

# Neurologické komplikace diabetu mellitu

**Eva Vlčková**

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

Nejvýznamnější mikrovaskulární neurologickou komplikací diabetu mellitu je diabetická neuropatie. Tento termín zahrnuje kromě nejčastější distální senzitivní či senzitivně-motorické polyneuropatie také neuropatii autonomní a řadu fokálních forem (mononeuropatie, plexopatie). Diagnostika je založena na anamnéze a klinickém vyšetření, volba dalších diagnostických metod (elektromyografické vyšetření, testy autonomních nervových funkcí, hodnocení intraepidermální inervace apod.) záleží na typu postižených nervových vláknkách.

Základním opatřením v terapii i prevenci rozvoje a progresu diabetické neuropatie je dlouhodobá optimální metabolická kompenzace diabetu a dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů a pohybová aktivita. U algických forem se dále uplatňují preparáty ovlivňující neuropatickou bolest, tedy antiepileptika ze skupiny modulátorů funkce  $\alpha 2\delta$  podjednotky kalciových kanálů (gabapentin, pregabalin) a antidepresiva ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin, venlafaxin) či tricyklických antidepresiv (amitriptylin). Analgetický efekt má i kyselina thioktová (alfa-lipoová) a řada opioidů.

Diabetes mellitus je také nezávislým cerebrovaskulárním rizikovým faktorem a podílí se tedy na vzniku ischemických cévních mozkových příhod. Signifikantně zvyšuje také riziko rozvoje kognitivních poruch.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus, polyneuropatie, mononeuropatie, neuropatická bolest, cerebrovaskulární onemocnění, cévní mozková příhoda, kognitivní poruchy.

## Neurological complications of diabetes mellitus

The most important microvascular neurological complication of diabetes mellitus is diabetic neuropathy. In addition to the most common distal sensory or sensory-motor polyneuropathy, this term also includes autonomic neuropathy and a number of focal forms (mononeuropathy, plexopathy). Diagnosis is based on history and clinical examination; the choice of other diagnostic methods (nerve conduction studies and needle electromyography, autonomic nerve function tests, assessment of intraepidermal innervation from skin biopsy, etc.) depends on the type of nerve fibers affected.

The basic intervention in the therapy and prevention of the development and progression of diabetic neuropathy is long-term optimal control of diabetes and other cardiovascular risk factors, and physical activity. In painful forms, drugs affecting neuropathic pain are also used, i.e. antiepileptics from the group of modulators of the  $\alpha 2\delta$  subunit of calcium channels (gabapentin, pregabalin) and antidepressants from the group of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine) or tricyclic antidepressants (amitriptyline). Thiocetic acid (alpha-lipoic acid) and a number of opioids also have an analgesic effect.

Diabetes mellitus is also an independent cerebrovascular risk factor and thus contributes to the development of ischaemic stroke. It also significantly increases the risk of developing cognitive impairment.

**Key words:** diabetes mellitus, polyneuropathies, mononeuropathies, neuropathic pain, cerebrovascular disorders, stroke, cognitive dysfunction.

## Úvod

Nejčastější a nejvýznamnější mikrovaskulární neurologickou komplikací diabetu mellitu (DM) je diabetická neuropatie (DN). Vedle toho je DM také závažným nezávislým cerebrovaskulárním rizikovým faktorem a zvyšuje riziko rozvoje kognitivních poruch.

## Diabetická neuropatie

Termín diabetická neuropatie zahrnuje vedle distální symetrické polyneuropatie (DSPN) také neuropatii autonomní (AN) a řadu fokálních či multifokálních forem postižení (aktuální revize klasifikace diabetické neuropatie publikovaná Americkou diabetologickou asociací v r. 2017 (1) je uvedena v tabulce 1). Diabetická neuropatie významně zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientů s DM a má závažný negativní dopad na kvalitu jejich života. Spolu s cévními změnami přispívá k rozvoji diabetické nohy a zvyšuje riziko amputací.

Diabetes mellitus (zejména druhého, ale i prvního typu a dokonce i porucha glukózové tolerance) je ve vyspělých zemích naopak nejčastějším etiologickým faktorem rozvoje periferních neuropatií.

