

Diabetic neuropathy

Neuropatia diabética

Oswaldo José Moreira do Nascimento¹, Camila Castelo Branco Pupe¹, Eduardo Boiteux Uchôa Cavalcanti²

DOI 10.5935/1806-0013.20160047

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Diabetic neuropathy is a major cause of neuropathy worldwide and may lead to amputations and incapacity. This study aimed at a detailed and updated review on diabetic neuropathy, focusing on its classification, diagnostic investigation and treatment.

CONTENTS: It is estimated that 371 million people aged from 20 to 79 years, worldwide, have diabetes *mellitus* and that at least half of them are unaware of the diagnosis. Its prevalence in Central and South America was estimated in 26.4 million people, corresponding to approximately 6.5% of the population. Among microvascular complications, diabetic neuropathy is the most prevalent, leading to the highest rates of hospitalization, atraumatic amputations and incapacity. Diabetic neuropathy may have different clinical presentations, being distal symmetric polyneuropathy its most frequent presentation and major mechanism to the development of diabetic foot. Predominantly it presents with positive (burning, tingling) and negative (numbness, loss of sensitivity) sensory symptoms. In general it is associated to autonomic signs and symptoms and seldom there is motor manifestation. Approximately 20% of patients with distal symmetric polyneuropathy have neuropathic pain, which sometimes becomes chronic and disabling.

CONCLUSION: Early and accurate diagnosis allows for adequate treatment, preventing progression of neuropathy and severe complications. For such, it is necessary to obtain an accurate clinical history, in addition to thorough neurological tests and additional tests, to identify signs of nervous fibers involvement. Its treatment depends on adequate glycemic control and neuropathic pain treatment, when present.

Keywords: Diabetes *mellitus*, Diabetic neuropathy, Neuropathic pain, Peripheral neuropathy.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neuropatia diabética constitui uma das principais causas de neuropatia no mundo, podendo levar a amputações e incapacidade. O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão detalhada e atualizada sobre neuropatia diabética, focando em sua classificação, investigação diagnóstica e tratamento.

CONTEUDO: Estima-se que 371 milhões de pessoas, entre 20 e 79 anos, em todo o mundo apresentem diabetes *mellitus* e que pelo menos metade destas desconheça o diagnóstico. Sua prevalência na América Central e do Sul foi estimada em 26,4 milhões de pessoas e projetada para 40 milhões, em 2030. O Brasil ocupa a 4ª posição mundial com maior prevalência de diabetes *mellitus* com 13,4 milhões de pessoas com a doença, correspondendo a aproximadamente 6,5% da população. Dentre as complicações microvasculares, a neuropatia diabética apresenta maior prevalência, levando a maiores taxas de internações hospitalares, amputações não traumáticas e incapacidade. A neuropatia diabética pode se manifestar de diferentes formas clínicas, sendo a polineuropatia simétrica distal sua apresentação mais frequente e principal mecanismo de desenvolvimento do pé diabético. Predominantemente, apresenta-se com sintomas sensitivos positivos (queimação, formigamento) e negativos (dormência, perda de sensibilidade); porém, pode se desenvolver de maneira assintomática. Geralmente associa-se a sinais e sintomas autonômicos e raramente há manifestação motora. Aproxima-

damente, 20% dos pacientes com polineuropatia simétrica distal apresentam dor neuropática que, por vezes, torna-se crônica e incapacitante.

CONCLUSÃO: O diagnóstico realizado precoce e corretamente possibilita o adequado tratamento, evitando-se a progressão da neuropatia e complicações graves. Para isso, é necessária a obtenção de cuidadosa história clínica, além de minucioso exame neurológico e exames complementares, a fim de identificar sinais de comprometimento de fibras nervosas. Seu tratamento depende do adequado controle glicêmico e quando presente, tratamento da dor neuropática.

Descritores: Diabetes *mellitus*, Dor neuropática, Neuropatia diabética, Neuropatia periférica.

INTRODUÇÃO

Neuropatia diabética (ND) constitui um grupo heterogêneo de manifestações clínicas ou subclínicas, que acometem o sistema nervoso periférico (SNP) como complicação do diabetes *mellitus* (DM). Pode apresentar-se de diferentes formas clínicas, mecanismos fisiopatológicos, instalação e evolução^{1,2}.

Apenas em 1864, o DM foi reconhecido como causa de neuropatia periférica (NP). Anos depois, observou-se o envolvimento de nervos cranianos em pacientes diabéticos³. Já a perda de reflexos tendinosos em membros inferiores (MMII) foi descrita por Bouchard em 1884⁴ e a ocorrência de sintomas espontâneos como dor e hiperestesia por Pavy em 1885⁵. As manifestações motoras foram documentadas por Buzzard em 1890⁶.

A primeira classificação de ND foi sugerida por Leyden (1893)⁷, subdividindo-a em formas sensitivas e motoras. Já Jordon e Crabtree (1935)⁸ foram os primeiros a suscitarem os mecanismos fisiopatológicos da ND.

Após o advento da insulina na década de 1930 como tratamento do DM, a prevalência da ND apresentou significativo incremento, já que os pacientes diabéticos passaram a ter uma expectativa de vida maior.

Os estudos realizados por Fagerberg⁹, Mulder et al.¹⁰ e Pirart, Lauvaux e Rey¹¹, comprovaram a correlação da ND com outras complicações microvasculares como a nefropatia e a retinopatia diabéticas¹².

Diante de um número alarmante de pacientes com DM, a prevalência de ND vem acompanhando este crescimento e já desponta como a principal causa de NP em países desenvolvidos. Destaca-se por ser a complicação microvascular mais prevalente, estimando-se que pelo menos metade dos pacientes diabéticos desenvolverá esta neuropatia em algum momento de sua evolução clínica¹³.

A polineuropatia simétrica distal constitui sua forma clínica mais frequente, apresentando-se geralmente de maneira assintomática¹⁴. Menos da metade dos pacientes apresenta algum tipo de sintoma neuropático, sendo na maioria das vezes sintomas sensitivos¹⁵. Entre os pacientes com ND, aproximadamente 20% apresentam dor neuropática, implicando em redução significativa da qualidade de vida e capacidade funcional¹⁶.

