvi drugih vzrokov na osnovi anamneze, kliničnega pregleda, laboratorijskih oziroma instrumentalnih preiskav (19, 20) (E*) (*Priloga 1*). Za izključitev najpogostejših drugih vzrokov distalne simetrične sensorimotorične nevropatije kot so: kronična vnetna demielinizacijska nevropatija, nevropatije ob ledvični odpovedi, vaskulitisih, sistemskih boleznih veziva, disfunkciji ščitnice ali pomanjkanju vitamina B12, nevropatija ob pretiranem uživanju alkohola, iatrogene nevropatije; napravimo laboratorijske preiskave in vzamemo skrbno anamnezo glede jemanja zdravil. Nevropatijo opredelimo kot (bolečo) distalno simetrično motorično

in senzorično polinevropatijo, akutno bolečo polinevropatijo (brez mišične šibkosti), amiotrofijo, mononevropatijo ali avtonomno nevropatijo (21).

6. Elektrofiziološko testiranje pri distalni simetrični motorični in senzorični polinevropatiji običajno ni potrebno, razen v primerih, ko je klinična slika neznačilna (4). (E, I)

Simptomi in znaki simetrične distalne motorične in senzorične polinevropatije pri bolnikih s sladkorno boleznijo (22)

Prevladujoča in najprej senzorična z jasnim vzorcem simetrične distalne prizadetosti (vzorec nogavic-rokavic).

Simptomi so pogosto izrazitejši proti večeru in ponoči.

Počasi napredujoča.

Simptomi okvare somatosenzoričnega sistema:

1. odrevenelost, mravljinčenje, elektriziranje se pojavijo in ves čas prevladujejo v stopalih in se s časom širijo proksimalno (nad gležnja, roki, sprednji del trupa),
2. bolečina (najpogosteje pekoča, srbeča in mravljinčava, zbadajoča),
3. ali tiha: neboleče poškodbe ali trofične spremembe (npr. nevropatska osteoartropatija oziroma Charcot-jevo stopalo).

Prevladujejo senzorični znaki okvare tankih živčnih vlaken po vzorcu nogavic-rokavic in ob mediani liniji trupa:

1. izguba ali zmanjšano zaznavanje bolečine/zbodljaja in termalnih dražljajev,
2. alodinija, hiperalgezija,
3. pogosto zgodaj pridruženo zmanjšano zaznavanje vibracije,
4. z napredovanjem bolezni zmanjšano zaznavanje dotika, pritiska in položaja.

Ahilovih refleksov ni mogoče izvabiti ali sta manjše amplitude.

Distalne atrofije mišic in mišična šibkost ob izrazitih senzoričnih motnjah so znak napredovale polinevropatije.

7. Diagnozo diabetične kardiovaskularne avtonomne nevropatije postavimo na osnovi kardiovaskularnih testov (*Priloga 2*) (17, 23-25). (E, I)
8. Pri sumu na avtonomno disfunkcijo prebavil, sečil ali spolovil se lahko odločimo za dodatne preiskave (*Priloga 3*) (13). (E*, I)

Simptomi in znaki avtonomne nevropatije pri bolnikih s sladkorno boleznijo (21)

Kardiovaskularna:

- a) ortostatska hipotenzija,
- b) zmanjšan iztisni delež levega prekata (EF),
- c) sistolična disfunkcija levega prekata,
- d) zmanjšana diastolična polnitev levega prekata,
- e) podaljšan interval QT,
- f) povišana srčna frekvenca v mirovanju,
- g) slab odziv na napor ali povečana in hitrejša utrudljivost,
- h) neboleč miokardni infarkt,
- i) sinkopa.

Gastrointestinalna:

- a) motena gibljivost požiralnika (disfagija, retrosternalna bolečina),
- b) gastroezofagealni refluks,
- c) gastropareza (slabost oziroma bruhanje, napihnjenost, hitra sitost, bolečina v trebuhu) ali pospešeno praznjenje želodca,
- d) zaprtje ali driska,
- e) motena gibljivost žolčnika (driska, bolečine v trebuhu),
- f) zmanjšan tonus analnega sfinktra (uhajanje blata).

Urogenitalna:

- a) erektilna disfunkcija,
- b) retrogradna ejakulacija,
- c) suhost nožnice,
- d) pogostejše uriniranje, tiščanje na vodo, nikturija,
- e) moteno občutenje polnjenja mehurja, retenca, inkontinenca,
- f) slabši curek urina.

Sudomotorična:

- a) anhidroza ali hiperhidroza,
- b) suha koža, slabo prenašanje toplote.

Respiratorna:

- a) zmanjšan tonus dihalnih poti (obstruktivna apneja v spanju),
- b) moten dihalni odziv na hipoksijo ali hiperkapnijo,
- c) motena bronhokonstrikcija.

Zenična funkcija:

- a) ožji nereaktivni zenici,
- b) motnje ostrine vida, motena adaptacija na spremembe osvetljenosti.

Ukrepi

A) Preventiva

9. Dobra urejenost glikemije (26-30). (B, I)

10. Dobra urejenost krvnega tlaka in lipidov (29-35). (B, I)

11. Prenehanje oziroma izogibanje kajenju in pretiranemu uživanju alkohola (29-31, 36-39). (E, I)

12. Zdrav življenjski slog (redna telesna aktivnost, vzdrževanje primerne telesne teže) (40-43). (E, I)

13. Edukacija bolnika (44). (E*, I)

Pri izbiri načina zdravljenja bolečine pri periferni nevropatiji se odločamo individualno za vsakega bolnika in pri tem upoštevamo njegovo dovzetnost za morebitne stranske učinke zdravil (starost, spremljajoče bolezni), varnostne vidike in kontraindikacije, bolnikove želje in življenjski slog (poklic), morebitne probleme z duševnim zdravjem (depresija, anksioznost), ostalo redno terapijo (45).

B) Patogenetsko zdravljenje

14. Tioktična kislina 600 mg dnevno intravensko omili simptome nevropatije (37, 46-52). (E, I) Tudi v peroralni obliki lahko omili simptome diabetične nevropatije (53).

15. Presaditev trebušne slinavke (34-62). (B, I)

C) Simptomatsko in podporno zdravljenje

16. Edukacija bolnika (44). (E*, I)

17. Bolečino pri nevropatiji zdravimo stopenjsko (45, 63-65). (E*, I)

1. nefarmakološka terapija

- redna aerobna vadba, (66, 67)
- električno draženje živcev, npr. TENS – (68-71), (B, I)
- kognitivno-vedenjska terapija,
- neinvazivna nevromodulacija, npr. tDCS, rTMS (72),
- invazivna nevromodulacija – SCS (73).

