

Diabetická neuropatie

Jindřich Olšovský

Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Předneseno na mezioborovém sympoziu s postgraduálním zaměřením „Diabetik – společný pacient diabetologa a ortopeda“ 10. října 2014 v Hradci Králové.

Souhrn

Článek je věnován jedné z mikrovaskulárních komplikací diabetu – diabetické polyneuropatii. Zabývá se jí komplexně od příčin, přes výskyt, její klasifikaci, možnosti diagnostiky, rizika, která pro své nositele představuje, až po možnosti terapie.

Klíčová slova: autonomní neuropatie – diabetes mellitus – diabetická neuropatie – motorická neuropatie – senzitivní neuropatie – syndrom diabetické nohy

Diabetic neuropathy

Summary

The paper deals with one of microvascular complications of diabetes - diabetic polyneuropathy. It is discussed comprehensively from its causes, incidence, its classification and diagnostic possibilities to the risks it entails for patients and therapeutic possibilities.

Key words: autonomic neuropathy – diabetes mellitus – diabetic neuropathy – motor neuropathy – sensitive neuropathy – diabetic foot syndrome

Úvod

Diabetická neuropatie je nejčastější mikrovaskulární chronickou komplikací provázející diabetes mellitus (DM). Ovlivňuje morbiditu a mortalitu svým nositelům, takže je dnes její klinický i socioekonomický význam doceňován.

Jedná se o nezánettivé subklinické, nebo klinicky manifestní postižení periferních nervů v rámci DM, u kterých nebyla nalezena žádná jiná příčina periferní neuropatie. Projevy mohou být v somatické, anebo v autonomní části periferního nervového systému. Periferní nerv se skládá z různě silných vláken, která plní různé funkce. Motorická vlákna jsou nejsilnější a plní pohybovou funkci. Senzitivní vlákna – sem patří slabší vlákna reagující na dotyk, ještě tenčí pro bolestivé a termické citění a potom silná vlákna pro hlubokou citlivost, ta slouží pro polohocit, pohybovit a také ke vnímání vibrací. Právě tato vlákna bývají postižena v iničiálních stadiích diabetické neuropatie. Vegetativní (autonomní) vlákna inervují jednotlivé vnitřní orgány, ale také cévy včetně vasa nervorum, tedy cév zásobujících jednotlivé periferní nervy.

Postižení různých druhů vláken (motorických, senzitivních, vegetativních), distribuce tohoto postižení a jejich kombinace potom rozhodují o klinickém obrazu. In-

iciální bývá většinou postižení senzitivních vláken. Typické je postižení difuzní. Proto se používá termín polyneuropatie.

Rozdělení polyneuropatie

Základní rozdělení je na subklinickou a manifestní neuropatii. Subklinickou neuropatii můžeme odhalit na základě abnormit senzitivních testů (porucha taktilního a vibračního cití), na základě abnormit autonomních funkčních testů (chybění variability tepové frekvence, posturální hypotenze, poruchy reakce zornic), případně abnormit elektro-diagnostických testů. Přitom význam vyhledávání subklinické neuropatie může být prognostický, posudkový, ale také klinický – pro posouzení rizika operace, gravidity. Snad nejvýznamnější je ale z hlediska posouzení rizika syndromu diabetické nohy [1,2].

Klasifikace neuropatie

Klasifikací diabetické neuropatie existuje celá řada. Uvádím zde jednak klasifikaci podle P. K. Thomase (z roku 1997) – tab. 1, která je velmi jednoduchá pro klinickou praxi, a dále klasifikaci podle Amblera (z roku 1998) – tab. 2 a ještě dělení na stupně z pohledu rizika syndromu diabetické nohy dle Boultona et al (z roku 1998) – tab. 3 [3].

Tab. 1. Klasifikace podle P. K. Thomase (1997).
V ČR se používá nejčastěji, protože nejlépe vyhovuje klinické praxi

skupiny diabetické neuropatie
hyperglykemická neuropatie
symetrická neuropatie
fokální a multifokální neuropatie
smíšené formy

Tab. 2. Klasifikace a formy diabetické neuropatie podle Amblera (1998)

symetrické polyneuropatie	
senzorickomotorická (dříve nazývaná senzitivně-motorická)	
autonomní neuropatie	
proximální a distální motorická	
akutní bolestivá – diabetická neuropatická kachexie	
rychle reverzibilní projevy	
	hyperglykemický typ
	neuropatie indukovaná léčbou
fokální a multifokální neuropatie	
kraniální neuropatie	
torakoabdominální neuropatie	
neuropatie končetinových nervů	
	proximální diabetická amyotrofie
smíšené formy	