## Epidemiologie

Podle údajů Mezinárodní diabetologické federace nyní trpí diabetem mellitem celosvětově kolem půl miliardy lidí (2) a v následujících letech je očekáván další nárůst (v r. 2045 až k 700 milionům). Během života se periferní neuropatie rozvine až u 50 % diabetiků (tento údaj nicméně poněkud kolísá v závislosti na použitých diagnostických postupech). Riziko rozvoje narůstá s věkem a trváním DM, výškou pacientů, špatnou kompenzací DM a výskytem dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, tedy obezity, arteriální hypertenze, hyperlipidemie, nikotinismu a nadměrné konzumace alkoholu. U pacientů s DM 2. typu mohou být makro- i mikrovaskulární komplikace detekovatelné již při stanovení diagnózy, u pacientů s DM 1. typu se obvykle rozvíjejí po 5 a více letech od začátku onemocnění (2, 3).

Významná část pacientů (zejména s nebolestivými formami onemocnění) si nemusí být rozvoje neuropatie vědoma, což implikuje nutnost aktivního screeningu DN. Aktuální standardy péče vydané Americkou Diabetologickou Asociací (ADA) (4) doporučují vyšetřit přítomnost neuropatie při stanovení diagnózy DM 2. typu nebo 5 let po stanovení diagnózy DM 1. typu a následně vyšetření každoročně opakovat. Každoroční screening neuropatie doporučují i standardy České diabetologické společnosti.

## Klinická manifestace a diagnostika

Diagnostika DN vychází především z anamnézy a klinického neurologického vyšetření (2, 4, 5, 6, 7) (Tab. 2). Subjektivní symptomy i změny objektivního neurologického vyšetření jsou v případě DSPN, tedy symetrických generalizovaných forem DN, dominantně lokalizovány v distálních segmentech končetin (v tzv. ponožkové či podkolenkové a případně rukavicové distribuci). U asymetrických forem jsou pak vyjádřeny v distribuci příslušného nervu/kořene/plexu. Postižení je nejčastěji převážně senzitivní a jeho projevy se liší v závislosti na převažujícím typu postižených nervových vláken (Tab. 2). U části pacientů s neuropatií

**Tab. 1.** Klasifikace diabetické neuropatie

<b>I. Difúzní polyneuropatie</b>
<i>Distální symetrická polyneuropatie (DSPN)</i>
Neuropatie silných vláken
Neuropatie tenkých vláken
Směšená neuropatie postihující silná i tenká nervová vlákna (nejčastější)
<i>Autonomní neuropatie (AN)</i>
Kardiovaskulární autonomní neuropatie
Redukce variability srdeční frekvence
Klidová tachykardie
Ortostatická hypotenze
Náhlá smrt (maligní arytmie)
Gastrointestinální autonomní neuropatie
Diabetická gastroparéza (gastropatie)
Diabetická enteropatie (průjem)
Hypomotilita tlustého střeva (zácpa)
Urogenitální dysfunkce
Diabetická cystopatie (neurogenní močový měchýř)
Erektivní dysfunkce
Sexuální dysfunkce u žen
Sudomotorická dysfunkce
Hypo/anhidróza v distálních oblastech končetin
Patologické pocení při jídle
Asymptomatická hypoglykemie
Abnormita zornicových funkcí
<i>Akutní senzitivní neuropatie</i>
Akutní neuropatie indukovaná léčbou
Diabetická neuropatická kachexie (akutní bolestivá polyneuropatie)
<b>II. Fokální neuropatie (mononeuropatie)</b>
<i>Izolované kranální neuropatie</i> (n. III, IV, VI, VII...)
<i>Izolované léze periferních nervů</i> (n. medianus, ulnaris, femoralis, peroneus...)
<i>Úžinové syndromy</i>
Vícečetné mononeuropatie (mononeuropatie multiplex)
<b>III. Multifokální neuropatie</b>
<i>Diabetická plexopatie</i> (lumbosakrální či brachiální)
<i>Diabetická radikulopatie</i> (zejména hrudní)
<i>Modifikováno podle (1, 3)</i>

silných vláken mohou být vedle senzitivních projevů současně přítomny příznaky motorické (paréza, tedy svalová slabost), a to obvykle v identické distribuci jako senzitivní potíže (tedy u pacientů s DSPN distálně s predilekcí v peroneální distribuci). U neuropatie tenkých vláken se naopak senzitivní symptomy mohou kombinovat se známkami autonomní dysfunkce. Její klinické projevy záleží na dominantně postiženém systému (kardiovaskulární, gastrointestinální apod., viz Tab. 1). V případě AN je porucha vegetativních funkcí jedinou klinickou manifestací.