2. *farmakološka terapija* bolečine pri bolnikih z diabetično nevropatijo (45, 63, 65, 74-76) (farmakološke učinkovine so našteje po abecedi):

- **zdravila prve izbire:**

1. amitriptilin
2. duloksetin
3. gabapentin,
4. pregabalin

- **zdravila druge izbire:**

1. 5% lidokainski obliž
2. 8% kapsaicinski obliž
3. tramadol
4. tramadol v kombinaciji s paracetamolom

- **zdravila tretje izbire:**

1. ostali opioidi (po smernicah za zdravljenje z močnimi opioidi za nemaligno bolečino) (77)

- 2. botulinov toksin
- **pogojno učinkovita zdravila**
 - 1. preparati vitamina B1
 - 2. tioktična kislina per os 600 mg (53)

Farmakološka terapija nevropatske bolečine v sklopu diabetične nevropatije je povezana s povečano kakovostjo življenja bolnikov s sladkorno boleznijo in manjšimi celokupnimi stroški bolezni.

Če zdravilo prve izbire v zadostnem odmerku in po zadostnem času uživanja nima zadostnega terapevtskega učinka ob ustreznem varnostnem profilu, ga zamenjamo z drugim zdravilom prve izbire ali dodamo zdravilo druge izbire. Po presoji zdravnika je mogoče uporabiti kombinacijo dveh zdravil iz skupine prve izbire v kombinaciji že od začetka. V primeru, da kombinacije znotraj zdravil prve izbire niso učinkovite, uvedemo ali dodamo zdravilo druge oziroma tretje izbire. Cilj je zmanjšati bolečino VAS (vidna analogna lestvica) <40 mm.

18. Po presoji (ob upoštevanju zgornjih načel) napotimo bolnika v specializirano protibolečinsko ali nevrološko ustanovo (E) (uporaba drugih metod: kognitivno-vedenjska terapija, biopsihosocialna rehabilitacija, psihiatrično zdravljenje, nevromodulacija) (78). (C, I)

Zdravila, ki so trenutno na voljo za zdravljenje boleče nevropatije, imajo omejeno terapevtsko učinkovitost – pri 40-60% bolnikov dosežemo klinično pomembno ublažitev bolečine, to je: zmanjšanje bolečine za 30% ali za 20 mm na vidni analogno lestvici (VAS) (75).

19. Ukrepi pri kardiovaskularni avtonomni nevropatiji:

- dobro vodenje glikemije (79), (B, I)
- povečan vnos tekočin (80, 81), (E, I)
- fizikalni ukrepi: elastične kompresijske nogavice, telesna dejavnost, spanje z visokim vzglavjem, počasno vstajanje iz postelje, prekrizane noge v stoječem položaju (82), (E*, I)
- pri zdravljenju ortostatske hipotenzije pridejo v poštev podporni ukrepi in zdravljenje z zdravili (npr. midodrin, klonidin, fludrokortizon) (83, 84), (E*, I)
- stopnjevanje vadbe pod nadzorom, zaviralci ACE, blokatorji beta, (E,I)
- pred kirurškim posegom pri bolniku s kardiovaskularno avtonomno nevropatijo nanjo opozorimo anesteziologa. (E, I)

20. Eretilno disfunkcijo zdravimo z zaviralci fosfodiesteraze (85-87). (A, I) Če je to zdravljenje neuspešno ali kontraindicirano, prihajajo v poštev druge

možnosti (npr. intrauretralna ali intrakavernozna zdravila, vakuumski pripomoček, penilni vsadki).

21. Suhost nožnice zdravimo z vaginalnimi lubrikanti. (E, I)

22. Avtonomna nevropatija prebavi:

- spremembe v dieti in režimu prehranjevanja (88), (E, I)
- diabetično gastroparezo zdravimo s prokinetičnimi zdravili (metoklopramid, domperidon) (88-90) (E, I) ali eritromicinom (4, 88, 89), (E, I)
- elektrostimulacija želodca ob neobvladljivi slabosti, bruhanju ob diabetični gastroparezi (91-94),
- zaprtje: odvajala, piridostigmin, prukaloprid; linaklotid (88, 89),
- pri diabetični driski pride v poštev simptomatska terapija s sintetičnimi opioidi ali loperamidom (88, 95) (B, I), pri najbolj rezistentnih primerih pa terapevtski poskus z oktreotidom (96). (E*, I)

Priloga 1. Diagnoza diabetičnih somatskih nevropatij (20, 108, 148)

1. Anamneza

Starost, trajanje sladkorne bolezni, zdravljenje sladkorne bolezni, simptomi, dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, razvade (alkohol, kajenje).

Drugi vzroki: ledvična insuficienca, periferna obliterativna žilna bolezen, pomanjkanje vitamina B12, okužba s HIV, malignom, neželeni učinki zdravil, škodljivi dejavniki v okolju.

Bolečina (mesto, značaj, intenziteta – vidna analogna lestvica, časovne značilnosti) in komorbidnost (depresija, tesnoba, motnje spanja,...).

Nevrološki motorični in senzorični simptomi in znaki.

2. Klinični pregled (44, 149)

Ocena kože, deformacije nog, razjeda na nogi, stanje kožnih adneksov, ocena prisotnosti atrofij.

Zaznavanje bolečine oziroma zbudljaja.

Zaznavanje dotika.

Zaznavanje vibracija (glasbene vilice - 128 Hz).

Zaznavanje temperature.

Ocena grobe mišične moči.

Tetivni oziroma miotatični refleksi.

3. Laboratorijske preiskave

HbA1c, hemogram z diferencialno krvno sliko, SR, sečnina, kreatinin, AST, ALT, gama-GT, elektroforeza serumskih proteinov, serumska koncentracija B12, ščitničnih hormonov, folata.

- 4. **Elektrodiagnostične preiskave** (za izključitev diferencialno diagnostičnih možnosti ali spremljanje napredovanja bolezni):
Meritev prevodnih hitrosti.
Igelna elektromiografija.
- 5. **Biopsija živca za izključitev drugih vzrokov za nevropatijo**
- 6. **Biopsija kože – nevropatija tankih vlaken**

Priloga 2. Diagnostika kardiovaskularne avtonomne nevropatije (23)

- Merjenje krvnega tlaka leže in stoje (test na ortostatsko hipotenzijo).
- Merjenje diastolnega tlaka med stiskom pesti.
- Spektralna analiza variabilnosti srčne frekvence v mirovanju.
- Spektralna analiza variabilnosti srčne frekvence ob provokacijskih testih (test z nagibno mizo, poskus po Valsalvi, test globokega dihanja).
- Merjenje porasta tlaka med ledeno omočitvijo roke.
- Merjenje porasta tlaka v 4. fazi Valsalvinega preizkusa.
- Testiranje spontane baroreceptorske senzitivnosti.

