

## NEUROPATIA DIABETIKE - SHKAQET, SIMPTOMAT, DIAGNOSTIKIMI, TRAJTIMI



## Vera Kukaj

Profesor asistent  
Fakulteti i Mjekësisë,  
Universiteti i Prishtinës

Specialist i  
Neuropsikiatrisë  
Qendra Klinike  
Universitare e Kosovës

Neuropatia diabetike (ND) është shkaku më shpeshtë i neuropatisë në mbarë botën dhe prevalenca e saj rritet me kohëzgjatjen e diabetit. Mbi 50% të pacientëve me diabet melit (DM), zhvillojnë ND. Forma më e shpeshtë e ND është polineuropatia sensoro-motorike distale simetrike e cila ka shtrirje simetrike, fillon në pjesët distale të ekstremiteteve, ka simptoma karakteristike të mpirjes të tipit "të çorapëve dhe të dorëzave" dhe karakterizohet me ecuri të ngadalshme. ND mund t'i prekë edhe fijet autonome e që përcillet me çrregullime të drejtpeshimit, pengesa në sistemin tretës, djersitje të shtuar. Neuropatia diabetike mund të shfaqet te diabeti melit i tipit 1 (DMT1) ose te diabeti melit tipi 2 (DMT2). Shfaqja e ND, e përcjellur me dhimbje është një komplikim i shpeshtë i DM kronik e që shoqërohet me paaftësi të konsiderueshme për punë dhe me shpenzime të larta të kujdesit shëndetësor dhe ky komplikim i sëmundjes ka ndikim të rëndësishëm në cilësinë e jetës, duke shkaktuar dhimbje kronike, mpirje, djegie, therje në duar dhe në këmbë, më shumë në gjymtyrët e poshtme. Mundësia e shërimit nga ND është e kufizuar derisa parandalimi mbetet qëllimi kryesor i trajtimit të kësaj sëmundjeje (1). Për të ndikuar në përmirësimin e kualitetit të jetës, fokusi i trajtimit të ND mbetet në trajtimin e dhimbjes neuropatike.

## Epidemiologjia e neuropatisë diabetike

ND është komplikimi më i shpeshtë mikrovaskular e që ka ndikim të madh në kualitetin e jetës së pacientit me diabet (2). Incidenca dhe prevalenca e ND varet nga tipi i diabetit, DMT1 apo DMT2. Studimet klinike kanë treguar se incidenca e ND është më e madhe te DMT2 (6.1 % të rasteve në vit) se sa te DMT1 (2.8% të rasteve në vit), derisa prevalenca e ND është e ngjashme në DMT2 dhe DMT1 (8-51% gjegjësisht 11-50% (6,7,8) e që mund të jetë pasojë e shumë faktorëve sekundarë por si duket më e rëndësishme është moshë se kur shfaqet diabeti.

## Patofiziologjia e neuropatisë diabetike

Patofiziologjia e ND nuk është plotësisht e qartë. Janë propozuar disa teori për të shpjeguar dhimbjen, e cila lidhet me neuropatinë diabetike si: teoria e ndryshimeve në enët e gjaku, të cilat i vaskularizojnë nervat periferike, çrregullimet metabolike dhe autoimune të shoqëruara nga aktivizimi i qelizave gliale, ndryshimet në veprimin e kanaleve të natriumit dhe kalciumit dhe së fundmi, mekanizmat e dhimbjes qendrore, si rritja e vaskularitetit në talamus dhe çrregullimi i rrugëve descendente inhibuese (9). Për më tepër, disa faktorë të rrezikut të ND lidhen me përkeqësimin e tolerancës ndaj glukozës, moshën më të vjetër, kohëzgjatjen e diabetit, pirjen e alkoolit dhe pirjen e duhanit (10). Sidoqoftë, edhe pse ka hulumtime të cilat i sqarojnë mekanizmat patofiziologjikë të shfaqjes së komplikimeve të diabetit, si neuropatia diabetike me dhimbje, ende nuk është kuptuar qartë se pse disa pacientë

kanë dhimbje neuropatike, e të tjerë jo. Për më tepër dhimbja neuropatike mund të shfaqet edhe te njerëzit të cilët nuk kanë shenja të dëmtimit të fijeve nervore si dhe intensiteti i dhimbjes neuropatike nuk korrelohet me shkallën e dëmtimit të fijeve nervore.

