

NEUROLOGICKÉ PREJAVY DIABETES MELLITUS

MUDr. Milan Grofik¹, MUDr. Vladimír Nosár¹, doc. MUDr. Egon Kurča, PhD.¹, MUDr. Pavol Kučera, PhD.²

¹Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin

²1. neurologická klinika LF UK a FN, Bratislava

Diabetes mellitus je chronické ochorenie s kolísavou patologicky zvýšenou hladinou glukózy v krvi. Hyperglykémia je podmienená nedostatkom inzulínu alebo nedostatočným účinkom inzulínu a spôsobuje vznik celého reťazca metabolických porúch (aktivácia polyolovej cesty a pod.). Pacienti s diabetes mellitus sú vystavení riziku vzniku rôznych komplikácií, pričom ich veľká časť je priamo alebo nepriamo spojená s poškodením periférneho a/alebo centrálného nervového systému. Cieľom predloženej práce je stručné oboznámenie čitateľov so spektrom možných neurologických komplikácií spojených s diabetes mellitus.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, komplikácie, periférna neuropatia, autonómna neuropatia.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je možné podľa súčasnej klasifikácie rozdeliť na dva základné typy: typ 1 (inzulín dependentný diabetes mellitus) a typ 2 (non-inzulín dependentný diabetes mellitus). Obe dva typy sa odlišujú etiológiou, patofyziológiou, klinickým obrazom ako aj spôsobom terapeutického prístupu. Okrem tejto klasifikácie rozlišujeme aj ďalšie zriedkavé typy DM vyskytujúce sa v menšej časti populácie.

Celková prevalencia DM za rok 2003 je v Spojených štátoch 6,3%, pričom z tohto počtu má 5–10% pacientov typ 1 a 90–95% pacientov typ 2. V SR je prevalencia nižšia a pohybuje sa v intervale 5–6%. Až u 60% percent z celkového počtu pacientov sa prejavila neurologické komplikácie (6).

Medzi neurologickými komplikáciami DM uvádzame na prvom mieste diabetickú neuropatiu, ktorá postihuje tzv. somatické nervy (nervy končatín, trupu a hlavy) a tzv. autonómne nervy (vegetatívny sympatikový a parasympatikový systém). Medzi neurologické komplikácie DM ďalej radíme cerebrovaskulárne ochorenia (DM je preukázaný rizikový faktor ich vzniku), skupinu akútnych neurologických stavov súvisiacich s DM (napr. ketoacidotická kóma), vybrané neuroinfekcie (pri DM je zvýšená pravdepodobnosť ich vzniku) a vybrané kongenitálne vývojové malformácie nervového systému (pri DM je zvýšená pravdepodobnosť ich vzniku). Na poslednom mieste uvádzame súvislosť DM s niektorými hereditárnymi neurologickými jednotkami.

Diabetická neuropatia

Diabetická neuropatia predstavuje najčastejšiu chronickú komplikáciu DM. Je najčastejšou príčinou patologického bolesti v skupine pacientov s DM, je najčastejšou príčinou vzniku syndrómu diabetického nohy a je aj nezanedbateľne častou príčinou vzniku náhleho úmrtia diabetikov v dôsledku kardiálnej autonómnej neuropatie.

Jednotlivé údaje o výskyte diabetickej neuropatie sa v literatúre významne odlišujú, čo priamo súvisí s použitými diagnostickými kritériami a s úrovňou detekcie neuropatie a úrovňou sledovania rizikových skupín osôb. Klinické príznaky diabetickej neuropatie zisťujeme v 30–40% pacientov s DM, avšak v dôsledku použitia moderných vyšetrovacích metód je možné zistiť subklinické štádiá diabetickej neuropatie až v 80% diabetikov. Prítomnosť neuropatie musíme predpokladať u každého pacienta s DM 1. typu v trvaní viac ako 5 rokov a u každého pacienta s DM 2. typu bez ohľadu na dĺžku jeho trvania, nakoľko sa DM 2. typu obvykle diagnostikuje s výrazným oneskorením oproti času skutočného vzniku ochorenia. Neuropatia môže dokonca byť aj prvým klinickým prejavom, ktorý vedie k stanoveniu vlastnej diagnózy DM (11, 17).

