

Diabetická neuropatie z pohledu diabetologa

MUDr. Martina Lášticová

Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

Ve vyspělých zemích světa je diabetes mellitus hlavní příčinou neuropatie. Diabetická neuropatie není jedna nozologická jednotka, ale několik neuropatických syndromů, zahrnujících fokální/multifokální neuropatie, typické (chronické) a atypické (akutní) formy distální symetrické polyneuropatie. Nejčastější formy jsou symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie a autonomní neuropatie. Péče o nemocné s neuropatií je mezioborová, podílí se na ní jak diabetolog, tak neurolog. Základem prevence a léčby je dosažení normoglykemie. Časné poruchy mohou být reverzibilní; chronická neuropatie je důsledkem dlouhotrvající metabolické poruchy a cévních změn, které vedou k ireverzibilnímu poškození nervové tkáně.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diabetická neuropatie, senzitivně-motorická polyneuropatie, autonomní neuropatie, diagnostika, léčba.

Diabetic neuropathy from the perspective of diabetologist

Diabetes mellitus is the most common cause of neuropathy in developed countries of the world. Diabetic neuropathy is not a single entity, but encompasses several neuropathic syndromes including focal/multifocal neuropathies, typical and atypical (acute) varieties of distal symmetrical polyneuropathies. The most common types are symmetric distal sensorimotor polyneuropathy and autonomic neuropathy. Care of a patient with diabetic neuropathy is interdisciplinary with a diabetologist and a neurologist taking part. Good glycaemic control is a basic principle of prevention and therapy. Early disturbances can be reversible; chronic neuropathy develops as a result of longstanding metabolic derangements and vascular changes which cause irreversible damage.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, sensorimotor polyneuropathy, autonomic neuropathy, diagnosis, therapy.

Med. praxi 2012; 9(12): 477–479

Úvod

Diabetická neuropatie je heterogenní skupina poruch, vznikajících v souvislosti s onemocněním diabetes mellitus, u kterých jsou vyloučeny jiné příčiny neuropatie. Postihují funkci a strukturu neuronů v celém těle, a to jak periferního, tak autonomního nervového systému (1). Diabetická neuropatie má závažné důsledky, je spojená se zvýšenou morbiditou i mortalitou postižených. Výrazně ovlivňuje kvalitu života (u typické neuropatie necitlivost nohou anebo neuropatická bolest, vznik neuropatických komplikací, zejména syndromu diabetické nohy a ev. ztráta končetiny, omezení denních aktivit, ztráta zaměstnání, deprese) (13). Významné jsou ekonomické dopady spojené se ztrátou zaměstnání postiženého, náklady na léčbu komplikací apod.

Epidemiologie

Údaje o výskytu diabetické polyneuropatie se podle různých studií liší (u diabetu 1. typu 13–54%, u diabetu 2. typu 17–45%). Ve velké prospektivní studii UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) byla prevalence neuropatie u diabetiků 2. typu v době stanovení diagnózy mezi 5–10%. Polyneuropatické příznaky se u diabetu 2. typu mohou objevit ještě před klinickou manifestací diabetu. Ve studii DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) u diabetiků 1. typu byla subklinická polyneuropatie zjištěna u 39% diabetiků, kteří neměli subjektivní

obtíže. V této studii byla roční incidence přibližně 2% u diabetiků léčených konvenčním způsobem, zatímco u skupiny intenzivně léčených diabetiků klesla na 0,56% (13).

Výskyt neuropatie souvisí s věkem a délkou trvání diabetu, neuspokojivou kompenzací a současným výskytem ostatních pozdních komplikací. Za další rizikové faktory jsou považovány kouření, abúzus alkoholu, arteriální hypertenze (13).