Priloga 3. Dodatne preiskave za oceno avtonomne nevropatije

- Ocena avtonomne funkcije **očesne zenice**:
 - o **pupilografija** (150),
 - o **pupilometrija** (151).
- Ocena avtonomne funkcije **prebavil**:
 - o Diagnozo diabetične gastropareze postavimo na podlagi anamneze, klinične slike (pljuskanje ob perkusiji), gastroskopije, rentgenskega slikanja želodca s kontrastom, poskusa s prokinetičnimi zdravili (metoklopramid, domperidon), in v primeru hudih težav s preiskavami praznjenja želodca (152-156).
 - o Diagnozo diabetične obstipacije postavimo na podlagi anorektalne manometrije in z določanjem časa pasaže skozi kolon (17).
 - o Diagnozo diabetične driske postavimo po izključitvi drugih vzrokov, natančnejša opredelitev je v domeni gastroenterologa (17, 157, 158).
 - o Diagnozo atonije žolčnika postavimo na podlagi kvantitativne holecistografije (159).
 - o Določanje koncentracije pankreasnega polipeptida (160, 161).
- Ocena avtonomne funkcije **genitourinarnega trakta**:
 - o Diagnozo **erektilne disfunkcije** zaradi diabetične nevropatije postavimo na podlagi anamneze po izključitvi drugih vzrokov (vaskularni, psihogeni, iatrogeni, endokrini), in po terapevtskem poskusu z zaviralcem fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5, kadar ni

- kontraindiciran zaradi terapije z nitrati) (17). Avtonomno disfunkcijo ocenimo na podlagi **bulbokavernoznega refleksa** (162).
- Diagnozo **mikcijskih motenj** postavimo na podlagi postmikcijske ultrazvočne preiskave mehurja, EMG sfinktrov in urodinamskih preiskav (163, 164).
 - Ocena **sudomotorične** funkcije
 - Kvantitativni sudomotorični aksonski refleks, termoregulatorni test znojenja, simpatični kožni odgovor (17),
 - diagnostični test z barvnim indikatorjem za znoj (115, 165).

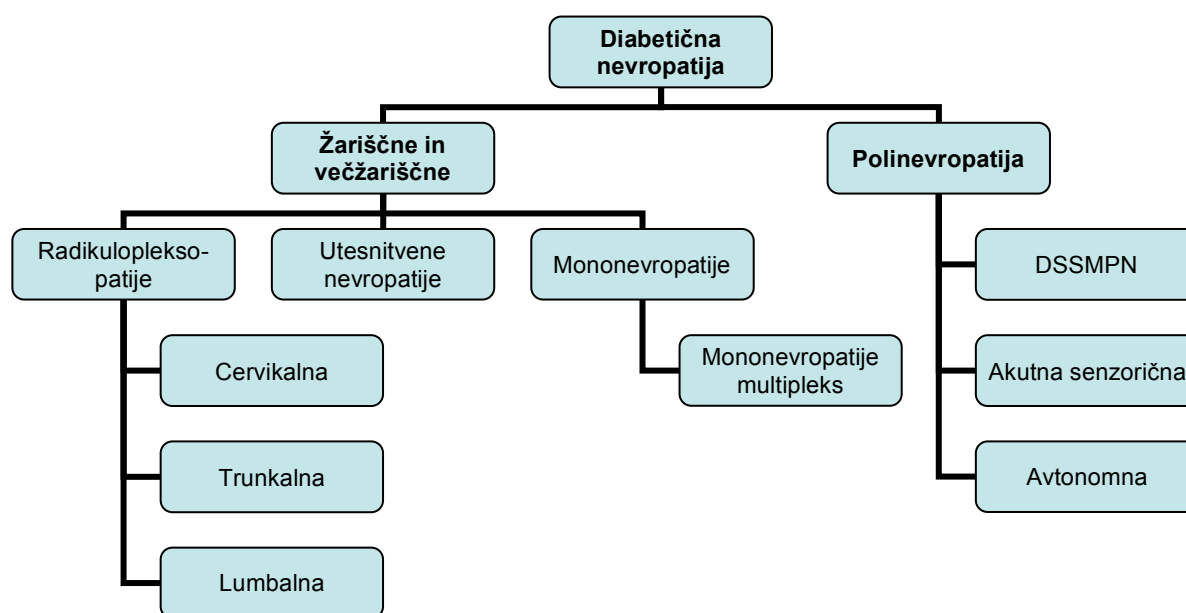
UTEMELJITEV

Diabetična nevropatija je pogost zaplet sladkorne bolezni. V literaturi naletimo na zelo različne podatke o njeni razširjenosti: od 5 do 66% (64). Lahko je prisotna že ob ugotovitvi sladkorne bolezni (97, 98). Okvara zajame vse segmente živčevja, čeprav nekateri raziskovalci trdijo, da je lahko parasimpatična avtonomna disfunkcija neodvisna od periferne nevropatije (99). Klinična pojavnost diabetične nevropatije ni patognomonična, enake klinične vzorce nevropatij lahko ugotovimo tudi pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Poleg tega bolniki s sladkorno boleznijo pogosteje kot bi pričakovali, razvijejo kronično vnetno demielinizacijsko poliradikulopatijo in sindrom utesnitve v zapestnem prehodu. Vpliv hiperglikemije in hipoinsulinemije na osrednje živčevje še ni povsem raziskan. Vemo pa, da je sladkorna bolezen povezana s pomembno povečanim tveganjem za pojav kognitivnih motenj vključno z demenco tako Alzheimerjevega tipa kot vaskularne oziroma mešanega tipa (100, 101). Bolniki s sladkorno boleznijo imajo dvakrat večje tveganje za motnje sluha kot ljudje brez sladkorne bolezni (102). Vzrokov za pojav demence ali motenj sluha pri bolnikih s sladkorno boleznijo najverjetneje ni mogoče ločiti od dejavnikov tveganja za razvoj žilnih bolezni.