1. Typické formy diabetickej neuropatie

Distálna senzitivná a senzitivno-motorická polyneuropatia

Je to najčastejšia forma diabetickej neuropatie. Klinický obraz je kombináciou príznakov poškodenia senzitivných, motorických a autonómnych vlákien končatinových nervov. Typické je stranovo symetrické poškodenie s distálnym akcentom. Poškodenie senzitivných vlákien sa obvyčajne manifestuje hlavne parestéziami. Faktatívne môžu byť prítomné bolesti (nebolestivá alebo bolestivá forma distálnej senzitivnej alebo senzitivno-motorickej polyneuropatie). Zriedkavá nie je ani neistota v postoji a pri chôdzi v dôsledku porušenej aferencie alebo nepríjemný pocit cudzích končatín. Klinickým vyšetrením zisťujeme hypestéziu ponožkovitého typu, zníženie šľachovokosticových reflexov a poruchy polohocitu a pohybov. Poškodenie motorických vlákien pacient pociťuje ako zvýšenú únavnosť a slabosť dolných končatín s častým výskytom nočných svalových kŕčov. Klinické vyšetrenie opäť ukazuje

zníženie úrovne šľachovokosticových reflexov, zníženie svalovej sily a hypotóniu a hypotrofiu (zníženie objemu) svalov s akrálnou predomnanciou. Poškodenie autonómnych vlákien sa subjektívne prejavuje pocitom chladu a presiaknutia končatiny. Klinickým vyšetrením zisťujeme suchú, tenkú a popraskanú kožu s fisúrami a neprírodným leskom. Časté sú aj hyperkeratózy, úbytok ochlpenia, dystrofické zmeny nechty a edém končatiny. V dôsledku sympatikovej denervácie dochádza k sudomotorickej dysfunkcii, ktorá je spojená s atrofiou potných a mazových žliaz ako aj k vazomotorickej dysfunkcii, ktorá má za následok vazodilatáciu a otvorenie arteriovenózných spojov.

Klinický obraz distálnej senzitivnej alebo senzitivno-motorickej polyneuropatie je možné odvodiť aj od toho, či sú poškodené hlavne tenké nemyelinizované alebo hrubé myelinizované nervové vlákna. Napriek tomu, že ide spravidla o poškodenie zmiešané, rozdeľujeme niekedy diabetickú polyneuropatiu v jej najfrekvencovnejšej klinickej podobe na neuropatiu tenkých a neuropatiu hrubých nervových vlákien (tabuľka 1).

Distálna symetrická senzitivná a senzitivno-motorická polyneuropatia je často sprevádzaná tvorbou neuropatických vredov. Na rozdiel od ischemických vredov býva koža teplá, ružová a suchá. Periférne pulzácie na končatinách sú dobre hmatné, pričom defekty vznikajú v miestach zvýšeného lokálneho tlaku (chôdza, nevhodná obuv) a majú charakteristický hyperkeratózny val. Ulcus neuropathicus je obvyčajne nebolestivý.

Proximálna motorická polyneuropatia

Charakterizuje ju pomalý vývoj symetrickej slabosti a hypotrofie svalov panvového pletenca a stehenného svalstva. Skôr výnimočne býva postihnuté proximálne svalstvo horných končatín. Zriedkavé sú bolesti a poruchy citlivosti,

Tabuľka 1. Rozdelenie neuropatie podľa kalibru postihnutých vlákien

Neuropatia tenkých nemyelinizovaných vlákien	Neuropatia hrubých myelinizovaných vlákien
• bolestivá forma (neuropatická bolesť) • prítomné parestézie a dysestézie • porucha termickej citlivosti • reflexy intaktné • neporušená svalová sila • normálne základné elektrofyziológické nálezy	• nebolestivá forma • neprítomné parestézie a dysestézie • porucha vibračnej citlivosti, polohocitu a pohybov, senzitivná ataxia • znížené alebo nevýbavné reflexy • zníženie svalovej sily • patologické základné elektrofyziológické nálezy

resp. ak sú prítomné, tak potom v akrátnej distribúcii v rámci koexistujúcej distálnej senzitivnej alebo senzitivne-motorickej polyneuropatie.