Além disso, a ND constitui fator de risco importante para úlceras, deformidades, amputações de MMII e para o desenvolvimento de outras complicações microvasculares. Além disso, aumenta as taxas de internações hospitalares e mortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos devido ao acometimento autonômico. Em 2003, estimou-se nos Estados Unidos da América um custo anual relacionado diretamente à ND e suas complicações de US\$10,9 bilhões, sendo ainda maior em pacientes com a forma dolorosa¹⁷.

CONTEÚDO

Desde a primeira classificação, sugerida por Leyden em 1893⁷, muitas outras formas de classificação foram propostas e atualmente as mais aceitas são a classificação baseada nas apresentações clínicas publicada por Thomas¹⁸ e a classificação de acordo com seu mecanismo fisiopatológico sugerido por Dyck e Giannini¹⁹ (Figura 1; Tabela 1).

Importante ressaltar que, apesar de subdividir didaticamente em formas clínicas distintas, essas apresentações podem coexistir em um mesmo paciente durante sua evolução.

1. Universidade Federal Fluminense, Disciplina de Neurologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Rede Sarah, Departamento de Neurologia, Brasília, DF, Brasil.

Conflito de interesses não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:
Rua Siqueira Campos, 53 – Sala 1204 – Copacabana
22031-071 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: osvaldo_nascimento@hotmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

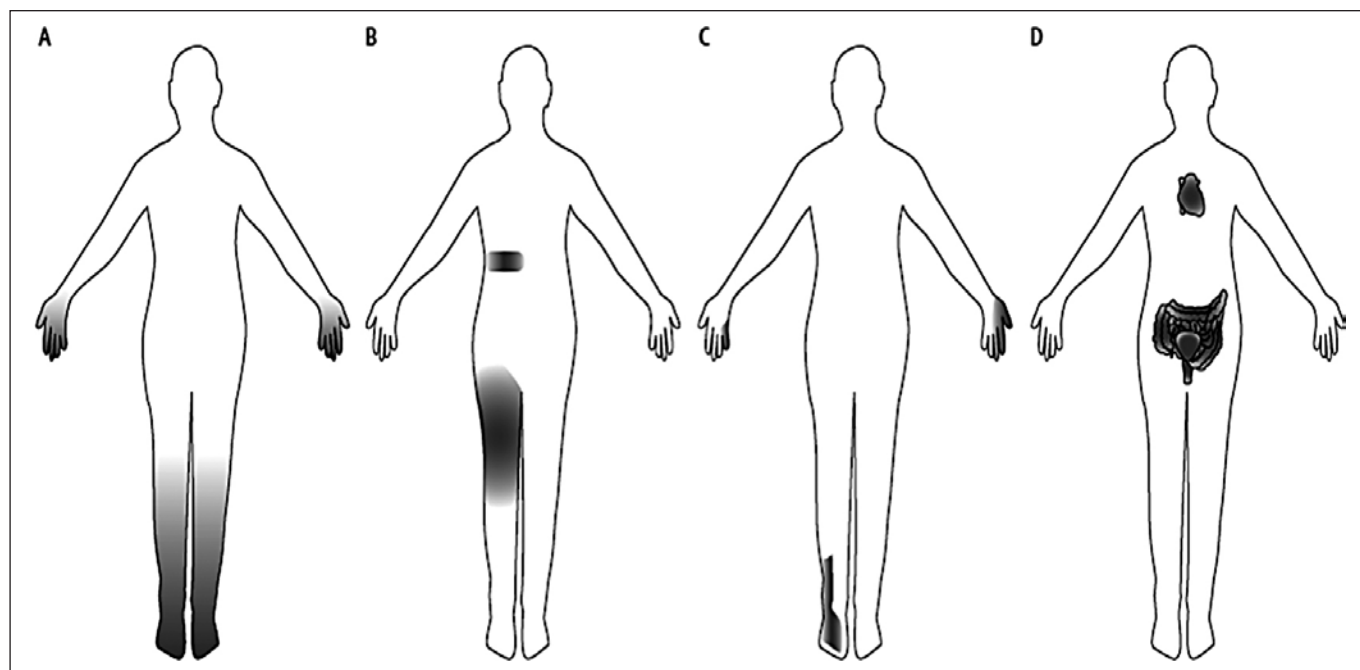


Figura 1. Desenho esquemático - diferentes padrões clínicos da neuropatia diabética. Modificada²⁰

A) Polineuropatia simétrica distal, B) Radiculoplexopatas, C) Neuropatias focais compressivas, D) Neuropatia autonômica.

Tabela 1. Classificação clínica das neuropatias diabéticas. Modificada^{21,22}

I- Polineuropatias simétricas:

Condições relativamente estáveis:

Polineuropatia sensitiva distal simétrica (PNSD)

Variantes: aguda, grave PNSD no início do diabetes, neuropatia pseudossiringomiélica, neuropatia pseudotabética, Neuropatias autonômicas

Sintomas episódicos (transitórios):

Neuropatia da caquexia diabética

Neuropatia hiperglicêmica

Neuropatia diabética tratamento-induzida ou neurite insulínica

Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP-plus)

Neuropatia hipoglicêmica

Polineuropatia sensitiva distal simétrica (PNSD)

Variantes: aguda, grave PNSD no início do diabetes neuropatia pseudossiringomiélica, neuropatia pseudodiabética Neuropatias autonômicas

II - Neuropatias assimétricas/focais e multifocais:

Radiculoplexopatia lombossacral diabética (RPLSD; Síndrome de Bruns-Garland, amiotrofia diabética, neuropatia proximal diabética)

Radiculoplexoneuropatia cervicobraquial

Neuropatias troncais (radiculopatia torácica/abdominal)

Neuropatias cranianas

Mononeuropatias (mediano, ulnar, fibular)

FORMAS ASSIMÉTRICAS OU FOCAL E MULTIFOCAL

Mononeuropatias agudas

Referem-se ao acometimento de início agudo de um ou mais nervos, geralmente associado a sintomas sensitivos (dor e parestesias) e motores no território suprido por aquele nervo. Apresenta maior prevalência em pacientes mais idosos, tendo como principal fator causal a obstrução vascular com conseqüente isquemia das fibras nervosas. Costuma apresentar-se com curso autolimitado e boa evolução clínica, com recuperação em seis a oito semanas. Afetam mais frequentemente nervos cranianos como o oculomotor, troclear e facial e nervos periféricos como os ulnares e fibulares²³.