## - Hiperaktiviteti i rrugës së polioliolit

Hiperglikemia e cila shkaktohet nga zvogëlimi i sekretimit të insulinës, ose rezistencës ndaj insulinës, është përgjegjëse për rritjen e aktivitetit të rrugës së polioliolit. Aldozë reduktaza është enzimi i parë që e kufizon shpejtësinë e kësaj rruge përmes katalizës duke e formuar sorbitolin nga glukozja. Sorbitoli oksidohet më tej në fruktozë nga sorbitol dehidrogjenaza, e cila shoqërohet me reduktimin e nikotinamidit adenin dinukleotidit (NAD+) në NADH. Gjatë gjendjeve me hiperglikemi, afniteti i aldozë reduktazës për glukozën është më i lartë, duke gjeneruar stres osmotik ndërqelizor për shkak të akumulimit të sorbitolit, pasi sorbitoli nuk kalon membranat qelizore. Në fakt, inhibitorët e aldozë reduktazës janë treguar efektiv në parandalimin e zhvillimit të neuropatisë diabetike në modelet e kafshëve, por ata kanë treguar toksicitet te njerëzit dhe rezultatet kanë qenë zhgënjyese (17-19).

## - Stresi oksidativ

Siç është përmendur tashmë, aktivizimi i rrugës së polioliolit mund të jetë shkaku kryesor i stresit oksidativ e që lidhet me diabetin. Megjithatë, stresi oksidativ mund të fillojë gjithashtu nga auto-oksidimi i glukozës dhe metabolitëve të saj (14,15,16). Lidhur me stresin oksidativ, rezultatet klinike kanë qenë kontradiktore për përdorimin e antioksidantëve në trajtimin e neuropatisë diabetike si acidi alfa lipoik, duke filluar nga përfitimet e vogla (17) deri tek përfitimet e larta.

## - Teoria vaskulare (iskemike - hipoksike)

Sipas kësaj teorie, iskemia endoneuriale shfaqet për shkak të rritjes së rezistencës vaskulare endoneuriale të gjakut hiperglikemik. Hiperglikemia në vetvete mund të shkaktojë hipoksi nervore, veçanërisht në nervat sensitivë, duke ndryshuar stabilitetin e tyre elektrik. Faktorët e ndryshëm metabolikë si glukolizimi i produkteve përfundimtare, shpie në dëmtimin e kapilarëve dhe si pasojë ky dëmtim e inhibon transportin aksonal, aktivitetin e K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> ATP azës dhe si pasojë vije te degjenerimi i aksionit (18).

## - Teoria neurotrofike

Faktorët neurotrofikë janë të rëndësishëm në ruajtjen, zhvillimin dhe regjenerimin e pjesëve të sistemit nervor. Faktori i rritjes nervore (NGF) është më së miri i studiuar. Antioksidantët përdoren për të përmirësuar efektet e faktorit të rritjes nervore.

## - Teoria autoimune

Sipas kësaj teorie neuropatia autoimune mund

Korrespondenca:  
vera.kukaj@uni-pr.edu

të shfaqet nga alterimi imunogjenetik i qelizave endoteliale të kapilarëve. Kjo teori mbështetet në suksesin e raportuar të rastet me neuropati diabetike të cilat janë trajtuar me imunoglobuline i.v (IVIg).

#### - Degëzimi i kanaleve

Mbaresat nervore të dëmtuara mendohet se kontribuojnë në dhimbjen në neuropatinë diabetike (19). Hipoteza më e pranuar është se shtrirja e potencialeve të aksionit mund të prodhohet nga mbaresat nervore të dëmtuara, e sistemi nervor qendror (SNQ) këto potenciale të aksionit mund t'i interpretojë si dhimbje ose distezi. (20) Këto ndryshime në kanalet jonike, shkaktojnë hiperekzitueshmëri dhe janë pasoja të drejtpërdrejta të dëmtimit nervor, të cilat janë shumë të lidhura me dhimbjen neuropatike.

#### - Aktivizimi mikroglia

Qelizat gliale luajnë një rol të rëndësishëm në patogjenezën e shumë sëmundjeve të sistemit nervor, duke përfshirë edhe gjendjet me dhimbje kronike. Glia përbëhet nga makroglia (astrocitet, qelizat radiale dhe oligodendrocitet) dhe nga mikroglia, të cilat janë kryesisht përgjegjëse për ruajtjen e homeostazës, formimin e mielinës dhe ofrojnë mbështetje dhe mbrojtje për neuronet si në sistemin nervor qendror ashtu edhe në atë periferik (21). Aktivizimi i mikroglisë ndodh menjëherë pas dëmtimit të nervit periferik, që zgjat më pak se 3 muaj dhe është përgjegjës për prodhimin e ndërmjetësve inflamatorë si citokinat, kemokinat dhe substancat citotoksike si oksidi nitrik dhe radikale të lira, duke nxitur një mjedis pro-inflamator.