2. Bolesťivé formy diabetickej neuropatie

Distálna senzitivná a senzitivne-motorická polyneuropatia - bolesťivá forma

Bolesťivá forma sa vyskytuje asi v 30% pacientov s distálnou senzitivnou alebo senzitivne-motorickou polyneuropatiou. Dominujúcim klinickým prejavom je neuropatická bolesť dolných končatín s rozdielmi v charaktere bolesti a časovej a priestorovej distribúcii bolestivých vnemov. Charakteristické sú pokojové, hlavne nočné bolesti páľavého charakteru (tzv. burning feet) predkolení a/alebo chodidiel akrátne. Bolesť môžu byť príčinou sekundárneho syndrómu nepokojných nôh, ktorý nereaguje na terapiu levodopou.

Funkčná hyperglykemická neuropatia

Funkčná hyperglykemická neuropatia sa prejavuje dysestéziami a bolesťami obvyčajne v oblasti dolných končatín v čase zvýšenej glykémie. Po normalizácii glykémie ťažkosti s určitým časovým posunom ustupujú. Funkčná hyperglykemická neuropatia sa vyskytuje hlavne v skorých štádiách vývoja DM. Typický klinický príklad predstavuje iritácia n. cutaneus femoris lateralis v mieste jeho prechodu pod ligamentum inquinae v skupine obéznych pacientov s DM. Kondukčnými testami je možné zistiť difúzne spomalenie rýchlosti vedenia postihnutým nervom (čiže nielen spomalenie v mieste anatomických úžín), ktoré sa po dosiahnutí normoglykémie opäť upraví. Patofyziológicky sa najskôr jedná o kombináciu dvoch mechanizmov: miestneho tlaku a poruchy látkovej premeny axónov postihnutého nervu v dôsledku hyperglykémie.

Akútna bolesťivá diabetickej neuropatia

Akútna bolesťivá diabetickej neuropatia sa označuje aj slovným spojením diabetickej neuropatickej kachexia. Je to zriedkavá forma diabetickej neuropatie charakterizovaná rýchlym a výrazným úbytkom hmotnosti, ktorý je spojený s patologickou neuropatickou bolesťou v oblasti dolných končatín alebo trupu. Bolesť je obvyčajne intenzívna a zle terapeuticky ovplyvniteľná.

Objektívny interný a neurologický klinický náález je bez výraznejšieho patologického obsahu a nekoreluje s mierou ťažkostí pacienta (bolesť) ani so zásadným znížením telesnej hmotnosti. Diagnóza sa stanovuje per exclusionem po vylúčení iných príčin bolesti a schudnutia. Tento typ diabetickej neuropatie sa častejšie vyskytuje v úvodných štádiách DM a postihuje viac mužské pohlavie. Akútna bolesťivá diabetickej neuropatia má (napriek adjektívu akútna v oficiálne uznanom názve) protiahovaný priebeh s paradoxne dobrou prognózou.