Mononeuropatias compressivas crônicas

Apresentam início insidioso com sintomas sensitivos e em suas formas mais graves com acometimento motor, em locais específicos de compressão como o nervo mediano no punho (síndrome do Túnel do Carpo - STC), ulnar no cotovelo, fi-

bular comum na cabeça da fíbula e nervos plantares lateral e medial na síndrome do túnel do tarso. Apresentam prevalência até três vezes maior que na população em geral, tendo como patogênese a participação de micro traumas, associados ao edema perineural, secundário às alterações metabólicas do DM, que culminam na compressão do nervo. Seu curso geralmente é progressivo, podendo apresentar formas graves motoras, que por vezes necessitam de intervenções cirúrgicas²³.

Radiculoplexoneuropatias (RPNP)

As RPNP são apresentações sensitivo-motoras assimétricas, de início agudo, envolvendo segmentos proximais e distais. Evolui geralmente com sintomas dolorosos intensos e incapacitantes, podendo apresentar sintomas autonômicos em até 50% dos casos²⁴. Pode acometer os segmentos cervico-braquiais, torácicos, abdominais ou lombossacral isoladamente ou até mesmo em concomitância²⁵. Sua fisiopatologia parece estar estreitamente relacionada a mecanismos imunopáticos, tendo sido demonstrado por Said et al.²⁶ e Dyck, Norell e Dyck²⁵ sinais de microvasculite e conseqüente lesão isquêmica em biópsias de nervos periféricos dos MMII. Apesar da gravidade do acometimento das fibras nervosas, o prognóstico geralmente é favorável, mesmo sem intervenção terapêutica. Porém, não está bem elucidado na literatura se o tratamento com imunomoduladores como corticosteróides, imunoglobulina humana por via venosa (IgIV) ou plasmáfese pode ser efetivo²⁴.

FORMAS SIMÉTRICAS OU DIFUSAS

Neurite insulínica

Sua primeira descrição foi feita por Carvati²⁷, quando observou pacientes com sintomas sensitivos distais em MMII após o início da terapia insulínica. Seu mecanismo fisiopatológico é desconhecido, sendo seu curso geralmente benigno.

Neuropatia hipoglicêmica

Condição rara, associada a estados hipoglicêmicos prolongados e de repetição, geralmente secundários a insulinomas (tumor pancreático produtor de insulina). Apresenta-se com o padrão sensitivo-motor, com predomínio de MMSS, com presença de atrofia, podendo ser reversível após o tratamento da condição hipoglicêmica^{28,29}.

Polineuropatia pós-cetoacidose

São amplamente reconhecidas as manifestações do SNC, secundárias ao estado de cetoacidose, complicação aguda da descompensação glicêmica, geralmente

experimentada por pacientes com DM tipo 1. Porém, o acometimento do SNP, além de ser raro, não é completamente compreendido. Os relatos de casos dessas condições mostram padrão de polineuropatia predominantemente motora, com recuperação rápida e espontânea após a reversão desta condição básica²⁴.

Neuropatia sensitiva dolorosa aguda

Também conhecida como neuropatia da caquexia do diabetes, assim denominada por geralmente desenvolver-se após perda ponderal importante, secundária ao descontrole glicêmico do DM. Evolui de maneira monofásica com início agudo dos sintomas nos MMII, predominantemente dolorosos, de forma intensa e incapacitante. Por existir forte correlação entre o descontrole glicêmico e o desenvolvimento desta neuropatia, especula-se haver a participação de alterações metabólicas em sua fisiopatologia, porém esses mecanismos ainda não foram completamente elucidados. Seu tratamento baseia-se no controle glicêmico e alívio desta condição. Apresenta bom prognóstico, evoluindo com melhora da dor e ganho de peso após o restabelecimento do estado euglicêmico⁴⁰.

Neuropatia associada à intolerância à glicose

Permaneceu como entidade clínica questionável por longo período até que Lu et al.³¹ demonstraram em amplo estudo populacional a intolerância à glicose como fator de risco independente para o desenvolvimento de NP. Manifesta-se com sintomas predominantemente sensitivos e autonômicos com maior acometimento de fibras finas. Compartilha os mesmos mecanismos fisiopatológicos da PSD, sugerindo que esta seja a forma precoce desta apresentação clínica com o DM já estabelecido.

Neuropatia autonômica (NA)

Desordem que afeta o sistema nervoso autonômico, envolvendo fibras finas amielínicas (fibras C) do SNP, resultante de alterações metabólicas da hiperglicemia crônica.

Em raras ocasiões, a neuropatia autonômica do DM e do pré-diabetes apresenta-se de forma isolada. Em sua grande maioria, desenvolve-se em concomitância com outras formas da ND, mais frequentemente com a PSD, especulando-se fazer parte de um mesmo espectro do acometimento crônico do DM³².

Geralmente assintomática e subdiagnosticada, estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes com DM tipo 1 e 70% dos pacientes com DM tipo 2 apresentem algum envolvimento autonômico, embora apenas 14% apresentem formas moderadas a graves da doença³².

A NA pode resultar em acometimento dos sistemas cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, da função sudomotora e da motilidade pupilar.

A disfunção autonômica cardiovascular já foi amplamente reconhecida como fator de risco independente para mortalidade secundária à doença cardiovascular^{33,34}, aumentando o risco de complicações e mortalidade pós-cirúrgicas^{35,36}. Seus principais sintomas incluem hipotensão ortostática, arritmias, isquemia miocárdica silenciosa, labilidade pressórica e intolerância ao exercício³³.

As funções sensitivas, motoras e secretórias do sistema gastrointestinal podem ser acometidas na NA diabética, produzindo sintomas como náusea, saciedade precoce, vômitos, alternância entre diarreia e constipação e, em casos mais graves, hipotensão e síncope pós-prandial³⁷.