Klasifikace

Vzhledem k heterogenitě poruchy není klasifikace neuropatie jednotná. Podle topografie rozlišujeme symetrickou a asymetrickou poruchu. Kvantitativní klasifikace dle tíže polyneuropatie podle Dycka rozlišuje 4 stadia, kde stadium 0

znamená nepřítomnost neuropatie, ve stadiu 1 jsou přítomny EMG abnormality bez subjektivních obtíží, ve stadiu 2a jsou kromě pozitivního EMG nálezu zjišťovány i typické neuropatické symptomy a stadium 2b znamená abnormální EMG nález a současnou přítomnost funkční poruchy (porucha dorziflexe v kotníku) s/bez neuropatických symptomů. Stadium 3 je těžká invalidizující polyneuropatie, s těžkým klinickým i EMG nálezem (2). V poslední době se používá dělení dle možné reverzibility (12) (tabulka 1).

Patofyziologie

K ireverzibilnímu poškození nervových vláken dochází v důsledku dlouhodobé hyperglykemie a přidružených metabolických poruch (vystupňovaný metabolismus polyolů, akumu-

Tabulka 1. Klasifikace diabetické neuropatie podle možné reverzibility (podle 9)

Rychle reverzibilní	Hyperglykemická neuropatie
	Inzulinová neuropatie (vyvolaná léčbou)
Reverzibilní	Mononeuropatie
	Proximální motorická neuropatie
	Kraniální neuropatie
	Torakoabdominální neuropatie
Kompresivní neuropatie	
Progresivní	Symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie (převážně silná vlákna)
	Polyneuropatie tenkých vláken
	Autonomní neuropatie
Smišené formy	

lace produktů pokročilé glykace, oxidační stres) a také kardiovaskulárních rizikových faktorů. Podobně, jako u dalších chronických komplikací diabetu, se i na patologické alteraci nervových vláken podílí mikroangiopatie. Za nejdůležitější rizikový faktor je považována celková expozice hyperglykemií. Dosažením těsné kompenzace diabetu dochází ke stabilizaci, v některých případech i zlepšení symptomů neuropatie (9).

Diabetická senzitivně-motorická polyneuropatie

Jedná se o nejčastější formu neuropatie u diabetiků 1. i 2. typu. Postižení začíná na dolních končetinách akčně, je symetrické, progresuje pozvolna a může postihovat převážně silná aferentní vlákna (proprioceptivní, hluboká citlivost, polohocit, taktilní cití) nebo tenká vlákna (nocicepce, teplo). Při postižení silných vláken se projevuje snížením citlivosti ponožkovitého charakteru (rukavicového typu v případě postižení horních končetin). Ztráta citlivosti je velmi závažná, ohrožuje pacienta rozvojem syndromu diabetické nohy (13). V případě postižení tenkých vláken se objevují pocity neklidu v nohou, zejména v noci, brnění, a postupně bolesti, pálivé, palčivé, často hyperalgie, případně allodynie (12).

Pro diagnostiku periferní diabetické neuropatie svědčí přítomnost subjektivních příznaků, objektivní nálezy (snížené nebo vyhaslé šlachookosticové reflexy, především distálně, porucha citlivosti), a zpomalení rychlosti vedení motorickými a senzitivními nervovými vlákny při elektromyografickém vyšetření (9). V ambulanci diabetologa se screeningové vyšetření na průkaz diabetické senzitivně-motorické neuropatie provádí minimálně 1x ročně (7). Poruchy vibrační citlivosti je možné zjistit pomocí graduované ladičky 128 Hz, která se na dolních končetinách přikládá na kostěné struktury na dorzální straně palce, nad vnitřním kotníkem a pod kolenem v místě tuberositas tibiae (13) (obrázek 1). V současnosti je možné k vyšetření vibrační citlivosti použít i biothesiometr (8). Vyšetření povrchové citlivosti se provádí nylonovým monofilamentem, dotykem (taktilní cití) na 4 místech plantární strany nohy o síle 10 g: na palci, 1. a 5. metatarzofalangeálním kloubu a na patě. Při zjištění 1 a více necitlivých bodů je nálezy pozitivní. Hodnocení povrchové citlivosti je doplněno vyšetřením diference tupých a ostrých podnětů (7). Aplikuje se 10 stimulací ostrým a tupým předmětem a za abnormální se považuje 6 a méně správných odpovědí (8).