Inzulínová neuritída

Inzulínová neuritída predstavuje zriedkavú formu diabetickej neuropatie, ktorá je charakterizovaná dysestéziami a bolesťami obvyčajne v oblasti dolných končatín po začatí liečby DM inzulínom a teda po normalizácii sérovej hladiny glukózy. Z jednotlivých modalít neuropatickej bolesti je typická hyperestézia a alodýnia. Inzulínová neuritída postihuje nielen distálne časti dolných končatín, ale aj proximálne časti dolných končatín a prípadne aj dolnú polovicu trupu. Prognóza inzulínovej neuritídy je dobrá. V literatúre sa inzulínová neuritída uvádza aj pod názvom liečbou navodená neuropatia alebo akútna bolesťivá neuropatia z rýchlej kompenzácie DM. Časť autorov o jej existencii ako samostatnej nozologickej jednotky pochybuje.

3. Atypické formy diabetickej neuropatie

Ataktická neuropatia

Podstatou ataktickej neuropatie je poškodenie hrubých myelinizovaných aferentných vlákien hlavne z dolných končatín (vlákien typu A-alfa a A-beta), ktoré zabezpečujú propriocepciu a epikritickú citlivosť. Klinicky sa prejavuje proprioceptívnou ataxiou postojá a chôdze, ktorá sa zásadne zhoršuje v tme a pri vyradení zrakového kontroly (Rombergov príznak). Šľachovo-ochrkosticové reflexy sú znížené alebo nevýbavné. V odbornej literatúre býva ataktická diabetickej neuropatia označovaná aj ako pseudotabický syndróm pre príznakovú podobu so syfilitickým tabickým syndrómom.

Akrodystrofická neuropatia

Akrodystrofická neuropatia vzniká poškodením tenkých nemyelinizovaných autonómnych vlákien dolných končatín a klinicky sa prejaví

poruchami trofiky kože a podkožia. Koža je suchá a fragilná a v miestach vyššieho lokálneho tlaku na chodidle vzniká defekt so zlým hojivým potenciálom – malum perforans pedis. Typickými lokalitami na chodidle sú palec, prsty, koža pod metatarzofalangeálnymi kĺbmi, päta a členok. Vredy sú spravidla nebolesťivé a môžu byť pre zlý hojivý potenciál príčinou tzv. malých amputácií. Táto forma diabetickej neuropatie je zároveň najčastejšou príčinou vzniku syndrómu diabetickej nohy (45–62%). V 25–45% prípadov diabetickej nohy sa jedná o kombinovanú etiológiu (neuropatia a angiopatia) – tzv. neuroischemická noha a iba v 7–13% prípadov je vznik a vývoj diabetickej nohy podmienený izolovanou makroangiopatiou tepien dolných končatín. Akrodystrofická neuropatia môže byť komplementárnou súčasťou distálnej senzitivnej alebo senzitivne-motorickej polyneuropatie, ale pomerne často sa vyskytuje aj samostatne (najmä v skorých štádiách DM 1. typu).

Neuropatická artropatia

Synonymom neuropatickej artropatie je slovné spojenie Charcotova osteoartropatia. Jedná sa o poškodenie autonómnych nervových vlákien v oblasti chodidla s následnou poruchou trofiky kĺbov, rozpadom kĺbových hlavic a zánikom kĺbov. Najčastejšie sú postihnuté metatarzofalangeálne, tarzometatarzálne a interfalangeálne kĺby. Strata citlivosti pri poškodení senzitivných vlákien vedie k preťažovaniu chodidla. Súčasne hypotrofia a slabosť drobných svalov chodidla pri poškodení motorických vlákien podmieňuje deformáciu nohy s porušením až zánikom pozdĺžnej aj priečnej klenby nohy. Vzniká valgózne postavenie palca a vzájomné stlačenie sa a prekrývanie prstov. Diabetickej neuroosteoartropatie môže byť lokalizovaná aj mimo drobných kĺbov nohy. V literatúre sú opísané postihnutia veľkých kĺbov (napr. kolenný kĺb) alebo dokonca postihnutia chrčtice pod obrazom tzv. diabetickej neurogénnej spondylolopatie – tzv. Charcotova chrčtica.