Klinična slika je pestra (*Slika 1*). Daleč najpogostejša oblika diabetične nevropatije je distalna simetrična senzomotorična polinevropatija (DSSMPN), ki predstavlja približno 85% vseh somatskih diabetičnih nevropatij (glejte spodaj). DSSMPN je opredeljena kot simetrična, od dolžine odvisna senzomotorična polinevropatija, ki jo lahko pripišemo presnovnim ali mikrovaskularnim spremembam in je posledica kronične izpostavljenosti hiperglikemiji in srčno-žilnim dejavnikom tveganja. Njeno prevalenco v populaciji sladkornih bolnikov ocenjujejo na 16,3 – 50% (103-105). Pri približno 8% bolnikov lahko dokažemo okvare živčevja že ob odkritju sladkorne bolezni (1). Okvare perifernega senzoričnega živčevja se kažejo z motnjami občutka za dotik, bolečino in temperaturo ter propriocepcijo. Znaki

okvare motoričnih vlaken pri diabetični polinevropatiji so pretežno simetrična in distalna mišična šibkost in atrofije ter zmanjšani tetivni refleksi. Zaradi okvare zaščitne senzibilnosti ter mišičnih atrofij in šibkosti prihaja do deformacij stopal in spremenjene mehanike hoje. Do 50% bolnikov z distalno simetrično polinevropatijo navaja bolečino (106), ki je pri 10 do 20% bolnikov tako huda, da jo je treba zdraviti (107, 108). Bolečina pri bolnikih s sladkorno boleznijo je največkrat nevropatska bolečina: kronična, ne nujno stalna, sprva v povsem distalnih delih nog, praviloma večja zvečer in ponoči, po značaju pa pretežno mravljinčava, zbadajoča, pekoča, elektrizirajoča, srbeča in trgajoča. Kronična nevropatska bolečina pomembno poslabša kakovost življenja – vpliva na čustveno stabilnost, spanje, voljo do dela, mobilnost, sposobnost za delo (109).

Slika 1: Razdelitev kliničnih oblik diabetične nevropatije (Boulton, Thomas) (19, 110).



Presejanje in zdravljenje diabetične nevropatije pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno iz več razlogov. Bolniki s sladkorno boleznijo imajo pogosto nevropatijo (v do 30% primerov) zaradi drugih vzrokov, ki jih morebiti lahko uspešno zdravimo, npr. jemanje metformina lahko klinično pomembno zmanjša absorpcijo in serumsko koncentracijo vitamina B12 (111, 112). Čeprav učinkovitega vzročnega zdravljenja diabetične nevropatije še nimamo, pa imamo na voljo številne terapevtske možnosti za simptomatsko zdravljenje diabetičnih nevropatij. Simptomatsko zdravljenje diabetične nevropatije je povezano z izboljšano kakovostjo življenja bolnikov (113). Do 50% diabetičnih

nevropatij je klinično tihih in zato povezanih s povečanim tveganjem za poškodbe stopal.

Vsem bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 moramo enkrat letno napraviti presejalni test nog, s katerim ugotavljamo izgubo zaščitne občutljivosti (glejte poglavje *Diabetična noga*). Z uporabo več kot ene metode je občutljivost za odkrivanje diabetične distalne simetrične motorične in senzorične polinevropatije > 87% (2-4, 8, 10, 99). Uporaba vprašalnikov za odkrivanje simptomov in znakov diabetične nevropatije je lahko smiselna za presejanje bolnikov s sladkorno boleznijo. Verodostojnost in diagnostična zanesljivost vprašalnika DN4 sta bili potrjeni v klinični raziskavi (114). Kot presejalna preiskava za ugotavljanje avtonomne sudomotorične nevropatije je uporaben Neuropad obliž (115). Nekatere raziskave so pokazale tudi uporabnost Neuropada v presejanju na kardiovaskularno avtonomno nevropatijo, čeprav mnenja o tem ostajajo deljena (116-118).

Diagnozo diabetične nevropatije postavimo klinično. Ker diagnoza DSSMPN temelji na izključevanju diferencialno diagnostičnih možnosti, moramo nevrološki pregled opraviti skrbno in podrobno. Preiskave delamo zaradi številnih mogočih vzrokov nevropatij, je pa smiselna stopenjska diagnostična obravnava.

Povezavo med stopnjo hiperglikemije in razvojem nevropatije so potrdili tako pri sladkorni bolezni tipa 1 kot pri tipu 2 (29, 30). V večini raziskav so dokazali, da je presaditev trebušne slinavke s posledično evglikemijo povezana s počasnim izboljševanjem klinične slike diabetične nevropatije (54-61). Havrdova s sodelavci (62) pa ni uspela potrditi ugodnega učinka transplantacije trebušne slinavke na okvarjene epidermalne živčne končiče.

Potrjena je tudi povezava med nevropatijo na eni strani ter dejavniki tveganja za srčno-žilne zaplete na drugi strani (29, 30). Telesna aktivnost pri osebah s sladkorno boleznijo dokazano ugodno vpliva na avtonomno živčevje (40, 41), pri moteni toleranci za glukozo pa je dokazan tudi ugoden vpliv na periferno živčevje (42).

Med zdravilnimi učinkovinami so zanimivi zlasti antioksidant tioktična kislina in zaviralci aldozne reduktaze (poliolna pot – kopičenje sorbitola), ki bi utegnili vsaj delno vzročno vplivati na pojav nevropatije (20). Zaenkrat učinkovitost ni prepričljiva, vsaj pri zaviralcih aldozne reduktaze (npr. epalrestat) pa so pomembni tudi neželeni učinki.

Tioktična kislina je močan antioksidant, ki lahko izboljša simptome in znake distalne simetrične diabetične polinevropatije (47, 113, 119-212). Po 8 tednih uživanja tioktične kisline naj bi se povečala občutljivost tkiv na insulin ter

znižala koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po jedi (122-128). Tioktična kislina je varno zdravilo, v nobeni izmed naštetih raziskav ni bilo pomembnih neželenih učinkov. Bolniki z diabetično nevropatijo lahko pričakujejo izboljšanje pozitivnih nevropatskih simptomov in hitrosti prevajanja po živcih po zdravljenju s tioktično kislino v intravenski obliki. Ni pa še povsem jasno, ali je zdravljenje bolnikov z diabetično nevropatijo s peroralnimi pripravki tioktične kisline klinično pomembno. Garcia-Alcala (53) s sodelavci je uspel dokazati klinično pomembno zmanjšanje posameznih nevropatskih simptomov (bolečina, odrevenelost/gluhost) in skupne ocene prizadetosti (TSS – total symptom score) v skupini bolnikov z diabetično polinevropatijo po štiritedenskem obdobju visokega odmerka tioktične kisline (600 mg tid) in nato dvajsetedenskem jemanju 600 mg dnevno. Opisali so tudi izboljšano zaznavo za vse standardne dražljaje. Pomembnih neželenih učinkov ni bilo. Glede na to lahko priporočimo zdravljenje simptomov in znakov diabetične nevropatije s tioktično kislino (600 mg intravensko dnevno v trajanju 2 do 4 tedne) kot učinkovito in varno zdravljenje. Verjetno je mogoče opravičiti tudi peroralno odmerjanje po predhodnem enomesečnem obdobju višjega odmerka (1800 mg dnevno).