Tab. 3. Stupně diabetické neuropatie dle Boultona et al (1998)

I. stupeň	bez známek diabetické neuropatie	
II. stupeň	klinická neuropatie	chronická bolestivá forma akutní bolestivá forma nebo bolestivá forma
III. stupeň	komplikace neuropatie	ulcerace neuroosteoartropatie, amputace

Za symetrickou formu považujeme symetrickou distální senzitivně-motorickou polyneuropatii a potom autonomní neuropatii.

Symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie

Symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie [4,5] je vůbec nejčastější formou diabetické neuro-

Tab. 4. Přehled projevů autonomní neuropatie klasifikace autonomní neuropatie

projevy a klasifikace
abnormní pupilární funkce
sudomotorická dysfunkce
urogenitální AN (urogenitální autonomní neuropatie se projevuje poruchou vyprazdňování močového měchýře se vznikem močového rezidua, které zvyšuje riziko močových infekcí. Dalším projevem může být inkontinence, dále erektilní dysfunkce a retrográdní ejakulace)
gastrointestinální AN (gastrointestinální autonomní neuropatie se projevuje v jícnu funkčními poruchami, jako je dysfagie či odynofagie, v žaludku poruchou evakuace, jejíž nejvýstupňovanější formou je gastroparéza. Mezi další projevy v GIT patří atonie žlučníku a ve střevě diabetický průjem, při převaze postižení tenkého střeva, a naopak obstrukce při převaze postižení tlustého střeva)
kardiovaskulární AN (ortostatická hypotenze, klidová tachykardie a ztráta variability tepové frekvence, chybí schopnost reakce na zátěž)
asymptomatická hypoglykemie (u autonomní neuropatie je porušena nejen schopnost rozpoznávání hypoglykemie, ale i reakce organismu na hypoglykémii, která je vegetativními zprostředkovaná nervy)

Tab. 5. Autonomní neuropatie jako riziko pro rozvoj syndromu diabetické nohy

následky autonomní neuropatie	
suchá kůže	chybění pocení – vznik ragád
vznik arteriovenózních spojek	otoky
mediokalcinóza arterií	
neuroosteoartropatie	deformity nohou

patie (až 80 %). Postižení se projevuje na obou dolních končetinách, bývá zpravidla symetrické, i když menší asymetrie možná je. První projevy jsou senzitivní poruchy. Neurologický deficit se projevuje většinou nejdříve na dolních končetinách (ponožková distribuce). Vzácnější je postižení i na horních končetinách (rukavičková distribuce). Později se neuropatie rozšiřují i na trup. Motorické postižení, pokud je přítomno, se projevuje v peroneální skupině, při něm vážně chůze po patách a je oslabena dorzální flexe nohy. Motorický deficit bývá mírný a vyskytuje se při těžším postižení. Komplikacemi jsou neuropatický vřed a Charcotova osteoartropatie [6,7], ta je důsledkem těžší diabetické neuropatie, a to jak autonomní, tak periferní a také mikrotraumatizace v terénu lokální osteoporózy kostí nohy způsobené zejména autonomní neuropatií. Symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie se projevuje typicky hyporeflexií až areflexií – tedy snížením až vymizením šlachově-okosticových reflexů, poruchou vibračního citu a nočními paresteziemi. Jsou-li postižena tenká vlákna, objevují se hyperalgie a neuropatická bolest, postupně se objevuje i porucha termického citu a snížené vnímání lehkých dotyků a bolestivých podnětů. Obrazem postižení silnějších vláken

jsou parestesie, porucha vibračního citu, porucha polohocitu, porucha vnímání lehkých dotyků, svalové oslabení až atrofie. V tomto případě chybí bolest a porucha se může projevit až výskytem komplikací. Pokud dominuje postižení hluboké citlivosti, projevuje se to klinicky ataxií při minimální svalové atrofii. Při postižení silnějších vláken doprovázeném bolestí, hovoříme o akutní bolestivé neuropatii, nebo také o diabetické neuropatické kachexii (typický je váhový úbytek).