Dentre as alterações autonômicas da ND, a disfunção erétil pode ser a primeira manifestação da doença, porém compartilha outros mecanismos patogênicos, como aterosclerose da artéria pudenda interna. Apresenta grande impacto psicossocial, levando à importante redução da qualidade de vida³⁸.

A cistopatia diabética compreende complicações urinárias, decorrentes de alterações na musculatura lisa do detrusor e disfunção urotelial, secundárias ao acometimento autonômico do sistema urogenital. Seus principais sintomas incluem disúria, polaciúria, noctúria, urgência urinária e esvaziamento vesical incompleto. Estes fatores, somados à imunossupressão relacionada ao DM, aumentam a prevalência de infecção do trato urinário de repetição, contribuindo para o desenvolvimento da insuficiência renal entre esses pacientes³⁹.

A disfunção sudomotora da NA diabética resulta em alterações tróficas das extremidades, estando associada à artropatia de Charcot, úlceras e amputações de MMII. Geralmente apresenta-se com alterações da coloração e temperatura distal dos MMII, somadas à perda de pêlos, intolerância ao calor, ressecamento da pele, redução da sudorese e mal perfurante plantar⁴⁰.

Não raramente, encontram-se alterações pupilares, como a presença da pupila de Argyll Robertson, que se caracteriza ao exame por tornarem-se menores e apresentarem dissociação entre as reações à luz e à de convergência. Ou seja, reagem nada ou fracamente à luz, porém muito bem à proximidade. Isto ocorre pelo acometimento de fibras parassimpáticas do nervo oculomotor⁴¹.

Polineuropatia simétrica distal (PSD)

Forma clínica mais comum da ND tem prevalência estimada em 50% dos pacientes diabéticos tanto no tipo 1 quanto no tipo 2, sendo que já está presente em 20% dos pacientes no momento em que recebem o diagnóstico de DM.

Permanece subclínica na grande maioria dos casos, tornando-se sintomática em menos da metade dos pacientes com PSD¹⁵.

Desenvolve-se de maneira lentamente progressiva e simétrica, apresentando primariamente sintomas sensitivos e autonômicos com envolvimento eminentemente de fibras finas, evoluindo com acometimento de fibras largas sensitivas e finalmente fibras motoras em seus estágios mais graves. Classicamente, distribui-se distalmente nos MMII com progressão comprimento-dependente, acometendo então os MMSS, região central do abdômen e vértice, padrão este conhecido como "meias, luvas e avental".

Pode associar-se a outros tipos de ND, principalmente as mononeuropatias crônicas compressivas como a STC, porém, em alguns casos, pode associar-se a neuropatias inflamatórias como a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PIDC). Não existe ainda clara relação de causalidade entre as duas condições, no entanto, o acometimento crônico do nervo periférico pelo DM parece ser um fator de risco para seu desenvolvimento³⁰.

Patogênese

A patogênese da PSD está associada a múltiplos fatores relacionados às vias metabólicas, vasculares, inflamatórias e neurodegenerativas.

A hiperglicemia crônica desempenha papel fundamental e principal fator desencadeante das vias patogênicas da PSD⁴².

Via metabólica

A glicose penetra em níveis elevados nos nervos periféricos e gera diferentes reações metabólicas patológicas. Exemplo disso é a via do polyol, que transforma a glicose em sorbitol, por meio da ação da enzima aldose redutase. O acúmulo de sorbitol e frutose intracelular provoca diminuição do transporte ativo de vários metabólitos, entre eles o mio-inositol. Este processo altera os mecanismos regulatórios intracelulares, reduzindo a atividade da bomba Na/K, com o consequente acúmulo de sódio intracelular. Com isso, aumenta-se a osmolaridade intracelular, levando a alterações do potencial de repouso da membrana, o que gera estresse oxidativo. Essas anormalidades diminuem a velocidade de condução nervosa e produzem as primeiras e reversíveis alterações estruturais nos nodos de Ranvier.

Outro mecanismo metabólico patológico decorrente da hiperglicemia crônica advém da formação de produtos finais de glicosilação avançada (PFGA), que são obtidos pela reação não enzimática de grupos de aminoácidos e produtos da redução da glicose. Os PFGA atuam alterando a função intracelular de várias proteínas, modificando componentes extracelulares como laminina e fibronectina, que são essenciais para a regeneração axonal e, finalmente, promovendo a ligação irreversível em receptores de macrófagos e das células endoteliais. Estas alterações resultam em estresse oxidativo, secreção de citocinas e degradação da matriz extracelular, culminando em apoptose celular.

Além disso, níveis elevados de glicose promovem ativação da proteína C quinase em excesso, determinando a produção de óxido nítrico, que leva à lesão isquêmica ao nervo periférico⁴³.

Recentemente, devido à alta taxa de associação de DM e dislipidemia (DLP)⁴⁴ observou-se a participação do excesso de lipídeos como cofator na patogênese da ND⁴⁵. Foi comprovada *in vitro* a lesão direta de ácidos graxos livres na célula de Schwann⁴⁶. Além disso, os efeitos sistêmicos da DLP promovem o aumento de substâncias pró-inflamatórias e do estresse oxidativo.

Associado a todas essas vias metabólicas, soma-se a ativação da via da hexosamina, que, induzida pela hiperglicemia, resulta em mudanças na expressão de alguns genes e no funcionamento de proteínas intracelulares⁴⁷.

O estresse oxidativo leva ao aumento na formação de radicais livres, tanto pela via do polioliol, quanto pelos PFGA e da proteína C quinase. Este mecanismo gera disfunção mitocondrial, que quando afetada criticamente, ativa a cascata de apoptose celular⁴³.

Via vascular

A disfunção microvascular generalizada do nervo tem sido proposta como mecanismo patogênico, baseado na demonstração de redução do fluxo sanguíneo, aumento da resistência vascular e diminuição da tensão de oxigênio. Numerosas anormalidades microvasculares endoneurais têm sido observadas, incluindo o espessamento e duplicação da membrana basal, edema e proliferação endotelial e muscular lisa intimal, além da presença de trombo plaquetário oclusivo⁴².