V případě výskytu tzv. pozitivních senzitivních symptomů (tj. zejména neuropatické bolesti, ev. parestezií) by anamnestické vyšetření pacienta mělo zahrnovat i dotaz na intenzitu těchto potíží, optimálně kvantifikovanou pomocí Vizuální analogové škály (VAS – Visual Analogue Scale) či Numerické škály bolesti (NRS – Numeric Rating Scale). Tento údaj slouží k monitoraci efektu terapie a redukce hodnot NRS/VAS po nasazení léčby antineuralgickými preparáty (Tab. 3, 4) je podmínkou jejich dalšího podávání (Tab. 4).

V návaznosti na klinické a anamnestické vyšetření je pro potvrzení diagnózy DN postižení periferních nervů nutné objektivizovat (Tab. 2) (2, 4, 5, 6, 7). Při postižení silných nervových vláken je optimální metodou elektromyografické vyšetření (EMG). U pacientů s dominujícím či výhradním postižením tenkých nervových vláken však EMG neprokáže odpovídající abnormality a je nutné využít např. morfologické metody umožňující hodnocení hustoty tenkých nervových vláken intraepidermálně ve vzorku kožní biopsie či v oblasti rohovky pomocí korneální

**Tab. 2.** Diferenciální diagnostika polyneuropatie silných a tenkých vláken

	Neuropatie silných vláken	Neuropatie tenkých vláken
<b>Typy postižených vláken</b>	Silná myelinizovaná (A-alfa, A-beta)	Tenká, málo myelinizovaná a nemyelinizovaná (A-delta, C)
<b>Subjektivní symptomy</b>	Necitlivost Brnění Poruchy stability při chůzi Ev. slabost (při lézi motorických vláken)	Neuropatická bolest (pálivá či bodavá nebo charakteru elektrických šoků), alodynies Ev. autonomní poruchy (při postižení autonomních vláken: blíže viz tabulka 1)
<b>Objektivní klinické vyšetření</b>	Poruchy vibračního čítí Poruchy propriocepce Poruchy taktilního čítí (10g filamentum) Hyporeflexie až areflexie Ev. motorický deficit	Poruchy algického a termického čítí Ev. změny autonomních funkcí
<b>Diagnostické metody využitelné k objektivizaci postižení</b>	Elektromyografie, resp. kondukční studie periferních nervů	Kvantitativní testování senzitivity Hustota nervových vláken z kožní biopsie Korneální mikroskopie rohovky Pain-related evokované potenciály Autonomní testy

*U pacientů se smíšenou polyneuropatií postihující oba typy nervových vláken (mixed-fibre neuropathy) se subjektivní i objektivní symptomy obou typů postižení kombinují; modifikováno podle (1)*

konfokální mikroskopie. Další možností je hodnocení funkce termické či algické percepce prostřednictvím metod kvantitativního testování senzitivity a/nebo elektrofyziologické vyšetření tzv. pain-related evokovaných potenciálů. Při podezření na autonomní neuropatii je pak k dispozici spektrum testů autonomních nervových funkcí (hodnocení variability srdeční frekvence, potivosti apod.). Každá z diagnostických metod tedy umožní ozřejmit postižení konkrétního typu nervových vláken a volba použité metody vychází z toho, jaký dominující typ postižených nervových vláken očekáváme z klinického a anamnestického vyšetření pacienta (Tab. 2).

S problematikou DN úzce souvisí také syndrom diabetické nohy definovaný jako postižení tkání nohy distálně od kotníku u pacientů s DM, které je způsobeno diabetem a jeho komplikacemi, tj. diabetickou neuropatií a různým stupněm ischemie (8). Typicky se projevuje jako ulcerace či gangréna, případně jako osteomyelitida kostí nohy nebo neuropatická Charcotova osteoarthropatie s deformitami nohou.