Vyšetření neurologem je indikováno k objasnění příčiny, klasifikaci a stanovení závažnosti neuropatie, při výrazné změně klinické symptomatologie neuropatie, k posouzení závažnosti neuropatie při jiných projevech postižení nervového systému (cévní mozkové příhody, kořenové léze) (13).

Základním předpokladem léčby (i prevence) diabetické neuropatie je těsná kompenzace diabetu. Nezbytná je dokonalá hygiena a péče o dolní končetiny. Zejména v případě necitlivosti dolních končetin je nutné edukovat pacienta o prevenci poranění nohou a rozvoje trofických vředů volbou vhodné obuvi a včasného ošetření počínajících změn kůže a nehtů (13). Kauzální léčba není známa. Velké naděje byly vkládány do inhibitorů aldozoreduktázy, prozatímni výsledky jsou ale nejednoznačné. Oblíbené je podávání vitaminů skupiny B, které často vedou k ústupu subjektivních potíží. Literární údaje, které by prokazovaly jejich nedostatek u diabetiků, ale chybí. Jediným lékem, jehož účinnost byla prokázána v několika randomizovaných kontrolovaných studiích, je intravenózně podávaná α -lipoová kyselina s antioxidačním účinkem. V experimentální fázi jsou další látky, např. aminoguanidin, N-acetyl-L-karnitin a nervový růstový faktor. V léčbě bolesti jsou efektivní tricyklická antidepresiva (amitriptylin), antikonvulziva (gabapentin, pregabalin) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin). Dobré výsledky byly dosaženy i použitím opiátů (oxycodon, tramadol) (9).

Proximální motorická neuropatie

Tato forma neuropatie postihuje starší pacienty nad 50 let, téměř výhradně diabetiky 2. typu. Jedná se o postižení proximální části dolních končetin se slabostí a atrofiemi proximálních svalů s patelní areflexií, bez výraznější poruchy citlivosti. Může probíhat asymetricky progresivně, nebo symetricky s pomalým rozvojem a průběhem (13).

Mononeuropatie

Mononeuropatie je v užším slova smyslu postižení jednoho nervu; při postižení více nervů používáme označení mononeuropatia multiplex. Může jít o postižení mozkových nervů, nejčastěji okohybných (n. III, méně n. VI) a nervu lícního. Vznikají častěji u starších diabetiků, nezávisle na kompenzaci diabetu. Prognóza bývá příznivá. Parézy končetinových periferních nervů (n. peroneus, femoralis, medianus, ulnaris) mají akutní začátek a obvykle se upraví během několika týdnů.

Obrázek 1. Vyšetření citlivosti pomocí graduované ladičky 128 Hz



Kompresivní neuropatie (úžinové syndromy)

Postižení nervů v oblasti fyziologických úžin jsou u diabetiků častější než u nediabetiků. Nejčastěji jde o postižení n. medianus v karpiálním tunelu, dále n. peroneus za hlavičkou fibuly, případně n. tibialis v tarsálním tunelu. Jejich výskyt zpravidla nemá vztah k trvání diabetu ani stupni metabolické kontroly. Léčba je chirurgická (13).

Diabetická autonomní neuropatie

Autonomní nebo vegetativní neuropatie je poruchou autonomního nervového systému vznikající za přítomnosti metabolické poruchy spojené s diabetem nebo prediabetem po vyloučení jiných příčin. Může postihovat kardiovaskulární, gastrointestinální a urogenitální systém a sudomotorické funkce.