Autonomní neuropatie

Další symetrickou formou neuropatie je autonomní neuropatie (AN). Může zhoršovat kvalitu života svým nositelům, ale rozhoduje i o jejich prognóze [8]. Zhoršuje metabolický stav i možnost terapie jiných komplikací a znemožňuje podávání řady léků. Za nejdůležitější rizikové faktory jsou považovány špatná metabolická kompenzace, věk, délka trvání diabetu, ženské pohlaví a vysoký BMI. Přehled projevů autonomní neuropatie v jednotlivých systémech ukazuje tab. 4. Autonomní neuropatie představuje rovněž riziko pro rozvoj syndromu diabetické nohy (tab. 5).

Fokální neuropatie

Mezi fokální neuropatie patří kraniální neuropatie, periferní mononeuropatie, proximální diabetická amyotrofie a torakoabdominální neuropatie.

Kraniální neuropatie

Nejčastější je okohybná porucha, diabetická oftalmoplegie s postižením n. III a n. VI, vzácně n. IV. Manifestuje se diplopií, ptózou a strabizmem. Většinou je reverzibilní, ale trvá i několik měsíců. Kraniální neuropatie může postihnout také n. VII.

Periferní mononeuropatie

Vznikají u úžinových syndromů či kompresí v důsledku větší vulnerability nervu. V klinické praxi se setkáváme se syndromem karpálního tunelu při postižení n. medianus, syndromem kubitálního tunelu při postižení n. ulnaris. Při kompresi n. cutaneus femoris lateralis pod ligamentum inguinale vzniká meralgia paresthetica. Postiženy mohou být i jiné nervy, např. n. radialis, n. peroneus či n. tibialis (syndrom tarzálního tunelu).

Proximální diabetická amyotrofie (femorální neuropatie)

Postihuje hlavně starší diabetiky. Klinicky se projevuje bolestí a rychle se rozvíjející atrofií a svalovou slabostí, postihující hlavně svalstvo lumbálního pletence. Postižení má akutní nebo subakutní formu.

Torakoabdominální neuropatie

Mají v popředí hlavně pozitivní senzitivní příznaky. Bolest s náhlým začátkem lokalizovaná na hrudníku, v boku, v žeberní krajině, případně v horní části břicha. Bolest může být tupá i ostrá, není závislost na pohybu, zakašlání, jídle a poloze. Častá je lokalizovaná porucha

citlivosti v oblasti hrudních nebo břišních segmentů, může být slabost břišních svalů, hlavně m. rectus abdominis. Nutné je vyloučit jiné patologické procesy v oblasti míchy a páteře, myslet na boreliózu. Prognóza je většinou příznivá, ale úprava pozvolná.

Smíšené formy

O smíšené formě hovoříme, pokud u pacienta nalézáme v kombinaci jak projevy symetrické, tak i fokální formy neuropatie.

Výskyt diabetické polyneuropatie

Diabetická neuropatie se vyskytuje u více než 30 % diabetiků, a to jak u diabetiků 1., tak i 2. typu. Asi v 7 % je přítomna již v době stanovení diagnózy diabetu.

Četnost neuropatie narůstá s dobou trvání diabetu a se špatnou metabolickou kompenzací (vyjádřenou jak hyperglykemií, tak zvýšeným HbA_{1c}) – tyto faktory jsou považovány za rizikové, ale protože se v patogenetice uplatňují i další faktory (vaskulární, autoimunitní a neurohormonální), nemusí to být pravidlem. Neprokázala se souvislost se sérovými hladinami lipidů, kouřením a hypertenzí.

Diagnóza diabetické polyneuropatie

Diagnostika je založena na 3 základních komponentách, které tvoří anamnéza, objektivní nález a elektrodiagnostika [9]. Důležité je aktivní vyhledávání postižení, zejména u nemocných s vysokým rizikem vzniku ulcerace. Za rizikové považujeme špatně kompenzované diabetiky, kuřáky, alkoholiky, recentní diabetiky 2. typu, pacienty žijící osamocně, se špatnými, respektive nedostatečnými hygienickými návyky a samozřejmě s deformitami nohou, hyperkeratózami, s anamnézou předchozího defektu na noze, s poruchami cévního zásobení nohou a se špatnou obuví. Ve vyhledávání neuropatie na základě anamnestických dat mohou napomoci jednoduché dotazníky, které existují pro senzomotorickou neuropatii i autonomní neuropatii [10].