## Prevence a terapie

Důležitým opatřením v prevenci a léčbě pozdních komplikací vč. DN je u pacientů s DM 1. typu včasná diagnostika a především adekvátní léčba diabetu mellitu, zaměřená na dosažení optimálních a dlouhodobě stabilních hladin glykemie (5, 7, 9). U pacientů s DM 2. typu je však dle provedených metaanalýz klinických studií tento efekt překvapivě malý či dokonce sporný (5, 9–11). Klíčovým opatřením v prevenci či zpomalení rychlosti progresu DN, které může vést dokonce i k parciální regresi subjektivních i objektivních projevů DN, je pohybová aktivita. Přínos může mít také redukce hmotnosti a léčba dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů (hyperlipidemie, ev. arteriální hypertenze, omezení kouření a požívání alkoholu) (5, 9, 12, 13).

Vedle lifestyleových opatření bylo se záměrem nalezení kauzální terapie testováno mnoho preparátů zaměřených na ovlivnění patogene-  
tických mechanismů rozvoje diabetické neuropatie. Nejslibnější se v rámci provedených studií jeví kyselina alfa-lipoová (thioktová), která zasahuje do řady patogenetických mechanismů uplatňujících se v rozvoji diabetické periferní neuropatie. Metaanalýzy provedených studií nicméně prokazují, že její podání má spíše symptomatický efekt: zejména parenterální

**Tab. 3.** Přehled doporučovaných léků v indikaci léčby periferní neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie podle publikovaných doporučení

<b>Léky 1. volby</b>	<b>Antiepileptika</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modulátory <math>\alpha 2\delta</math> podjednotky kalc. kanálů (gabapentin, pregabalin)</li> </ul> <b>Antidepresiva:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (duloxetin, ev. venlafaxin)</li> <li>Tricyklická antidepresiva (amitriptylin)</li> </ul>
<b>Léky 2.–3. volby</b>	Opioidy (samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> <li>Slabé (tramadol, případně v kombinaci s paracetamolem)<sup>1</sup></li> <li>Silné (tapentadol, oxykodon, ev. morfin, fentanyl)<sup>1</sup></li> </ul>
<b>Další terapeutické možnosti</b>	Botulotoxin A Další antiepileptika (valproát, topiramát) <sup>3</sup> Kyselina thioktová <sup>2</sup>

*Modifikováno dle (1, 6, 13–15)*

<sup>1</sup>Opioidy lze výjimečně použít i jako léky první volby, a to u akutní neuropatické bolesti, nádorové neuropatické bolesti, silné epizodické neuropatické bolesti (vizuální analogová škála nad 6) nebo během titrace dávkování léků 1. volby.

<sup>2</sup>Pouze dle českého standardu pro léčbu neuropatické bolesti

(intravenózně podávané) formy léku redukuje výskyt bolesti a dalších senzitivních symptomů, ale změny objektivních parametrů (klinických i elektromyografických) jsou nepřesvědčivé (1, 7, 9). Ojedinelé studie prokazují u pacientů s DM 1. typu efekt polynenasycených mastných kyselin dokonce i na objektivní parametry odrážející periferně neurogenní postižení (konkrétně na délku nervových vláken sítnice), tyto výsledky ale bude ještě nutné potvrdit na větších souborech pacientů (14).

Na experimentálních animálních modelech prokázala schopnost ovlivnit rozvoj či progresi diabetické neuropatie řada dalších látek, zasahujících na úrovni různých patogenetických mechanismů DN. Jedná se o růstové faktory nervové či vaskulární endoteliální, inhibitory aldozoreduktázy (např. zenarestat, sorbinil), myoinositol, gangliosidy, antioxidanty, např. taurin, vitaminy skupiny C a E. Tyto preparáty však prozatím neprokázaly signifikantní efekt v klinických studiích u lidských pacientů a/nebo byla během testování zjištěna jejich neakceptovatelná toxicita a v klinické praxi nejsou využívány.

Vedle kauzální terapie se v léčbě DN významně uplatňuje terapie symptomatická, tedy zejména léčba neuropatické bolesti a dalších

**Tab. 4.** Dávkování a omezení preskripce léčiv nejčastěji užívaných v terapii neuropatické bolesti a možnosti jejich kombinací