Kardiovaskulární autonomní neuropatie

V případě autonomní neuropatie postihující kardiovaskulární systém (KVS) je porušena autonomní kontrola KVS. Udává se prevalence mezi 2,5–50% (4). Výskyt ovlivňuje věk pacienta a trvání diabetu. Mezi další prediktory patří neuspokojivá kompenzace diabetu, přítomnost diabetické periferní neuropatie, nefropatie a retinopatie, arteriální hypertenze, obezita, kouření, hladiny cholesterolu a triglyceridů. Postižena jsou sympatická i parasympatická vlákna inervující srdce i koronární tepny (4).

Na možnost kardiovaskulární autonomní neuropatie je nutné pomýšlet u pacientů se známami srdeční autonomní dysfunkce, jako je nevysvětlitelná tachykardie, ortostatická hypotenze (sklon k mdlobám až synkopa) a neadekvátní reakce kardiovaskulárního systému na fyzickou zátěž. Časté jsou koronární příhody, které mohou probíhat bez typické symptomatologie (tichá ischemie) (4). V diagnostice se používá dotazník, vyšetření klidové tepové frekvence,

reakce systolického krevního tlaku na ortostázu, případně vyšetření variability srdeční frekvence při hlubokém dýchání (7).

V intervenčních studiích byl prokázán protektivní efekt dobré metabolické kontroly diabetu u diabetu 1. typu a multifaktoriální strategie zaměřená na úpravu životního stylu s farmakologickou korekcí hyperglykemie, hypertenze, dyslipidemie a mikroalbuminurie (9).

Autonomní neuropatie gastrointestinálního traktu

Diabetická autonomní neuropatie může postihnout kteroukoli část zažívacího traktu od jícnu po colon. Jedná se o široké spektrum symptomů, jejichž výskyt je častější u pacientů s horším stupněm kompenzace diabetu. Vyšetřování autonomních funkcí v trávicím traktu je složité a diagnóza autonomní neuropatie by měla být stanovena až po vyloučení jiných příčin. V poslední době se množí důkazy o tom, že jde o heterogenní poruchu zahrnující nevratné patologické změny i reverzibilní funkční abnormality (6). Akutní hyperglykemie zpomaluje vyprazdňování žaludku, zatímco inzulinem indukovaná hypoglykemie ho urychluje.

Asi u 50 % pacientů s dlouhotrvajícím diabetem je zpomalená pasáž jícnem a může se projevit regurgitací, dysfagií a predispozicí ke vzniku erozí a striktur. Gastroparéza postihuje přibližně 40 % pacientů s dlouhotrvajícím diabetem. Rychlost vyprazdňování žaludku je rozhodujícím faktorem ovlivňujícím postprandiální změny glykemie a u pacientů léčených inzulinem musí být dávka nutričních příprusků přizpůsobena dávkou exogenního inzulinu. Porucha vyprazdňování žaludku je u těchto pacientů častou příčinou jinak nevysvětlené hypoglykemie (3). Diabetické průjemy mohou být důsledkem rychlé anebo pomalé pasáže, při které dochází k bakteriálnímu přerůstání. Častá je obstipace (13). Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit celiakii a insuficienci exokrinního pankreatu.

V léčbě se v případě dysfagických potíží a gastroparézy používá metoclopramid, itoprid, případně domperidon. Důležitá jsou režimová opatření: jídlo v menších porcích, častější podávání, omezení tučných jídel. Diabetické průjemy je možné ovlivnit protiprůjmovými preparáty (13).

Erektilní dysfunkce

V závislosti od použité metody je udávána prevalence erektilní dysfunkce mezi 35–90 % mužů – diabetiků. Nejčastější příčinou je neuropatie, mezi další faktory patří glykace elastických vláken, periferní vaskulopatie, endoteliální dysfunkce, psychologické faktory, léky a hormonální změny. Erektilní dysfunkce je prediktorem kardiovaskulárních příhod a u diabetu 2. typu je asociovaná s tichou ischemií myokardu. Je závažnější a více rezistentní k léčbě než u ne-diabetiků (5). Vzhledem k potencionálnímu riziku nežádoucích účinků a lékových interakcí je nutné léčit kardiovaskulární rizikové faktory u pacientů se současným kardiovaskulárním onemocněním.