Via neurodegenerativa

Outro mecanismo possivelmente envolvido na fisiopatologia da ND é a perda do neurotrofismo celular. No DM, o declínio quantitativo e qualitativo da insulina causa também redução parcial da atividade do fator de crescimento *insulina-like I* e do fator de crescimento neuronal, com consequente diminuição na produção de proteínas essenciais na formação dos neurofilamentos e manutenção do transporte axonal, imprescindíveis para seu crescimento e regeneração. Dessa forma, permite-se que ocorra degeneração axonal e apoptose do corpo neuronal, fazendo com que a neuropatia gradualmente se instale⁴³.

Via inflamatória

Existem evidências substanciais que apontam um mecanismo imunopático no desenvolvimento da ND. Comprovou-se a presença de agentes pró-inflamatórios em pacientes diabéticos que apresentavam neuropatia, promovendo recrutamento de células inflamatórias, produção de citocinas e redução do fluxo sanguíneo⁴⁸. Em última análise, esses mecanismos aumentam a hipóxia e isquemia do nervo periférico, dificultando sua regeneração⁴⁹.

Alterações histopatológicas

Foram observados em microscopia eletrônica, na região subaxolemal, neurofilamentos mal orientados, refletindo a lentificação do transporte axonal. Esses neurofilamentos são mais tarde sequestrados pelas células de Schwann, que somados à diminuição da capacidade de produção de proteínas do citoesqueleto, reduzem o volume axoplasmático, determinando a atrofia axonal de tal forma que culmina em degeneração walleriana. O padrão de acometimento mais comum é, portanto, compatível com degeneração axonal distal retrógrada (*dying-back*), que afeta preferencialmente as fibras mais longas, determinando o padrão clínico comprimento-dependente.

Esses fatores levam à alteração histopatológica mais marcante da ND: a perda de fibras nervosas de maneira multifocal, com degeneração axonal em atividade e dependendo de sua cronicidade, algum grau de regeneração, caracterizada pela presença de "sproutings" (brotamentos de fibras nervosas). Além disso, observam-se vasos sanguíneos obliterados, com espessamento basal endotelial e neoangiogênese, revelando a participação do componente isquêmico. É também possível verificar desmielinização segmentar e remielinização, o que reflete o padrão de acometimento neurofisiológico misto (axonal e desmielinizante) desta condição⁵⁰.

Fatores de risco

Vários são os fatores de risco associados ao desenvolvimento e progressão da PSD, dentre eles destacam-se: idade avançada, gênero masculino, negros não hispânicos, maior duração do DM, hemoglobina glicosilada (HbA1c) maior que 7%, insulino-terapia e história de hipertensão arterial sistêmica (HAS), DLP e albuminúria⁵¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomas e sinais sensitivos

A maioria dos pacientes sintomáticos experimentam sintomas sensitivos positivos (resposta excessiva a um estímulo ou espontaneamente), como parestesias e dor, porém, em alguns casos podem apresentar ataxia propriocéptica. São referidas como sensações de dormência, formigamento, desequilíbrio e quedas, choques, picadas e principalmente queimação. Distribuem-se nas extremidades dos MMII, podendo evoluir para os MMSS e caracteristicamente os pacientes relatam piora noturna. Geralmente são sintomas brandos, porém podem ser intensos e incapacitantes. Já os sintomas sensitivos negativos (resposta reduzida a um determinado estímulo) são aqueles referidos como perda da sensibilidade no segmento envolvido.

Ao exame neurológico, verifica-se a presença de hipoestesia/hiperestesia distal nos segmentos, inicialmente nas modalidades termoalgéscas da sensibilidade. Na presença de neuropatia dolorosa importante, pode-se observar a presença de hiperestesia (respostas exageradas aos estímulos táteis), hiperalgisia (sensibilidade exagerada a estímulos dolorosos), hiperpatia (persistência da dor mesmo após a remoção do estímulo doloroso) ou até mesmo alodínea (sensação dolorosa causada por estímulos não dolorosos). Pode evoluir para hipo/anestesia da sensibilidade profunda como a tátil, vibratória e propriocéptica. Além disso, quando há comprometimento sensitivo de fibras grossas, observa-se hipo/arreflexia profunda, primariamente no reflexo aquiliano, podendo-se encontrar arreflexia global nos casos gravemente acometidos³⁰.

Sintomas e sinais autonômicos

Já descritos.

Sintomas e sinais motores

Raramente pacientes com esta forma clínica de neuropatia referem sintomas motores. Quando presentes iniciam-se na fase mais avançada da doença com fraqueza discreta distal de MMII, podendo observar-se leve atrofia da musculatura das extremidades de MMII e MMSS.

Na existência de sinais e sintomas motores importantes, devem-se investigar causas superpostas, como a PIDC ou as radiculoplexoneuropatias inflamatórias³⁰.

Diagnóstico diferencial

A PSD secundária ao DM assemelha-se a uma série de condições que causam polineuropatia sensitivo-motora distal com predomínio axonal. Dentre elas, as mais frequentes estão as de etiologia tóxico-metabólicas como as etilicocarenciais, urêmicas, hipotireoidismo etc. Devem-se descartar também causas infecciosas, inflamatórias e paraneoplásicas, assim como neuropatias hereditárias. Não é incomum a associação de DM com outras etiologias de neuropatia periféricas, muitas vezes atrasando seu diagnóstico e seu possível tratamento específico.

Outras condições clínicas como a claudicação intermitente, a osteoartrite e o neuroma de Morton compartilham sintomas dolorosos que podem simular a PSD.

Por este motivo, se faz necessária à aquisição detalhada da história clínica, seguida por exame físico geral e neurológico cuidadosos, além de investigação complementar com testes neurofisiológicos e laboratoriais⁵².

Testes diagnósticos

Várias escalas clínicas e exames complementares já foram propostos ao longo de décadas, a fim de detectar precocemente a PSD e acompanhar sua progressão em relação ao grau de acometimento do SNP. Dentre os exames complementares, destacam-se testes neurofisiológicos, autonômicos e morfológicos.