	Iniciální dávka	Titrace	Maximální dávka	Hodnocení účinnosti <sup>1</sup>	Možné kombinace	Omezení preskripce
<b>Gabapentin</b>	100–300 mg na noc	Zvyšovat každé 1–3 dny o 100–300 mg, postupně užívat 3x denně	3 600 mg (rozdělit na 3 dávky), snížit u renálních onemocnění	Za 6–8 týdnů, nejdříve 2 týdny po dosažení nejvyšší dávky	+ SNRI/TCA U opioidů riziko útlumu!	<sup>2</sup>
<b>Pregabalin</b>	150 mg (rozdělit na 2–3 dávky)	Lze zvyšovat o 150 mg à 3–7 dní dle tolerance	600 mg (rozdělit na 3, ev. 2 dávky)	Za 4–8 týdnů, nejdříve 2 týdny po dosažení max. dávky	+ SNRI/TCA U opioidů riziko útlumu a zácpy!	<sup>2</sup>
<b>Duloxetin<sup>3</sup></b>	30–60 mg (případně rozdělit do 2 dávek)	Po týdnů lze zvýšit o 30–60 mg	120 mg (rozdělit do 2 dávek)	Za 8 týdnů + následně à 3 měsíce	+ pregabalin/gabapentin Spíše NE opioidy	NEU PSYCH ALG DIAB
<b>Venlafaxin</b>	75 mg v 1 dávce	Zvýšit o 75 mg/ týden	225 mg	Za 4–6 týdnů	+ pregabalin/gabapentin Spíše NE opioidy	NEU PSYCH
<b>Amitriptylin</b>	25 mg/noc	Zvyšovat o 25 mg za 3–7 dní (dle tolerance)	150 mg (rozdělit do 2 dávek, více na noc)	Za 6–8 týdnů, nejdříve 2 týdny po dosažení nejvyšší tolerované dávky	+ pregabalin/gabapentin NE opioidy/ tramadol!	—
<b>Tramadol</b>	200 mg (50 mg à 6 hod.)	Zvyšovat o 50–100 mg/den à 3–7 dní	400 mg (100 mg à 6 hod.)	Dny	+ gabapentin/pregabalin (pozor na riziko útlumu) Spíše NE SNRI/TCA	—
<b>Oxykodon</b>	20 mg (rozdělit na 2 dávky)	Zvýšit max. o 25–50 % aktuální dávky/ den	Není strop, najít netlumivou a dostatečně účinnou dávku (2x /den)	Dny	+ gabapentin/pregabalin (pozor na riziko útlumu) Spíše NE TCA/SNRI	—
<b>Tapentadol</b>	50 mg 4–6x/den, retardovaný 50 mg 2x/den	Zvýšit max. o 25–50 % aktuální dávky/ den	600 mg/den, u retardovaných forem 500 mg/den	Dny	+ gabapentin/pregabalin (pozor na riziko útlumu) Spíše NE TCA/SNRI	—

Modifikováno dle (1, 6, 14);

<sup>1</sup>Účinnost je hodnocena jako  $\geq 30\%$  redukce intenzity NB oproti stavu před zahájením terapie. Nedosahuje-li efekt uvedené úrovně, není doporučeno pokračovat v léčbě.<sup>2</sup>V indikaci léčby NB není preskripce u většiny preparátů omezena na konkrétní odbornost (omezena však může být preskripce v jiných indikacích a před nasazením konkrétního preparátu je vhodné toto ověřit na stránkách SUKL, protože se omezení preskripce u různých preparátů se stejnou účinnou látkou může lišit).<sup>3</sup>V českých podmínkách je preskripce duloxetinu vyhrazena pouze pro léčbu diabetické neuropatické bolesti u pacientů, kteří neměli dostatečnou terapeutickou odpověď (nedošlo ke zmírnění bolesti alespoň o 50 % dle VAS) nebo netolerovali léky první volby (amitriptylin, karbamazepin). Duloxetin je však dle provedených studií jednoznačně účinný i v léčbě ostatních typů NB.

Použité zkratky: NEU – neurologie (vč. dětské neurologie), PSYCH – psychiatrie (vč. dětské psychiatrie), ALG – algeziologie, paliativní medicína, DIAB – diabetologie, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (tedy duloxetin/venlafaxin), TCA – tricyklická antidepresiva