#### - Sensibilizimi qendror

Në gjendje të ndryshme, dhimbja neuropatike, mund të shfaqet si pasojë e ndryshimeve periferike dhe ndryshimeve në SNQ (22). Fijet nervore aferente sensibilizohen te neuropatia diabetike me dhimbje duke shkakuar hiperaktivitet në brinjët e pasmë të palcës kurrizore dhe duke shkakuar neuroplasticitet në neuronet sensitive qendrore. Shfaqja e alodinisë te pacientët me neuropati diabetike me dhimbje, e mbështet idenë se procesi i dhimbjes në SNQ ka ndryshuar.

#### Shenjat dhe simptomat e neuropatisë diabetike

Te ND te DMT1, polineuropatia distale zakonisht shfaqet pas hiperglikemisë kronike e cila zgjat shumë vite, ndërsa te DMT2, ND mund të shfaqet pas disa vitesh të kontrollit të dobët të glikemisë ose me rastin e diagnozës apo edhe para diagnostikimit të DM. Simptomat ND ndryshojnë në varësi të zonave të prekura. Simptomat mund

të jenë: sensitive negative ose pozitive, difuze ose fokale; në fillim këto simptoma manifestohen si mpirje në formë 'të dorëzave dhe të çorapeve' në pjesët distale të ekstremiteteve, motorike-dobësim distal, proksimale ose multifokale, neuropati senso-motorike, autonome - neuropatia që mund të përfshijë sistemin kardiovaskular, gastrointestinal dhe gjeniturin dhe gjëndrat e djersës. Te neuropatia periferike janë të prekura pjesët distale të këmbëve dhe duarve. Në raste të rralla mund të preken krahët. Simptomat përfshijnë: mpirje, djegie (veçanërisht në mbrëmje), dhimbje. Në fillim simptomat mund të përmirësohen nëse sheqeri në gjak është nën kontroll, me përparimin e sëmundjes simptomat bëhen të përhershme. Neuropatia autonome përcillet me simptoma të prekjes së sistemit tretës (fryrje barku, diarre, opstipacion, nauzë, të vjella), sistemin kardial (errësim para sysh, rrahje më të shpejta të zemrës, marramendje, shtypje e ulët e gjakut, nauzë) , sistemin urinar ( probleme me zbrazjen e fshikëzës, inkontinencë urinare, urinim i shpeshtë) dhe organet seksuale (tek meshkujt-çrregullime erektile, tek femrat-tharje vaginale).

#### Format klinike të neuropatisë diabetike

Neuropatia periferike, neuropatia autonome, neuropatia proksimale, neuropatia fokale si dhe dëmtime të tjera nervore nga diabeti.

Format klinike primare të ND ndahen në tre kategori duke marrë parasysh patofiziologjinë dhe anatominë (23): 1) ND sensitive: Neuropatia akute hiperglikemike dhe neuropatia kronike senso-motorike; 2) ND fokale ose multifokale që përfshijnë mononeuropatitë (nervat median, ulnar, radial dhe nervat kranialë), radikulopatitë, pleksopatitë, amiotrofinë diabetike; 3) Neuropatitë autonome që përfshijnë: Neuropatinë autonome kardiovaskulare që manifestohet me ulje të ritmit të zemrës, tahikardi, hipotension postural si dhe vdekje të papritur kardiake (aritmi malinje). Manifestimet klinike të ND autoimune kardiake përfshijnë edhe iskemi të heshtur të miokardit, sinkopë dhe paqëndrueshmëri kardiake gjatë procedurave operative. ND kardiake gjithashtu përcillet me dëmtime të sistemit nervor parasimpatik, kjo krijon dominimin e sistemit simpatik, i cili mund të shkaktojë rritje kronike të tensionit arterial dhe përfundimisht sëmundje të hipertensionit, neuropatia autonome gastrointestinale si gastroparezë diabetike, hipomotilitet ose hiperomotilitet i zorrës së trashë dhe enteropatia diabetike; neuropatia autonome gjenito-urinare që manifestohet me çrregullim erektil dhe me çrregullim të funksionimit të fshikëzës urinare (24).