Fokálna a multifokálna neuropatia

Jedná sa o klinicky výrazné poškodenie jedného alebo viacerých nervov hlavy, trupu alebo končatín. Vzniká väčšinou vo veku viac ako 50 rokov v skupine pacientov s dlhším trvaním DM a obvyčajne v teréne latentnej generalizovanej diabetickej polyneuropatie.

Pri fokálnej neuropatii hlavových nervov ide najčastejšie o poškodenie okohybných nervov, najmä n. oculomotorius, menej často n. abducens a n. trochlearis. Klinicky sa ochorenie prejaví akútnou diplopiou spojenou s bolesťou v oblasti očnej gule – tzv. diabetickej bolesťivá oftalmoplégia. Časté je aj poškodenie n. facialis, pričom diferenciálne diagnostickým problémom môže byť najmä odlišenie Bellovej

obrný tvárového nervu v skupine osôb s DM. Pomerne zriedkavé sú postihnutia viacerých kranálních nervov súčasne pod obrazom diabetickej kranálnej polyneuropatie.

Pri fokálnej neuropatii trupu hovoríme o diabetickej kmeňovej (trunkálnej) mononeuropatii, o diabetickej torakoabdominálnej neuropatii alebo diabetickej trupovej radikulopatii. Môže ísť o poškodenie jedného alebo viacerých interkostálnych nervov, prípadne n. subcostalis, iliohypogastricus alebo ilioinguinalis. Klinicky sa poškodenie obvyčajne prejavuje pásovou bolesťou v dermatóme postihnutého nervu, pričom uvedená zóna vykazuje vysokú mieru precitlivosti na dotyk (hyperestézia, alodýnia). V uvedenom nervovom segmente môže vzniknúť aj paréza s oslabením svalov, čo môže spôsobiť vyklenutie brušnej steny a klinický obraz napr. abdominálnej pseudohernie.

Pri fokálnej neuropatii končatinových nervov je na horných končatinách najčastejšie postihnutý n. medianus, n. ulnaris a n. radialis a na dolných končatinách n. fibularis, n. femoralis a n. cutaneus femoris lateralis. Mononeuropatie môžu vzniknúť v miestach tzv. fyziologických úžín (karpálny tunel, oblasť lakťa, tarsálny tunel), v typických miestach vonkajšej kompresie (rameno) alebo v iných netypických lokalizáciách.

Diabetická amyotrofia

Diabetická amyotrofia je známa aj pod názvom asymetrická proximálna bolestivá motorická neuropatia alebo amyotrofický pelvi-femorálny syndróm. Ochorenie postihuje skôr staršie osoby, častejšie mužov a obvyčajne sa jedná o včasné štádium novodiagnostikovaného DM. Klinicky sú prítomné jednostranné bolesti vyžarujúce z gluteálnej oblasti do stehna spolu so slabosťou a hypotrofiou vybraných stehenných svalov. Príčinou klinického obrazu je axonálne poškodenie lokalizované v širokej oblasti koreňov (plexov, nervov). Obvyčajne zisťujeme areflexiu patelárneho reflexu spolu s nekonštantnými poruchami citlivosti. Pomerne frekventné sú kontralaterálne recidívny ochorenia. Prognóza ochorenia je variabilná, pričom jedna tretina pacientov sa upravuje takmer ad integrum, jedna tretina sa upraví čiastočne a v jednej tretine pretrvávajú dlhodobý ťažký motorický neurologický deficit. Naopak dobrú prognózu má bolestivý stav, aj keď ide o ochorenie so stredne dlhým až dlhým trvaním (6–12 mesiacov). Viacerí autori dnes radia diabetickú amyotrofiu medzi autoimunitné neuropatie vznikajúce na podklade vaskulitídy a odporúčajú použitie imunosupresívnej liečby (2).

4. Autonómna diabetická neuropatia

Prejavy autonómnej neuropatie výrazne znižujú kvalitu života diabetikov a často pred-

stavujú pre pacientov vyššie riziko a horšie znesiteľné príznaky v porovnaní s neuropatiou tzv. somatických nervov.