senzitivních symptomů (1, 9, 15–17) (Tab. 3, 4) a také opatření využívaná ke zmírnění symptomů AN. Pro terapii neuropatické bolesti vč. bolesti u DN je k dispozici řada doporučení různých odborných společností (13, 15, 17), mezi nimiž však existuje velmi široká shoda zejména na preparátech první volby. K těm patří některé specifické typy antiepileptik a antidepresiv. Ze skupiny antiepileptik jsou mezi léky první volby řazeny pouze modulátory  $\alpha 2\delta$  podjednotky vápníkových iontových kanálů (gabapentin, pregabalin). Oba léky jsou poměrně účinné a mají dobrý bezpečnostní profil, takže je možné je bez obav využít i u starších pacientů. Z antidepresiv lze pak v první volbě využít pro léčbu neuropatické bolesti preparáty inhibující zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin, venlafaxin) nebo tricyklická antidepresiva (amitriptylin). Využití poslední ze jmenovaných skupin je však zejména u starších pacientů limitováno řadou kontraindikací a poměrně častými a významnými nežádoucími účinky (negativní vliv na kognitivní funkce, celkový útlum, ortostatická hypotenze, srdeční arytmie, sucho v ústech, retence moči, zácpa apod.). Doporučené dávkování jednotlivých preparátů a jejich preskripční omezení je sumarizováno v tabulce 4.

Při nedostatečné účinnosti některého z preparátů první volby nebo jeho špatné toleranci je doporučeno nejdříve postupně vyzkoušet několik dalších preparátů první volby. Až následně lze případně přistoupit k podání opioidů, a to iniciálně většinou slabších (tramadol), a až následně ev. silnějších (tapentadol či oxycodon). Tyto preparáty jsou v ovlivnění neuropatické bolesti jednoznačně účinné, jejich využití však limituje řada nežádoucích účinků, horší tolerance zejména v senio-orní populaci a také jejich závislostní potenciál. Zejména v souvislosti s posledním jmenovaným rizikem jsou proto ve všech publikovaných doporučeních opioidní analgetika řazena mezi léky třetí, případně druhé volby (1, 9, 15–17). Mezi léky další volby pak patří některá další antiepileptika (topiramát, valproát), aplikace botulotoxinu A a kyselina alfa-lipoová (viz výše) (Tab. 3).

Vedle medikamentózní terapie mohou dysestezie plosky zmírnit i speciální profylaktické vložky do obuvi. Významnou roli v léčbě DN hraje také fyzioterapie, která může částečně ovlivnit i často se vyskytující pocit nestability při chůzi. Zejména při výskytu paretického postižení končetin je indikována také balneoterapie.

V léčbě autonomní neuropatie jsou také efektivní lifestyleová opatření, zejména prevence dekonidice, a terapie diabetu a dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů (1). Jinak je její management pouze symptomatický a probíhá v rámci mezioborové spolupráce diabetologů a neurologů s dalšími specialisty (urology, sexuology, kardiology, gastroenterology atd.). Příznaky gastrointestinální autonomní neuropatie lze vedle režimových opatření (dieta) ovlivnit také prokinetiky, laxativy či naopak anti-diarrhoiky, spíše výjimečné je užití nemedikamentózních postupů, např. elektrického pacingu či nazogastriční sondy. V terapii erektilní dysfunkce jsou v současnosti lékem první volby inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) nebo transuretrální aplikaci prostaglandinů. Významný benefit mohou přinést i mechanické pomůcky a postupy (vakuové pumpy, penilní protézy) (1). Obtíže související s kardiovaskulární autonomní neuropatií lze ovlivnit zejména nemedikamentózními postupy (dostatek tekutin, postupné vstávání z lehu či sedu, používání kompresivních punčoch, vstávání s překřížením dolních končetin či s využitím břišního lisu apod.). Farmakologicky lze využít malé dávky fludrocortisonu či midodrin (1). Lokální aplikace botulotoxinu A má velmi dobrý účinek na hyperhidrózu, zejména v palmární oblasti.

Terapie syndromu diabetické nohy zahrnuje především odlehčení ulcerací (ortézy, berle, dlahy apod.), léčbu ischemie pomocí revascularizace a medikamentózní terapie, zlepšení metabolického stavu pacienta, léčbu infekce (antibiotika) a lokální terapii (čištění rány pomocí debridementu, léčbu edému, vlhké lokální prostředí, ev. růstové faktory, podtlak a další). Důležitým prvkem péče je také prevence reulcerací prostřednictvím protetické péče (vhodná obuv), edukace zdravotníků i pacientů, jejich dispenzarizace, případně korekční chirurgie (8).