Pečlivá anamnéza upozorní jak na příznaky negativní – výpadové (analgezie, hypalgezie, hypestezie), tak i pozitivní – iritační (dysestezie, parestesie, hyperalgezie, hyperestezie, alodynzie). K senzitivním příznakům patří i nejistá chůze způsobená ataxií. K motorickým projevům patří svalová slabost, zvýšená únava končetin, omezení pohyblivosti a svalové atrofie. Mezi pozitivní motorické příznaky patří fascikulace a spazmy.

Objektivní nález se opírá o vyšetření – prohlídku celého těla se stranovým porovnáním, vyšetření končetin s pozorováním kožních změn, suchosti pokožky, barvy, trofiky, poranění, ragád, přítomnosti otoků, otlaků, svalových atrofií, klenby nohy, vyšetření periferních pulzací apod. Toto základní vyšetření doplňujeme o vyšetření reflexologické, vyšetření vibračního citu ladičkou, dotkového citu monofilamentem, vyšetření ostré-tupé diskriminace hrotem, citu tepla a chladu apod. Vibrační cit lze také přesněji vyšetřit na základě stanovení prahu vibrační citlivosti pomocí bioteziometru.

Elektrodiagnostika či elektrofyzilogické vyšetření je v diagnostice polyneuropatií snad nejvýznamnějším pomocným vyšetřením. Má několik výhod. Je neinvazivní, nemocného zvláště nezatěžuje. Další výhodou představuje možnost vyšetření opakovat a porovnávat, což umožňuje sledování dynamiky postižení i efektivnosti terapie. Další předností je, že pomáhá vyhledat iniciální postižení, tedy taková, u nichž je ještě klinické vyšetření negativní.

Základní vyšetření – **neurografie** – při níž se vyšetřuje rychlost vedení motorickými a senzitivními vlákny na horních končetinách n. medianus a n. ulnaris a na dolních končetinách n. peroneus, n. tibialis a n. suralis. K doplnění přichází do úvahy jehlová EMG, při níž se vyšetřuje m. tibialis anterior a drobné svaly nohy. Vyšetření nás informuje o funkci a případném poškození svalu v důsledku postižení nervu, kterým je vyšetřovaný sval inervován. Z uvedených vyšetření si můžeme učinit obraz o stupni a tíži postižení periferních nervů. Čím je naměřená rychlost vedení nervem nižší než dolní hranice normálního rozmezí, tím je postižení závažnější. U nejtěžších postižení nezískáme stimulací žádnou odezvu. EMG vyšetření má své opodstatnění nejen u symetrické distální polyneuropatie, ale i v diagnostice proximální neuropatie, syndromu karpálního tunelu či při paréze n. VII.

Autonomní neuropatii diagnostikujeme na základě anamnestických dat s nutností vyloučení organického postižení v jednotlivých systémech, tedy jako diagnózu per exclusionem. K dispozici je potom celá řada speciálních testů.

Prevence a terapie diabetické polyneuropatie

Pro prevenci i terapii je nejvýznamnější výborná, či alespoň uspokojivá metabolická kompenzace [11]. Pro terapii je důležité, že průběh neuropatie mívá progredující charakter, zejména při delší době trvání diabetu, a pokud navíc není odstraněn vliv hyperglykemie. V takovém případě je léčba dlouhodobým až trvalým problémem a spočívá v ovlivnění bolesti a ostatních iritacních příznaků a ve fyzioterapii. Do symptomatické léčby patří analgetika, antidepresiva a antikonvulziva. Dlouhodobá úprava stavu bývá v klinické praxi pozorována jen u recentních diabetiků. V těchto případech je pravděpodobnou příčinou neuropatických obtíží akutní toxický vliv hyperglykemie, proto samotné zahájení léčby diabetu s normalizací glykemií vede i k vymizení neuropatických příznaků.

Dočasná zlepšení jsou pozorována také u lehčího a středně těžkého postižení, u nichž je příčinou špatná metabolická kompenzace, kterou se podaří upravit, např. zavedením inzulínové terapie, nebo intenzifikací inzulínové léčby, případně i využitím inzulínové pumpy.

Kauzální léčba zasahující na úrovni patogenetických mechanismů vzniku neuropatie je s výjimkou úpravy glykemie, tedy terapie diabetu, nadále ve stadiu experimentálním zcela bez praktického výstupu.