Escalas clínicas

As escalas clínicas baseiam-se em questionários respondidos pelo paciente acerca de seus sintomas e em pontuações referentes aos achados do exame neurológico, preenchidas pelo examinador. Atualmente, as escalas mais utilizadas em estudos populacionais e ensaios clínicos são o Instrumento de Rastreio de Neuropatia de Michigan⁵³ e o Escore de Comprometimento Neuro-pático (ECN), *Neuropathy Disability Scale* (NDS) ou *Neuropathy Impairment Scale* (NIS)^{54,55}.

TESTES NEUROFISIOLÓGICOS

Eletro-neuromiografia (ENMG)

Durante anos, a ENMG permaneceu como padrão ouro para o diagnóstico da PSD. Ainda hoje, é o método de diagnóstico mais utilizado e acessível em nosso meio. Apesar deste exame não ser capaz de identificar o envolvimento precoce de fibras de fino calibre nesta condição, permanece com fundamental importância não só para documentar o envolvimento de fibras largas, mas também avaliar a simetria, a gravidade e a progressão da doença, excluindo outras condições coexistentes como miopatias, doenças da placa motora ou do neurônio motor inferior, além de doenças desmielinizantes primárias como PIDC ou neuropatias hereditárias. Por meio do exame de agulha (eletromiografia - EMG), é possível caracterizar tanto o tempo de sua evolução (agudo versus crônico), como a distribuição das alterações neurofisiológicas.

A rotina do estudo de neurocondução nos pacientes diabéticos com PSD compreende a avaliação motora dos nervos medianos, ulnares, tibiais e fibulares e sensitiva dos nervos medianos, ulnares, radiais e surais. A EMG deve ser realizada quando se faz necessário diagnóstico diferencial com outras etiologias⁵⁶.

Geralmente, apresenta-se como polineuropatia sensitiva pura ou sensitivo-motora, mista com predomínio axonal e distal, acometendo preferencialmente os MMII. A primeira alteração constatada na neurocondução de pacientes com PSD são alterações sensitivas de nervos distais dos MMII como diminuição de amplitude do potencial de ação sensitivo nos nervos plantares, fibulares superficiais e surais. A doença progride com envolvimento sensitivo dos MMSS e redução de 10 a 30% das velocidades de condução (inicialmente nos MMII, progredindo para MMSS), até, em seus estágios mais graves, apresentar diminuição dos potenciais de ação muscular compostos (PAMC) com predomínio de MMII^{57,58}. Frequentemente, encontra-se lentificação focal da velocidade de condução com possível presença de bloqueio de condução (diminuição de mais de 50% amplitude do PAMC de um ponto proximal de estimulação em relação a um ponto distal) em alguns nervos suscetíveis a compressão como o mediano no punho, ulnar no cotovelo e fibular comum na cabeça da fíbula³⁰.

Apesar de o exame ser de extrema utilidade, suas limitações envolvem o desconforto referido pelos pacientes, sua baixa sensibilidade em detectar formas iniciais da doença (fibras finas), além da demanda de profissional e aparelho especializados⁵⁹.

Teste quantitativo de sensibilidade (QST)

Método utilizado para identificar e quantificar alterações sensitivas das modalidades térmica, dolorosa e vibratória em polineuropatias. Pode ser realizado em diferentes locais, aplicando-se estímulos térmicos quentes e frios, aferindo a temperatura no momento em que o paciente refere iniciar a sensação do estímulo e a sensação de dor. Também é possível aferir o grau de vibração experimentada pelo paciente. Mostrou-se ser instrumento útil na prática clínica, por ser um exame rápido, não invasivo e de fácil execução. Porém, este método apresenta baixa taxa de repetibilidade, pois dependem da colaboração, atenção e motivação do paciente, estando os resultados vulneráveis ao estado emocional. Além disso, este exame capta alterações em qualquer ponto do neuroeixo, podendo ocasionar erro na análise⁵⁶.

Potenciais evocados

Os potenciais evocados representam respostas elétricas do sistema nervoso central a um estímulo externo⁶⁰. De interesse para o estudo das polineuropatias de fibras finas, destacam-se o potencial evocado *laser evoked potential stimulation* (LEPS) e o potencial evocado por contato ao calor *contact heat evoked potential stimulation* (CHEPS). Tais métodos permitem examinar a condução periférica e central das fibras A δ e C. No entanto, o LEPS pode causar lesões cutâneas nas áreas estimuladas pelo laser, enquanto o CHEPS, além de ser mais sensível e específico, é capaz de gerar potenciais evocados de maneira reprodutível e não invasiva. Ainda não existem padronizações para ambos os métodos para a prática clínica⁶¹.

Testes autonômicos

Vários são os testes autonômicos utilizados para identificar o acometimento de fibras C. Na prática clínica, os exames mais acessíveis para avaliação cardíaca e sudomotora são respectivamente: o *tilt teste*, a manobra de Valsalva e o cálculo do intervalo R-R ao eletrocardiograma e a resposta cutânea simpática reflexa e o teste quantitativo do reflexo sudomotor (Tabela 2)⁴¹.

Tabela 2. Sinais, sintomas e testes autonômicos. Modificado⁴¹

Categorias	Sinais e sintomas	Testes diagnósticos
Cardiovascular	Hipotensão ortostática Arritmia Isquemia silenciosa Intolerância ao exercício	Varição do intervalo R-R na inspiração/manobra de Valsalva <i>Tilt test</i> Cintilografia miocárdica com meta-iodobenzilguanidina (MIBG)
Gastrointestinal	Náusea Constipação/diarreia Sociedade precoce	Estudo de esvaziamento gástrico Colonoscopia
Geniturinário	Disfunção erétil Ejaculação retrógrada Redução da lubrificação vaginal Bexiga neurogênica	Pletismografia peniana noturna Estudo urodinâmico
Cutâneo/sudomotor	Anidrose Ressecamento cutâneo Intolerância ao calor	Teste quantitativo do reflexo sudomotor Resposta cutânea simpática reflexa

TESTES MORFOLÓGICOS

Biópsia de nervo

A biópsia de nervo periférico foi utilizada durante muitos anos para o estudo morfológico e fisiopatológico do comprometimento das fibras nervosas na ND⁶². Como se trata de exame invasivo, com a possibilidade de gerar complicações e sequelas, atualmente, este método tem sido reservado para situações atípicas de apresentações clínicas, onde há dúvida de sobreposição com outras etiologias, como as neuropatias inflamatórias/infeciosas e a amiloidose. Além disso, este exame requer material altamente especializado e profissional qualificado para a análise das lâminas⁶³. Geralmente, em pesquisa, utiliza-se a biópsia fascicular de nervo sensitivo superficial por ser menos lesiva.