Dysfunkce močového měchýře

Odhadovaná prevalence dysfunkce močového měchýře je 43–87 % u diabetiků 1. typu a 25 % u pacientů s diabetem 2. typu. Může být způsobena alterací hladkého svalu detruzoru, neuronální dysfunkcí a dysfunkcí urotelu. Trvání diabetu je silně asociovaná s těžkou inkontinencí. Korelace mezi diabetickou cystopatií a periferní neuropatií je podle různých zjištění 75–100 % (9). Mezi nejčastější symptomy patří dysurie, nykturie a inkompletní vyprazdňování močového měchýře. Dále je udávána porucha iniciace močení, rekurentní cystitidy a stresová a urgentní inkontinence. U mužů je nutné diferenciatně diagnosticky vyloučit benigní hyperplazii prostaty, u žen mohou obdobné potíže způsobovat gynekologická onemocnění.

Sudomotorické funkce

Častým důsledkem sudomotorické dysfunkce je suchá kůže nohou, která predisponuje ke vzniku fisur a ulcerací. V horní polovině těla včetně hlavy se sudomotorické poruchy mohou projevovat zvýšeným pocením, které se objevuje po jídle, zvláště po některých aromatických sýrech (gustatory sweating). Může se však objevit i v noci. K diagnostice je možno v současnosti použít jednoduchý test pomocí náplasti Neuropad (7). Náplast se přilepí na plosku nohy. Pokud je pocení na nohou zachovalé, dojde po několika hodinách ke změně barvy náplasti. V případě, že má diabetik snížené až vymizelé

pocení, ke změně barvy nedojde. Test pomáhá identifikovat pacienty s rizikem vzniku syndromu diabetické nohy (8).

Syndrom nerozpoznávané hypoglykemie

Etiologie tohoto syndromu je komplexní a není plně objasněná. Vyvíjí se v důsledku opakovaných iatrogenních hypoglykemií, kdy dochází k posunu glykemického prahu pro odpověď kontraregulačních hormonů a rozvoj hypoglykemických symptomů k nižším hodnotám glykemie. V kombinaci s autonomní neuropatií může vést k závažnějším následkům pro pacienta (11).

Literatura

1. Boulton AJ, Vinik AI, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
2. Dyck PJ. Detection, Characterization and Staging of Polyneuropathy: Assessed in Diabetics. *Muscle Nerve*. 1988; 11: 21–32.
3. Horowitz M, et al. Gastric hypoglycaemia: an important concept in diabetes management. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 405–407.
4. Low PA, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2942–2947.
5. Malavie LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009; 6: 1232–1247.
6. Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycaemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest* 2006; 116: 299–302.
7. Standardy diagnostiky a léčby diabetické neuropatie. [online] <http://www.diab.cz/dokumenty.pdf>.
8. Škrha J, et al. *Diabetologie* 2009: 204–218.
9. Tesfaye S, Boulton AJM, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
10. Tesfaye S. Diabetic neuropathy. In Wass, JAH et al. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. 2002: 1789–1798.
11. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine Responses to Hypoglycemia. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: 12–28.
12. Veves A, Backonja M, Rayaz AM. Painful Diabetic Neuropathy: Epidemiology, Natural History, Early Diagnosis and Treatment Options. *Pain Medicine* 2008; 9: 660–674.
13. Vondrová H. Diabetická neuropatie. In: *Trendy soudobé diabetologie*. Praha, Galen 2007; 101–104.

Článek přijat redakcí: 21. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 12. 9. 2012

MUDr. Martina Láštivová

Klinika gerontologická a metabolická LF UK
a Fakultní nemocnice Hradec Králové
martina.lasticova@fnhk.cz