Bolnike z bolečo diabetično DSSMPN zdravimo po splošnih priporočilih za zdravljenje nevropatične bolečine. Smiselno je upoštevati nekaj dobro utemeljenih posebnosti, ki neposredno vplivajo na napredovanje in prognozo diabetične polinevropatije. Te posebnosti so potreba po dobrem vodenju glikemije, smiselno zdravljenje dejavnikov tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni in terapevtska vadba. Za simptomatsko zdravljenje diabetične nevropatske bolečine so poleg nefarmakoloških ukrepov na voljo zdravila različnih skupin (gabapentinoidi, specifični zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, triciklični antidepresivi, opioidi in lokalni agensi). Na izbiro zdravila vpliva na eni strani protibolečinski učinek, na drugi pa vpliv zdravila na kakovost življenja. Evropske smernice postavljajo na prvo mesto pregabalin, antidepresive z dvojnimi učinkovanjem (duloksetin, venlafaksin) in triciklične antidepresive. Po ameriških smernicah, ki jih je aprila 2011 objavila Ameriška akademija za nevrologijo (AAN), je zdravilo prve izbire pregabalin (113). Če zdravilo prve izbire nima zadostnega terapevtskega učinka ob ustreznem varnostnem profilu, ga zamenjamo z drugim zdravilom prve izbire ali dodamo drugo zdravilo prve izbire (64). Kombiniramo zdravila z različnim farmakološkim učinkovanjem (npr. duloksetin in pregabalin). Zdravljenje s kombinacijo zdravil prve izbire je učinkovito in varno, bolniki pa kombinacijo dveh zdravil v manjšem odmerku praviloma bolje prenašajo kot eno v večjem odmerku ob primerljivem analgetičnem učinku (129). Če kombinacije znotraj zdravil prve izbire niso učinkovite, uvedemo ali dodamo zdravilo druge oziroma tretje izbire. Cilj je zmanjšati bolečino pod 40 mm na vidni analogni lestvici (76). Zdravila, ki so trenutno na voljo za zdravljenje boleče nevropatije, imajo omejeno učinkovitost – pri 40 do 60% bolnikov dosežemo klinično

pomembno ublažitev bolečine; to je zmanjšanje bolečine za 30% ali za 20 mm na vidni analogni lestvici.

Od fizikalnih metod priporočamo terapevtsko vadbo in TENS. Druge fizikalne metode zdravljenja, kot so PEMS, visokofrekventna mišična stimulacija, akupunktura (130) in druge so lahko pogojno učinkovite. Enako velja za nevromodulacijo – transkranično draženje možganovine z enosmernim tokom, repetitivno transkranično draženje motorične skorje možganov, električno draženje zadnjih stebričev hrbtenjače (131). Pri izbiri zdravila moramo upoštevati spremljajoče somatske bolezni (glavkom, ortostatska hipotenzija, motnje srčnega ritma, krvni tlak, delovanje ledvic in jeter, motnje ravnotežja), duševne bolezni (depresija, anksioznost, samomorilne težnje), motnje spanja in erektilno disfunkcijo. Ne smemo pozabiti na ceno zdravila, medsebojno delovanje zdravil in učinek izbranega zdravila na telesno težo (64).

Pri bolnikih z bolečo diabetično nevropatijo so pogosta sopojavnost motnje spanja in motnje razpoloženja. Zadnji izsledki kažejo, da imajo bolniki z nevropatično bolečino najhujše motnje spanja med vsemi bolniki z nespečnostjo, za klinično pomembno depresijo ali tesnobo pa trpi med 30 in 40% bolnikov z bolečo DSSMNP (132).

Domnevamo lahko, da je aderenza bolnikov s sladkorno boleznijo in bolečo nevropatijo (sodelovanje v zdravljenju) nezadostna in verjetno slabša kot pri drugih kroničnih stanjih (133). Izhod zdravljenja boleče diabetične nevropatije je povezan z odnosom terapevtskega tima in drugega osebja do bolnika, dostopom do terapije, ceno terapije, režimom odmerjanja, bolnikovim poznavanjem bolezni, značilnosti terapije (neželeni učinki in pravilna uporaba) in zdravnikovim poznavanjem cen in zavarovalniških pravil (134). Pozornost in previlno prepoznavanje morebitnih napovednih dejavnikov za slabše sodelovanje v zdravljenju verjetno vpliva na boljši izhod zdravljenja.

Klinična slika avtonomne nevropatije vključuje številne funkcionalne motnje: motnje v regulaciji krvnega tlaka in srčne frekvence, motnje v adaptaciji na svetlobo in temo, gustatorno znojenje, gastroparezo, atonijo sečnega mehurja, erektilno disfunkcijo in nočne driske. Motnje v regulaciji krvnega tlaka in srčne frekvence so življenjsko ogrožujoče. Avtonomna nevropatija, zlasti kardiovaskularna avtonomna nevropatija, je povezana s povečano obolevnostjo in umrljivostjo. Smrtnost pri sladkornih bolnikih s kardiovaskularno avtonomno nevropatijo je višja kot pri tistih brez nje predvsem zaradi nenadnih motenj srčnega ritma (135).

Kardiovaskularna avtonomna nevropatija je najbolj proučevana in klinično pomembna oblika avtonomne diabetične nevropatije. Smrtnost pri sladkornih

bolnikih s kardiovaskularno avtonomno nevropatijo je višja kot pri tistih brez nje predvsem zaradi nenadnih motenj srčnega ritma (136). Razen rutinskega presejanja je za utemeljenost podrobnejših diagnostičnih postopkov in zdravljenje avtonomne nevropatije, vključno z kardiovaskularno avtonomno nevropatijo in gastroparezo, na voljo le malo trdnih dokazov (137, 138).