Biópsia de pele

Com um fragmento de aproximadamente 3mm de pele glabra, obtida por meio de biópsia (punch), é possível identificar fibras nervosas epidérmicas de pequeno calibre, sendo um instrumento útil no diagnóstico de neuropatias de fibras finas. Este método é realizado a partir da marcação imuno-histoquímica do produto genético da proteína 9.5 (PGP 9.5 - protein gene product), que está presente em toda extensão da fibra nervosa, permitindo a visualização direta das fibras epidérmicas. Atualmente, a quantificação da densidade de fibras intraepidérmicas, a partir da biópsia de pele é sugerida como método de diagnóstico em neuropatias de fibras finas, tendo sido publicada sua padronização para gênero e idade. Suas limitações incluem ser um procedimento invasivo e que não agrega informações a respeito da etiologia da neuropatia⁶⁴.

Microscopia confocal de córnea

Recentemente, o plexo sub-basal da córnea humana, composto por fibras de fino calibre, foi mapeado por meio da microscopia confocal *in vivo*, possibilitando sua caracterização e o padrão de distribuição das fibras nervosas em indivíduos saudáveis de ambos os gêneros e de diferentes idades⁶⁵.

Malik et al.⁶⁶ demonstraram, pela primeira vez, em uma série de casos de 18 pacientes diabéticos comparados a controles, significativa redução na densidade de fibras do plexo sub-basal por meio da microscopia confocal de córnea (MCC) *in vivo*, destacando este exame como um instrumento diagnóstico morfológico rápido, não invasivo e reprodutível para identificação da PSD. Desde então, este método vem sendo apontado em diversos estudos como sendo capaz de identificar a neuropatia, bem como a progressão da doença e sua possível melhora após tratamento.

Tratamento

Um controle glicêmico rigoroso parece ser fundamental para a estabilização e, mesmo, para a melhora da ND⁶⁷. Desta forma, todo empenho deve ser aplicado para manter o paciente em estado de normoglicemia.

Muitas evidências indicam que o estresse oxidativo está envolvido com a gênese da ND. Assim, fármacos antioxidantes seriam uma excelente alternativa terapêutica. O ácido α -lipoico (thioctacide^{MR}) por via venosa (600mg/dia por 3 semanas) é, atualmente, o único tratamento baseado no mecanismo da doença com eficácia comprovada e passível de utilização na prática clínica⁶⁸. A utilização do mesmo fármaco via oral (600mg/dia, em jejum), a única apresentação atualmente disponível no Brasil, ainda necessita de mais estudos comprobatórios, embora os indícios sugiram sua eficácia⁶⁷. Outras formas de tratamento foram propostas, mas ainda carecem de dados que comprovem ser eficazes⁶⁷.

Dentre os fármacos disponíveis para o tratamento sintomático da dor, existe nível A de evidência dando suporte ao uso dos antidepressivos tricíclicos, aos anticonvulsivantes gabapentina e pregabalina, e ao antidepressivo duloxetine, um inibidor seletivo dual da recaptação de serotonina e norepinefrina. Também existe evidência como segunda linha para o uso de opioides tais como tramadol e oxycodona⁶⁷. A combinação de fármacos de primeira linha deve ser considerada antes do uso dos opioides⁶⁷.

Os antidepressivos tricíclicos têm eficácia comprovada, mas seus efeitos adversos são importantes fatores limitantes, pois podem estar associados a alterações da condução cardíaca (bloqueios A/V, arritmias), xerostomia, sudorese, tontura, sedação, retenção urinária e glaucoma. Acima da dose de 100mg/dia, sua utilização parece estar associada a risco de morte súbita, motivo pelo qual deve ser utilizado com precaução em pacientes com cardiopatia. Recomenda-se iniciar com 10 a 25mg/dia e progredir o aumento de dose de forma gradual, seguindo-se cuidadosamente o paciente. Embora doses de até 150mg/dia sejam indicadas, dificilmente consegue-se ultrapassar 75mg/dia. A escolha do fármaco específico deve levar em consideração as manifestações do paciente e os efeitos adversos dos fármacos⁶⁷.

Dentre os anticonvulsivantes, a gabapentina e a pregabalina, ambas inibidoras da subunidade alfa-2-delta do canal de cálcio, são atualmente as melhores opções para este grupo de pacientes⁶⁷. Dentre os antidepressivos duais, bloqueadores da recaptação da serotonina e da noradrenalina, a duloxetine, em comparação com a venlafaxina, é a que melhor resultado apresenta no controle e custo-benefício da DN das formas dolorosas⁶⁹. A duloxetine pode ser administrada na dose inicial de 30mg/dia, titulando em uma semana para 60mg/dia como manutenção. Alguns pacientes necessitam de 120mg/dia para controle da DN.

Sempre que houver evidência clínica e/ou eletromiográfica de aprisionamento significativo, com comprometimento motor importante, as cirurgias descompressivas estão teoricamente indicadas, porém o risco de não haver melhora, ou mesmo de haver piora, é significativo e deve ser explicado ao paciente.

Talvez uma das mais importantes funções do neurologista no manejo da ND seja a orientação da prevenção e tratamento do pé diabético, que resulta basicamente

mente da insensibilidade e da disfunção autonômica. Exames periódicos, orientação para a autoavaliação e o repouso imediato, quando do início de qualquer lesão, são medidas simples, mas muito importantes.

CONCLUSÃO

Diante do aumento de prevalência do DM e, por conseguinte, de sua complicação microvascular mais frequente, a ND, destaca-se a importância de conhecer suas principais manifestações clínicas, os métodos de investigação disponíveis e o tratamento proposto, a fim de proporcionar um diagnóstico precoce com possibilidade de prevenção de progressão da doença e suas complicações.