K testovaným kauzálním přístupům patřily a jsou zkoušeny inhibitory aldózoreduktázy, gangliozydy, γ -linolenová kyselina, myoinozitol a aminogvanidin, nervový růstový faktor, inhibitor proteinkinázy C a N-acetyl-L-karnitin [12].

Jako biologický antioxidant s neuroprotektivním účinkem se používá v léčbě kyselina α -lipoová (Thioctacid, Thiogamma).

Z analgetik se používají běžná analgetika (Acylpyrin, Paralen, Ataralgin), nesteroidní antirevmatika (Ibuprofen, Diclofenac), ale také opiáty a opiatům podobná analgetika (Tramadol, Oxycodon). Z antidepresiv jsou používána tricyklická antidepresiva – amitriptylin (Amitriptylin) 25–150 mg. Tato léčba má řadu nežádoucích účinků. V současnosti jsou častěji využívána antidepresiva typu SSRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), např. citalopram (Citalec), fluoxetin (Deprex, Prozac) a také typu SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), např. duloxetin (Cymbalta) 60–120 mg 1krát denně. Dlouhodobé podávání antidepresiv má neurotrofický efekt. Z novějších antikonvulziv je používán gabapentin (Neurontin) až 1,8 g/den ve 3 dávkách a pregabalin (Lyrica) 150–600 mg/den ve 2–3 dávkách. Modernější léčbu ze skupiny antikonvulziv využíváme jednak pro lepší účinnost, ale i pro jejich lepší toleranci, protože se jedná o léčbu dlouhodobou. U úporných bolestí se kombinuje vše uvedené (např. gabapentin s morfinem) [13].

Většinou takové pacienty odesíláme do ambulancí bolesti. Do komplexní péče ještě spadá fyzioterapie a rehabilitace.

Závěry

Diabetická neuropatie je jednou z mikrovaskulárních komplikací, která se vyskytuje u diabetiků 1. i 2. typu velmi často. Diabetická neuropatie zhoršuje kvalitu života nemocných diabetiků, ale může je ohrožovat i rizikem náhlé smrti a může také komplikovat snahu o dosažení výborné, případně uspokojivé metabolické kompenzace. Diabetická neuropatie je velmi riziková z hlediska syndromu diabetické nohy, proto aktivní vyhledávání i subklinické DN je prostředkem z hlediska prevence syndromu diabetické nohy. Problematika vyžaduje mezioborovou spolupráci.

Literatura

1. Jirkovská A, Wosková V, Bartoš V et al. Význam neinvazivní diagnostiky angiopatie a neuropatie při screeningovém vyšetření syndromu diabetické nohy. Vnitř Lék 1998; 44(5): 269–273.
2. Jirkovská A (ed). Mezinárodní pracovní skupina pro syndrom diabetické nohy. Syndrom diabetické nohy. Mezinárodní konsenzus. Amsterdam 1999. České vydání: Galén: Praha: 2000. ISBN 80-7262-051-7.
3. Boulton AMJ, Vinik AL, Arezzo et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28(4): 956–962.
4. Ward JD. Diabetic Neuropathy. In: Alberti GM, De Fronzo RA (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley: West Sussex England 1992: 1385–1414. ISBN 978-0471914976.
5. Olšovský J. Diabetická neuropatie. In: Perušičová J (ed). Trendy soudobé diabetologie 6. Galén: Praha 2002:85–98. ISBN 807262153X.

6. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C et al. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002; 45(8): 1085–1096.
7. Jirkovská A. Charcotova osteoarthropatie. In: Jirkovská A (ed). *Syndrom diabetické nohy: komplexní týmová péče*. Maxdorf: Praha 2006: 229–248. ISBN 80–7345–095–X.
8. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. In: Boulton AJM (ed). *Diabetic neuropathy*. Avensis 2001: 140–169.
9. Vondrová H, Szántó J. *Cukrovka a poruchy nervového systému*. Grada: Praha 1999. ISBN 80–7169–364–2.
10. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie 2012. Dostupné z WWW: <http://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DN_2011.pdf>.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122(8): 561–568.
12. Sima AA, Calvani M, Mehra M et al. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomised, placebo-controlled trials. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 89–94.
13. Gilron I, Bailey JM et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352(13): 1324–1334.

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

✉ jindrich.olsovsky@fnusa.cz

Diabetologické centrum II. interní kliniky LF MU
a FN u sv. Anny Brno

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 16. 3. 2015

Přijato po recenzi 11. 5. 2015