## Další neurologické komplikace DM

Diabetes mellitus je nezávislým rizikovým faktorem ischemických cévních mozkových příhod. Pravděpodobnost jejich výskytu zvyšuje asi 2,5–3,5násobně. Toto riziko dále narůstá při koincidenci s dalšími

kardiovaskulárními rizikovými faktory a podle některých studií může být až 6násobné. Pacienti s DM, kteří prodělají ischemický iktus, mají navíc signifikantně vyšší pravděpodobnost rozvoje závažné neurologické disability a prokazatelně nižší účinnost trombolytické terapie. DM tedy významně zvyšuje riziko invalidizace pacientů s ischemickými ikty (18).

Provedené klinické studie přesvědčivě prokázaly také významný negativní vliv DM na kognitivní funkce (19). Recentní metaanalýza 144 studií prokázala, že pacienti s DM mají 1,25–1,91násobně vyšší riziko rozvoje kognitivních poruch a demence (20). Na negativním vlivu DM na kognitivní funkce se podílí jednak hypoperfúze mozkové tkáně v rámci cerebrovaskulárních změn a dále změny glukózových transportních mechanismů u pacientů DM, které způsobují abnormality vychytávání a metabolismu glukózy. Roli mohou hrát také opakované epizody farmakoterapeuticky navozené hypoglykemie a výskyt oblastí lokálního hypo- a hypermetabolismu v důsledku inzulínové rezistence. Kognitivní změny pak mohou mít negativní vliv na kompenzaci diabetu prostřednictvím změn užívání terapie, která je závislá na spolupráci pacienta a může se potenciálně zhoršit v případě kognitivního deficitu.

## Závěr

Nejzávažnější neurologickou komplikací DM je diabetická neuropatie, zahrnující generalizované i fokální formy. Klíčovým opatřením v prevenci rozvoje DN a její terapii jsou lifestyleová opatření, zejména pohyb a redukce hmotnosti, a také ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů. Zejména u DM 1. typu je jasná závislost na kompenzaci DM. V terapii DN se významně uplatňuje i léčba neuropatické bolesti a autonomních dysfunkcí. DM je také nezávislým rizikovým faktorem ischemických iktů a má negativní vliv na kognitivní funkce.

*Práce byla podpořena z prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1186/2022 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Pracoviště autorky je součástí European Reference Network for Neuromuscular Diseases – Project ID N° 870177.*

## LITERATURA

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(1):136–54. doi:10.2337/dc16-2042
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
3. Yavuz DG. Classification, risk factors, and clinical presentation diabetic neuropathy. In: Tavakoli M (ed). *Diabetic neuropathy* (1<sup>st</sup> ed.). Elsevier: Amsterdam (NL) 2022: 1–9. ISBN 9780128206706. doi: 10.1016/B978-0-12-820669-0.00024-4.
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care* 2023;46(Suppl 1):S203–S215. doi:10.2337/dc23-S012
5. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, et al. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* 2020;63(5):891–897. doi:10.1007/s00125-020-05085-9
6. Tavakoli M, Gogas Yavuz D, et al. Diabetic Neuropathy: Current Status and Future Prospects. *Journal of diabetes research* 2017;2017:5825971. doi:10.1155/2017/5825971
7. Bondar A, Popa AR, Papanas N, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Exp Ther Med* 2021;22(1):690. doi: 10.3892/etm.2021.10122.
8. Jirkovská A (ed.), et al. *Syndrom diabetické nohy - prevence, diagnostika a terapie*. Geum: Praha 2022. ISBN 978-80-87969-61-8
9. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5(1):1–21. doi:10.1038/s41572-019-0092-1
10. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
11. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
12. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29(6):1294–9.
13. Kluding PM, Bareiss SK, Hastings M, et al. Physical Training and Activity in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: Paradigm Shift. *Phys Ther* 2017;97(1):31–43. doi: 10.2522/ptj.20160124.
14. Lewis EJH, Perkins BA, Lovblom LE, et al. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial. *Neurology* 2017;88(24):2294–2301. doi:10.1212/WNL.0000000000004033
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
16. Vlčková E. Současné možnosti léčby neuropatické bolesti. *ProfiMedicina* 2022;15:4–8.
17. Bednářik J, Ambler Z, Opavský J, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.

18. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, et al. Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(4):2397. doi: 10.3390/ijms23042397
19. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, et al. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes* 2023;14(2):92-109. doi: 10.4239/wjd.v14.i2. 92.
20. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* 2019;55:100944. doi:10.1016/j.arr.2019.100944