REFERÊNCIAS

- Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care*. 1992;15(12):1902-25.
- Greene DA, Sima AF, Pfeifer MA, Albers JW. Diabetic neuropathy. *Annu Rev Med*. 1990;41:303-17.
- Ogle JW. On disease of the brain as a result of diabetes mellitus. *St George's Hosp. Rep*. 1866;1:157.
- Bouchard CH. Sur la perte des reflexes tendineux dans le diabète sucré. *Progr Med (Paris)*. 1884;12:819-27.
- Pavy FW. Introductory address to the discussion of the clinical aspect of glycosuria. *Lancet*. 1885;126(3250):1085-7.
- Buzzard F. Illustrations of some less known forms of peripheral neuritis, especially alcoholic monoplegia and diabetic neuritis. *Br Med J*. 1890;1:1419.
- Leyden E. Beitrag zur klinik des diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschrift*. 1893;43:926.
- Jordon WR, Crabtree HH. Paralysis of bladder in diabetic subjects. *Arch Intern Med*. 1935;55(1):17.
- Fagerberg SE. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand Suppl*. 1959;345:1-97.
- Mulder DW, Lambert EH, Bastron JA, Sprague RG. The neuropathies associated with diabetes mellitus. A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology*. 1961;11(4 Pt 1):275-84.
- Pirart J, Lauvaux JP, Rey W. Blood sugar and diabetic complications. *N Engl J Med*. 1978;298(20):1149.
- Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 1951p.
- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2220-4.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(2):89-94.
- 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(4):817-24.
- Dibonaventura MD, Cappelleri JC, Joshi AV. Association between pain severity and health care resource use, health status, productivity and related costs in painful diabetic peripheral neuropathy patients. *Pain Med*. 2011;12(5):799-807.
- Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790-5.
- Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(Suppl 2):S54-7.
- Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J NeuroPathol Exp Neurol*. 1996;55(12):1181-93.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-34.
- Nascimento OJM. Neuropatia diabética: diagnóstico e tratamento. In: Oliveira JEP, Milech A. (editores) *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento interdisciplinar*. São Paulo: Atheneu; 2004; 183-97p.
- Marques W Jr, Nascimento O. Neuropatias diabéticas. In: Melo-Souza SE. (editores) *Tratamento das doenças Neurológicas*, 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda; 2013. 582-6p.
- Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):947-99.
- Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002;25(4):477-91.
- Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999;53(9):2113-21.
- Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulounguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1994;35(5):559-69.
- Carvati C. Insulin neuritis: a case report. *Va Med Mon*. 1933;59:745-6.
- Janjan JB, Wollman RL, Bernstein L, Rebenstein AH. Hypoglycemic peripheral neuropathy in association with insulinoma: Implication of glucopenia rather than hyperinsulinism. Case report and literature review. *Medicine*. 1982;61(1):33-44.
- de Freitas MR, Chimelli L, Nascimento OJ, Barbosa GM [Hypoglycemic polyneuropathy: report of a case with insulinoma]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1989;47(2):235-40. Portuguese.
- Sinreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2005;11(2):63-79.
- Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li T, Hu R. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes - Shanghai Diabetic Neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One*. 2013;8(4):e61053.
- Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942-7.
- Vinik AI. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-79.
- Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(2):240-5.
- Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CS, Wang-Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*. 1989;70(4):591-7, 1989.
- 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(6):1895-901.
- Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest*. 2006;116(2):299-302.
- Malavage LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med*. 2009;6(5):1232-47.
- Hill SR, Fayyad AM, Jones GR. Diabetes mellitus and female lower urinary tract symptoms: a review. *NeuroUrol Urodyn*. 2008;27(5):362-7.
- Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(3):302-5.
- Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum*. 2012;18(1):60-84.
- Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve*. 2007;36(2):144-66.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.
- Clemens A, Siegel E, Gallwitz B. Global risk management in type 2 diabetes: blood glucose, blood pressure, and lipids—update on the background of the current guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(9):493-503.
- Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009;58(7):1634-40.
- Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, Payne K, De Leon M. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. *Brain Res*. 2011;1370:64-79.
- Farmer KL, Li C, Dobrowsky RT. Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? *Pharmacol Ther*. 2012;64(4):880-900.
- Gruden G, Bruno G, Chaturvedi N, Burt D, Schalkwijk C, Pinach S, et al. Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study: a novel circulating marker for diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2008;57(7):1966-70.
- McDonald DS, Cheng C, Martinez JA, Zochodne DW. Regenerative arrest of inflamed peripheral nerves: role of nitric oxide. *Neuroreport*. 2007;18(16):1635-40.
- Yasuda H, Dyck PJ. Abnormalities of endoneurial microvessels and sural nerve pathology in diabetic neuropathy. *Neurology*. 1987;37(1):20-8.
- Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TL. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(1):1-13.
- Vinik AI. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:747-87.
- Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med*. 2012;29(7):937-44.
- Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ. Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of the diabetic polyneuropathy. *Brain*. 1985;108(Pt4):861-80.
- Young M, 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(2):150-4.
- Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(7):1167-75.
- Redmond JM, McKenna MJ, Feingold M, Ahmad BK. Sensory testing versus nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1992;15(12):1334-9.
- Albers JW, Brown MB, Sima AA, Greene DA. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the Early Diabetic Intervention trial: the effects of age, sex, type of diabetes, disease duration, and anthropometric factors. *Neurology*. 1996;46:85-91 1996;46(1):85-91.
- Wooten K. Clinical features and electrodiagnosis of diabetic peripheral neuropathy in the dysvascular patients. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009;20(4):657-76.
- American EEG Society. Clinical evoked potentials guidelines: recommended standards for normative studies of evoked potentials, statistical analyses of results and criteria for clinically significant abnormality. *J Clin Neurophysiol*. 1994;11(1):45-47.
- Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain*. 2011;152(2):410-8.
- Sima AA. Diabetic neuropathy—the utility of nerve biopsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;50:525-33.
- Thomas PK. Nerve biopsy. *Diabet Med*. 1997;14(5):345-6.
- Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):903-12.
- Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.
- Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CH, Morgan P, Efron N, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia*. 2003;46(5):683-8.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
- Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol*. 2004;3(3):173-89.
- Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva MN, Le TK, Robinson RL, Rosen AM, et al. Effectiveness of duloxetine versus routine treatment for U.S. patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7(6):399-407.