#### Diagnostikimi

nt Bazohet në ekzaminimin fizik, laboratorik dhe testet elektrofiziologjike.

- Ekzaminimi fizik duhet të përfshijë vlerësimet e mëposhtme: Testimi i neuropatisë periferike - ndjeshmërinë për prekje sipërfaqësore dhe me gjilpëra, sensibilitetin vibruar, reflekset e thella të tendineve, testimin e forcës muskulore dhe vlerësimin e atrofisë së muskujve, matjen e tensionit arterial, ritmin e zemrës, vlerësimin e prezencës së aritmisë sinusale

- Testet laboratorike ku përfshihen glikemia, hemoglobina e glikolizuar, pasqyra e gjakut, elektrolitet dhe paneli i funksionit të mëlçisë, niveli i vitaminës B-12 dhe folatit, testet e funksionit të tiroides, sedimentimi i eritrociteve, proteina C-reaktive, elektroforeza e proteinave të serumit me elektroforezë imunofiksuese, antitruapat antinuklear, faktori reumatoid.

- Testet elektrofiziologjike (Matja e shpejtësive të përçueshmërive nervore dhe elektromiografia).

Të dhëna të rëndësishme mund të merren nga ekzaminimi me Rezonancë magnetike, Tomografi të kompjuterizuar, Ultratingull të fijeve nervore.

#### Opsionet e trajtimit

Trajtimi i ND është sfidues sepse patofiziologjia e saj ende nuk është plotësisht e sqaruar, derisa trajtimi i dhimbjes neuropatike ende nuk ka dhënë rezultate të kënaqshme. Të gjitha modalitetet e trajtimit farmakologjik janë simptomatike (përjashtim bëjnë barnat të cilat ordinohen për kontrollin e glikemisë), nuk janë të drejtuara në mekanizmat patofiziologjike, kanë efekte anësore dhe zhvillojnë tolerancë (25).

Trajtimi farmakologjik duhet të bazohet në efikasitetin, tolerancën e medikamentit, lehtësinë e përdorimit (dozimi, titrimi, interaksionet mes barnave, sa e pranon pacienti medikamentin, çmimi).

Trajtimi jofarmakologjik bazohet në: mjekësinë alternative dhe komplementare, metodat relaksuese, terapinë fizikale dhe terapinë e punës. Edhe pse shpenzohen shumë para, shumë nga këto trajtime nuk janë të kontrolluara e si përfundim edhe nuk japin rezultate të pritura.

#### Opsionet e trajtimit farmakologjik

Janë katër grupe të barnave të studiuara mirë për trajtimin e neuropatisë diabetike (por edhe për të tjerat): medikamentet antikonvulzive, medikamentet antidepressive, opioidet, terapia lokale.

Antikonvulzantët (Gabapentin dhe Pregabalin) janë barna të rendit të parë për trajtimin e dhimbjes te ND. Veprojnë

në alpha 2 delta njësitet në kanalet e kalciumit duke penguar lirimin e neurotransmiterëve. Me reduktimin e lirimit të neurotransmiterëve reduktojnë hiperekscitabilitetin neuronal. Pregabalin është e aprovuar nga FDA dhe EMA për dhimbjen neuropatike diabetike, ndërsa Gabapentin nuk është e aprovuar nga FDA për dhimbjen te neuropatia diabetike, por është e aprovuar nga Mbretëria e Bashkuar.

Antidepresivët inhibitorë selektiv të rimarrjes së noradrenalinës dhe serotoninës (Duloxetine dhe Venlafaxine) bllokojnë rimarrjen e noradrenalinës dhe serotoninës, shtojnë uljen e rrugëve inhibitore noradrenergjike dhe serotonergjike, japin efektin analgjetik i cili është i pavarur nga efekti antidepresiv. Duloxetina është e aprovuar nga FDA dhe EMA për trajtimin e ND, por rekomandohet edhe Venlafaxine.

Antidepresivët triciklikë në trajtimin e ND kanë veprime farmakologjike në modulimin e noradrenalinës dhe serotoninës, përmes mekanizmit të bllokimit të rimarrjes së tyre nga hapësira sinaptike, ndërsa efekti analgjetik është i pavarur nga efekti antidepresiv.