Avtonomna nevropatija lahko poveča tveganje neželenih zapletov med telesnim naporom zaradi bolezensko okvarjenega odziva srca na telesni napor, ortostatske hipotenzije, bolezensko okvarjene termoregulacije, motenj vida in z gastroparezo povezane hipoglikemije (139). Posebni ukrepi pred nasvetom oziroma pričetkom telesne vadbe, razen, če gre za telesni napor, ki pomembno odstopa od običajnega za bolnika, verjetno niso smiselni (140). Zdravnik naj zato ukrepa po svoji presoji.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je za slabo nadzorovano glikemijo lahko vzrok avtonomna nevropatija, največkrat gastropareza, če ni drugih utemeljenih razlogov. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo s ponavljajočimi okužbami sečil, pielonefritisom, urinsko inkontinenco ali sečnim mehurjem, ki ga zlahka zatipamo, gre lahko za simptome in znake urogenitalne avtonomne nevropatije. V takšnih primerih je smiselna natančnejša diagnostika.

Gastrointestinalni avtonomni nevropatiji je bil namenjen cel sklop na kongresu EASD v Stockholmu septembra 2015. V njem so bila natančno predstavljena najnovejša spoznanja o etiopatogenezi, diagnostiki in zdravljenju tega zapleta (88, 141, 142). Osnovni ukrep pri bolniku z gastroparezo je dieta – pogostejši manjši obroki ter izogibanje večjim količinam maščob in vlaknin. Zelo dobrodošla je pomoč dietetika. Priporočila za medikamentozno zdravljenje gastropareze še vedno temeljijo na izsledkih starejših raziskav, ki so večinoma trajale manj kot štiri tedne. Od zdravil je v rabi metoklopramid (antagonist D2 dopaminskih receptorjev). Zaradi stranskih učinkov (tardivna diskinezija) je priporočljiv le za kratkotrajno rabo. Domperidon je prav tako antagonist D2 dopaminskih receptorjev, vendar ima manj stranskih učinkov kot metoklopramid. Antibiotik eritromicin je agonist motilinskih receptorjev in kot tak pospeši praznjenje želodca. Domperidon in eritromicin lahko podaljšata QT interval in s tem povečata tveganje za aritmije, vpletata pa se tudi v metabolizem drugih zdravil preko CYP2D6 (domperidon) in CYP3A4 (eritromicin). Trenutno so klinične raziskave usmerjene v agoniste motilinskih receptorjev brez antibiotskega učinka, agoniste grelinskih receptorjev (143) ter agoniste serotoninskih receptorjev podtipa 4 (5-HT₄). Ena od možnosti je elektrostimulacija želodca, opisan pa je tudi ugoden učinek akupunkturo (144, 145). Težave s strani črevesja so zaprtje, driska in bolečine v trebuhu. Pri zaprtju so v pomoč odvajala, zlasti osmotska, agonist 5-HT₄ receptorjev prukoloprid ter linaklotid, ki stimulira epitelni receptor za gvanilatno ciklazo na črevesnih epitelni celicah, ter inhibitorji holinesteraze (piridostigmin per os).

Pri trdovratni driski je smiselno najprej izključiti druge vzroke (celiakija, stranski učinki zdravil – npr. metformin). Od zdravil pride v poštev loperamid, v primeru SIBO (small intestinal bacterial overgrowth) pa kombinirana antibiotična terapija, usmerjena proti aerobom in anaerobom. Pri bolečinah v trebuhu se je treba izogibati opioidom, ki poslabšajo zaprtje, smiselni pa so antidepresivi: triciklični, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) in selektivni zaviralci privzema serotonina-noradrenalina (SNRI) (88).

Smernice za obravnavo diabetične gastropareze, ortostatske hipotenzije, motenj v praznjenju sečnega mehurja in nočnih drisk se večinoma opirajo na splošno znana dejstva. Tako kot pri simptomatskem zdravljenju somatske diabetične nevropatije, je tudi simptomatsko zdravljenje avtonomne nevropatije lahko povezano z povečano kakovostjo življenja bolnikov s sladkorno boleznijo (146, 147).

LITERATURA

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2285-93.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2008; 32 (Suppl 1): s72-s3, s140-s2. Dosegljivo s spletne strani: <http://www.diabetes.ca>.
3. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al, on behalf of American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28: 956-62.
4. ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010; 33 (Suppl 1): s11-s61.
5. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43: 817-24.
6. Thomas PK, Tomlinson DR. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, et al. *Peripheral Neuropathy*. WB Saunders; 1993: 1219-50.
7. Lavrič A. *Klinična nevrološka preiskava*, 3. izdaja. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1996.
8. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002; 19: 377-84.
9. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001; 24: 250-6.
10. Viswavathan V, Snahalatha C, Seena R, Ramachadran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 541-2.

11. Neuropathic pain diagnostic questionnaire. Dosegljivo 29.10.2016 s spletne strani: http://www.cambsphn.nhs.uk/Libraries/Pain_Management_-_Scrng_Qstnrs/NeuropathicPainDiagnosticQuestionnaireDN4.sflb.ashx.
12. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1911-20.
13. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire. *Anesthesiology.* 2005; 103: 199-202.
14. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001; 92: 147-57.
15. Dosegljivo 29.10.2016 s spletne strani: http://www.painknowledge.org/physiciantools/opioid_toolkit/components/BPI.pdf.
16. Ziegler D, Dannehl D, Muhlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 1992; 9: 806-14.
17. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1553-79.
18. Mathur CM, Gupta D. QTc Prolongation in Diabetes Mellitus – An Indicator of Cardiac Autonomic Neuropathy *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine.* 2006; 7: 130-2.
19. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al, on behalf of American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28: 956-62.
20. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetic association, American Academy of Neurology. *Diabetes Care.* 1988; 11: 592-7.
21. Little AA, Edwards JL, Feldman EL. Diabetic neuropathies. *Pract Neurol.* 2007; 7: 82-92.
22. Said G. Diabetic neuropathy – e review. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3: 331-40.
23. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8: 491-8.
24. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes.* 1988; 37: 1000-4.
25. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1992; 15: 1080-107.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837-53.
27. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28: 103-17.
28. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
29. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 2005; 352: 341-50.
30. Yang CP, Lin CC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Hwang KL, et al. Cardiovascular Risk Factors Increase the Risks of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Taiwan Diabetes Study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e1783.

31. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014; 126: 3-22.
32. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*. 1997; 46: 665-70.
33. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2008; 51: 562-6.
34. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009; 58: 1634-40.
35. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1172-7.
36. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1162-7.
37. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. *Diabet Med*. 1992; 9: 349-53.
38. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, Davies JL, Pach JM, Dyck PJ, et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: The OC IG Survey. *Diabetes Care*. 2012; 35: 584-91.
39. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2015; 30: 1193-203.
40. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, Pedersen O. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1510-5.
41. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME. Diabetes Prevention Program Research Group. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006; 29: 914-9.
42. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1294-9.
43. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
44. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998; 15: 508-14.
45. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M, on behalf of the Guideline Development Group. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010; 340: c1079.
46. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003; 26: 770-6.
47. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radical Research*. 1999, 31: 171-9.
48. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine*. 1999, 16: 1040-3.
53. Garcia-Alcala H, Santos Vichido CI, Islas Macedo S, Genestier-Tamborero CN1, Minutti-Palacios M1, Hirales Tamez O1, et al. Treatment with α -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week

- High-Dose Loading. *Journal of Diabetes Research*. 2015; 2015: 189857. doi:10.1155/2015/189857.
54. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1031-7.
 55. Boggi U, Rosati CM, Marchetti P. Follow-up of secondary diabetic complications after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013; 18: 102-10.
 56. Lerner SM. Kidney and pancreas transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med*. 2008; 75: 372-84.
 57. Boucek P. Advanced Diabetic Neuropathy: A Point of no Return? *Rev Diabet Stud*. 2006; 3: 143-50.
 58. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1997; 42: 727-36.
 59. Müller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nusser J, et al. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes*. 1993; 42: 1482-6.
 60. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, Secchi A. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15: 119-23.
 61. Del Carro U, Fiorina P, Amadio S, De Toni Franceschini L, Petrelli A, Menini S, et al. Evaluation of polyneuropathy markers in type 1 diabetic kidney transplant patients and effects of islet transplantation: neurophysiological and skin biopsy longitudinal analysis. *Diabetes Care*. 2007; 30: 3063-9.
 62. Havrdova T, Boucek P, Saudek F, Voska L, Lodererova A, Üçeyler N, et al. Severe epidermal nerve fiber loss in diabetic neuropathy is not reversed by long-term normoglycemia after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2016; 16: 2196-201.
 63. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 162-73.
 64. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81 (Suppl 4): s12-s25.
 65. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1010-88.
 66. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, Fallucca F. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 216-23.
 67. Praet SFE, van Loon LJC. Exercise therapy in Type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2009; 46: 263-78.
 68. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1702-5.
 69. Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ, et al. Percutaneous Electrical Nerve Stimulation. *Diabetes Care*. 2000; 23: 365-70.
 70. Somers DL, Somers MF. Treatment of neuropathic pain in a patient with diabetic neuropathy using transcutaneous electrical nerve stimulation applied to the skin of the lumbar region. *Phys Ther*. 1999; 79: 767-75.
 71. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74: 173-6.

72. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol*. 2016; 23: 1489-99.
73. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Leong M, et al. The Appropriate Use of Neurostimulation of the Spinal Cord and Peripheral Nervous System for the Treatment of Chronic Pain and Ischemic Diseases: The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation*. 2014; 17: 515-50.
74. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Dosegljivo 29.10.2016 s spletne strani: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
75. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132: 237-51.
76. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (Suppl 3): s3-s14.
77. American Pain Society and American Academy of Pain Medicine. The Use of Opioids for the Treatment of Chronic Pain: A Consensus Statement from AAPM and APS. Glenview, IL: American Pain Society; 1996. Dosegljivo 29.10.2016 s spletne strani: http://www.americanpainsociety.org/uploads/pdfs/Opioid_Final_Evidence_Report.pdf
78. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet*. 1996; 348: 1698-701.
79. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.
80. Mathias CJ, Young TM. Water drinking in the management of orthostatic intolerance due to orthostatic hypotension, vasovagal syncope and the postural tachycardia syndrome. *Eur J Neurol*. 2004; 11: 613-9.
81. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, Jordan J. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*. 2002; 112: 355-60.
82. Ziegler D, Gries FA. Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel*. 1994; 3: 22-31.
83. Purewal TS, Watkins PJ. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabet Med*. 1995; 12: 192-200.
84. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet*. 1992; 339: 897-8
85. Olsson AM, Speakman MJ, Dinsmore WW, Giuliano F, Gingell C, Maytom M, et al. Sildenafil citrate (Viagra) is effective and well tolerated for treating erectile dysfunction of psychogenic or mixed aetiology. *Int J Clin Pract*. 2000; 54: 561-6.
86. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 2159-64.
87. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 777-83.
88. Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia*. 2016; 59: 409-13.
89. Malamood M, Parkman H, Schey R. Current advances in treatment of gastroparesis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 1997-2008.
90. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 2000; 43: 957-73.

91. Heckert J, Sankineni A, Hughes WB, Harbison S, Parkman H. Gastric Electric Stimulation for Refractory Gastroparesis: A Prospective Analysis of 151 Patients at a Single Center. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 168-75.
92. Richmond B, Chong B, Modak A, Emmett M, Knackstedt K, Dyer B, AbuRahma Z. Gastric electrical stimulation for refractory gastroparesis: predictors of response and redefining a successful outcome. *Am Surg.* 2011; 81: 467-71.
93. Panda H, Mitchell P, Curley M, Buresi M, Wilsack L, Andrews CN. Prospective evaluation of gastric neurostimulation for diabetic gastroparesis in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 29: 198-202.
94. Sarosiek I, Davis B, Eichler E, McCallum RW. Surgical approaches to treatment of gastroparesis: gastric electrical stimulation, pyloroplasty, total gastrectomy and enteral feeding tubes. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44: 151-67.
95. Schiller LR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Studies of the antidiarrheal action of clonidine. Effects on motility and intestinal absorption. *Gastroenterology.* 1985; 89: 982-8.
96. Tsai ST, Vinik AI, Brunner JF. Diabetic diarrhea and somatostatin. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 894.
97. Levin ME. Preventing amputation in the patient with diabetes. *Diabetes Care.* 1995; 18: 1383-94.
98. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RW. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve.* 1998; 21: 72-80.
99. Sundkvist G. Autonomic nervous function in asymptomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 1981; 4: 529-34.
100. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes. Systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005; 48: 2460-9.
101. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 64-74.
102. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 1-10.
103. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Maser RE1, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 1989; 38: 1456-61.
104. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part). *Diabetes Metab.* 1977; 3.
105. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996; 39: 1377-84.
106. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al, American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28: 956-62.
107. Boulton AJM. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes.* 2005; 23: 9-15.
108. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1458-86.
109. Vileikyte L, Peyrot M, Bundy C, Rubin RR, Leventhal H, Mora P, et al. The development and validation of a neuropathy- and foot ulcer-specific quality of life instrument. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2549-55.

110. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997; 46 (Suppl 2): s54-s7.
111. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1975-9.
112. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One*. 2014; 9: e100379.
113. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011; 76: 1758-65.
114. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012; 29: 578-85.
115. Manes C, Papanas N, Exiara T, Katsiki N, Papantoniou S, Kirlaki E, et al. The indicator test Neuropad in the assessment of small and overall nerve fibre dysfunction in patients with type 2 diabetes: a large multicentre study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; 122: 195-9.
116. Mendivil CO, Kattah W, Orduz A, Tique C, Cárdenas JL, Patiño JE. Neuropad for the detection of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016; 30: 93-8.
117. Yoshioka K, Okada H. Useful application of the Neuropad test for assessment of diabetic polyneuropathy. *Intern Med*. 2012; 51: 3241-5.
118. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2008; 51: 1046-50.
119. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995, 38: 1425-33.
120. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care*. 1999, 22: 1296-301.
121. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006, 29: 2365-70.
122. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of α -lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*. 2011; 32: 584-8.
123. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of α -lipoic acid. *Hormones*. 2006; 5: 251-8.
124. Reed LJ, Debusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS. Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*. 1951; 2952: 93- 4.
125. Lin J, Bierhaus A, Bugert AP, Dietrich N, Feng Y, Vom Hagen F, et al. Effect of R-(+)- α -lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2006, 5: 1089-96.
126. Yi X, Maeda N. α -Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E- deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes*. 2006; 8: 2238-44.
127. Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 10: 1930-2.

128. Lee WY, Orestes P, Latham J, Naik AK, Nelson MT, Vitko I, et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *Journal of Neuroscience*. 2009; 29: 9500-9.
129. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, Cruccu G, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013; 154: 2616-25.
130. Abuaisa BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998; 39: 115-21.
131. de Vos CC, Rajan V, Steenbergen W, van der Aa HE, Buschman HP. Effect and safety of spinal cord stimulation for treatment of chronic pain caused by diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2009; 23: 40-5.
132. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 47: 123-8.
134. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005; 353: 487-97.
133. Timmerman L, Stronks DL, Groeneweg JG, Huygen FJ. Prevalence and determinants of medication non-adherence in chronic pain patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016; 60: 416-31.
135. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1895-901.
136. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991; 79: 495-502.
137. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21: 69-78.
138. de Moura-Tonello SC, Porta A, Marchi A, de Almeida Fagundes A, Francisco Cde O, Rehder-Santos P, et al. Cardiovascular Variability Analysis and Baroreflex Estimation in Patients with Type 2 Diabetes in Absence of Any Manifest Neuropathy. *PLoS One*. 2016; 11:e0148903. doi: 10.1371/journal.pone.0148903.
139. Vinik A, Erbas T. Neuropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 463-496.
140. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2729- 36.
141. Kempler P, Várkonyi T, Körei AE, Horváth VJ. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes: the unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia*. 2016; 59: 401-3.
142. Azpiroz F, Malagelada C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia*. 2016; 59: 404-8.
143. Camilleri M, Acosta A. Emerging treatments in Neurogastroenterology: relamorelin: a novel gastrocolokinetic synthetic ghrelin agonist. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27: 324-32.
144. Li G, Huang C, Zhang X, Xie H, Cheng H, Tang Y, Li Z. The short-term effects of acupuncture on patients with diabetic gastroparesis: a randomised crossover study. *Acupunct Med*. 2015; 33: 204-9.
145. Pang B, Zhou Q, Li JL, Zhao LH, Tong XL. Treatment of refractory diabetic gastroparesis: Western medicine and traditional Chinese medicine therapies. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 6504-14.

146. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013; 6 (Suppl 1): s11-s66.
147. Karayannis G, Giamouzis G, Cokkinos DV, Skoularigis J, Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012; 10: 747-65.
148. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgraduate Medical Journal*. 2006; 82: 95-100.
149. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993; 36: 150-4.
150. Dütsch M, Marthol H, Michelson G, Neundörfer B, Hiltz MJ. Pupillography refines the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004; 222: 75-81.
151. Piha SJ, Halonen J-P. Infrared pupillometry in the assessment of autonomic function. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1994; 26: 61-6.
152. Tesfaye S. Neuropathy in diabetes. *Medicine*. 2006; 34: 91-4.
153. Bonazzi P, Lorenzini I, Boemi M, Sirolla C, Cenerelli S, Galeazzi R. Gastric emptying and diabetic autonomic neuropathy in asymptomatic patients. *Gastroenterology*. 2003; 124: A576.
154. Darwiche G, Almér L-O, Björgell O, Cederholm C, Nilsson P. Delayed gastric emptying rate in Type 1 diabetics with cardiac autonomic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2001; 15: 128-34.
155. Bucci AM, Calogero AE, Brogna A. Gallbladder and gastric emptying: relationship to cholecystokininemia in diabetics. *European Journal of Internal Medicine*. 2002; 13: 123-8.
156. Okuno Y, Hongo M, Yamada M, Nishimura N, Ueno M, Toyota T. Electrogastrography in patients with diabetic autonomic neuropathy with reference to gastric emptying. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1992; 37: 63.
157. Lysy L, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 1999; 94: 2165-70.
158. Wruble LD, Kalser MH. Diabetic steatorrhea: A distinct entity. *The American Journal of Medicine*. 1964; 37: 118-29.
159. Yang CC, Sun SS, Lin CC, Kao A, Lee CC. Evidence of impaired gallbladder function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus by quantitative cholescintigraphy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2002; 16: 347-51.
160. Loba JM, Saryusz-Wolska M, Czupryniak L, Kukulski K. Pancreatic polypeptide secretion in diabetic patients with delayed gastric emptying and autonomic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1997; 11: 328-33.
161. Glasbrenner B, Brückel J, Gritzmann R, Adler G. Cephalic phase of pancreatic polypeptide release: a valid test of autonomic neuropathy in diabetics? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1995; 30: 117-23.
162. Bird SJ, Hanno PM. Bulbocavernosus reflex studies and autonomic testing in the diagnosis of erectile dysfunction. *Journal of the Neurological Sciences*. 1998; 154: 8-13.
163. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy. A review of the urodynamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Dan Med Bull*. 1978; 25: 49-60.
164. Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol*. 1995; 153: 342-4.
165. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotes C, Christakidis D, et al. Use of the new indicator test (Neuropad) for the assessment of the staged severity of neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115: 58-61.