Efikasiteti i tramadolit në trajtimin e dhimbjes te neuropatia diabetike - ka mendime kontroversë për përdorimin e opioideve në trajtimin e dhimbjes neuropatike. Tramadoli e zvogëlon dhimbjen te neuropatia diabetike. Është i aprovuar për trajtimin e dhimbjes së moderuar dhe me intensitet të lartë në SHBA dhe Mbretërinë e Bashkuar (nuk është i aprovuar për trajtimin e neuropatisë diabetike). Tepantadol është i aprovuar në SHBA për trajtim të dhimbjes neuropatike diabetike, nuk është i aprovuar në Mbretërinë e Bashkuar.

Analgjetikët lokal - FDA e ka aprovuar Capsaicinën për trajtim të dhimbjes te neuropatia diabetike. Mendohet se e zvogëlon dhimbjen duke e ndryshuar potencialin membranor dhe sinjalet në fije nervore.

#### Terapitë e reja

Pajisjet neuromoduluese si Pajisja për stimulimin e palcës kurrizore (SCS) është e aprovuar nga FDA për trajtimin e dhimbjes neuropatike në vitin 2021, stimulimi nervor me frekuenca elektromagnetike të modifikuar (FREMS), stimulimi nervor elektrik transkutan (TENS) dhe stimulimi elektrik neuromuskulor (NMES) janë ndër terapitë e reja në hulumtim.

Acidi  $\alpha$ -lipoik (ALA), vitamina B12 dhe acetyl-L-karnitina (ALC) janë barna në hulumtime të vazhdueshme për sigurinë dhe efikasitetin e tyre në trajtimin e neuropatisë diabetike dhe janë të rekomanduara nga Akademia Amerikane e Neurologjisë për trajtimin e dhimbjes neuropatike te ND.

#### Konkluzion

Mbi 50% të njerëzve që vuajnë nga diabeti do të zhvillojnë neuropati diabetike me simptoma përcjellëse dhe me komplikime të rënda, si shputa diabetike, amputimi i këmbës, aritmia kardiake, hipertensioni. Pasojat psikosociale dhe morbiditeti te ND e dhimbshme janë të mëdha.

Diagnoza me kohë e ND kërkohet për të shmangur komplikimet e ND. Kontrolli glikemik, i presionit të gjakut dhe lipideve janë të një rëndësie të madhe në prognozën e ND. Udhëzimet për menaxhimin e ND janë të drejtuara në parandalimin e ND para se të shfaqen simptomat (kontrollin e glikemisë, modifikimin e stilit të jetesës dhe kujdesin për këmbët) ose ndaljen e progresionit të sëmundjes si dhe menaxhimin e dhimbjes te neuropatia diabetike (trajtimi farmakologjik dhe jofarmakologjik).

#### Referencat:

1. Staudt MD, Prabhala T, Sheldon BL, et al. Current Strategies for the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2022;16(2):341-352. doi:10.1177/1932296820951829.
2. Boyle, J.P.; Thompson, T.J.; Gregg, E.W.; Barker, L.E.; Williamson, D.F. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the us adult population: Dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul. Health Metr*. 2010, 8, 29. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].
3. Pop-Busui, R.; Boulton, A.J.; Feldman, E.L.; Bril, V.; Freeman, R.; Malik, R.A.; Sosenko, J.M.; Ziegler, D. Diabetic neuropathy: A position statement by the american diabetes association. *Diabetes Care* 2017, 40, 136-154. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].
4. Pop-Busui, R.; Lu, J.; Brooks, M.M.; Albert, S.; Althouse, A.D.; Escobedo, J.; Green, J.; Palumbo, P.; Perkins, B.A.; Whitehouse, F.; et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the bypass angioplasty revascularisation investigation 2 diabetes (bari 2d) cohort. *Diabetes Care* 2013, 36, 3208-3215. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].
5. Ang, L.; Jaiswal, M.; Martin, C.; Pop-Busui, R. Glucose control and diabetic neuropathy: Lessons from recent large clinical trials. *Curr. Diabetes Rep*. 2014, 14, 528. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
6. Franklin, G.M.; Kahn, L.B.; Baxter, J.; Marshall, J.A.; Hamman, R.F. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The san luis valley diabetes study. *Am. J. Epidemiol.* 1990, 131, 633-643. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
7. Dyck, P.J.; Kratz, K.M.; Karnes, J.L.; Litchy, W.J.; Klein, R.; Pach, J.M.; Wilson, D.M.; O'Brien, P.C.; Melton, L.J., 3rd; Service, F.J. 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-