Kardiovaskulárna autonómna neuropatia

Kardiovaskulárna autonómna neuropatia (KAN) je najčastejšia forma autonómnej neuropatie pri DM, ktorá postihuje 20–40 % diabetikov. Do určitej miery môžeme KAN považovať za monitor autonómnych funkcií pri DM, pretože pri potvrdení prítomnosti KAN je možné vo väčšine prípadov preukázať minimálne subklinické poškodenie ostatných vegetatívnych systémov.

Kardiovaskulárna autonómna neuropatia sa klinicky prejavuje obrazom syndrómu kardiálnej denervácie, ktorý zahŕňa poruchu variability srdcového rytmu v závislosti od dýchania, diurnálneho rytmu, polohy tela alebo telesnej záťaže. Pokojová tachykardia je známkou už ťažkého poškodenia n. vagus. V niektorých prípadoch je tachykardia registrovateľná iba v nočných hodinách. Do obrazu KAN ďalej patrí porucha vnímania anginóznej bolesti pri ischémií myokardu a možnosť vzniku a vývoja tzv. tichej ischémie až infarktu srdca. Diabetici so sympatikovou dysfunkciou môžu mať okrem uvedeného poruchu fyziologickej dilatácie dilatácie koronárnych tepien, ktorá môže spôsobiť ischémiu myokardu aj v neprítomnosti iných faktorov podmienujúcich ischemickú chorobu srdca. Častejšie je v tejto skupine osôb aj výskyt komorových malígnych arytmií. Diabetici s KAN majú signifikantne vyššie riziko vzniku náhleho kardiálneho úmrtia ako aj vyššie perioperačné riziko v porovnaní s diabetikmi bez KAN ako aj v porovnaní s ostatnou zdravou populáciou.

Ďalším prejavom KAN je ortostatická hypotenzia. Je dôsledkom najmä ťažkého poškodenia sympatikou s denerváciou systému odporových arteriol a prejavuje sa sklonom k a vzniku kolapsových stavov. KAN sa samozrejme prejavuje aj intoleranciou telesnej záťaže. Z vaskulárnych zmien je ešte dôležitá mediálna kalcinóza tepien, čiže proces zväpatenia mediálnej vrstvy artérií v dôsledku sympatikovej denervácie. Častý je aj neuropatický edém, ktorý je taktiež dôsledkom sympatikovej denervácie s následnou vazodilatáciou a otvorením artériovenózných spojov. Neuropatický edém dobre reaguje na liečbu sympatomimetikami.

Gastrointestinálna autonómna neuropatia

Postihnutie pažeráka sa prejavuje hypomotilitou a z toho rezultujúcou dysfágiou. Postihnutie žalúdka, čiže tzv. diabetická gastroparéza, je charakterizovaná nauzeou, pocitom plnosti žalúdka a oneskoreným posunom potravy do

tenkého čreva. Zvracanie je skôr výnimkou. Výsledkom gastroparézy môže byť aj zlá kompenzácia základného ochorenia (je to napr. jedna z príčin tzv. brittle diabetes) s paradoxnými hypoglykémiami po jedle (10). Atónia žlčníka spôsobuje žlčkovú dyskinéziu a poruchy trávenia. Súčasne je predispozíciou k vzniku cholecystolitiázy. Postihnutie črevného traktu môže spôsobovať hnačky (najčastejšie nočné) alebo naopak torpidný obstipačný syndróm. Pomerne zriedkavá je inkontinencia stolice. Určenie diabetickej autonómnej neuropatie ako príčiny uvedených ťažkostí je opäť podmienené vylúčením iných možných príčin týchto syndrémov.

Urogenitálna autonómna neuropatia

Urogenitálna autonómna neuropatia sa prejavuje hypotóniou až atóniou močového mechúra s postmikčným reziduom, čo je vhodný terén pre recidivujúce uroinfekty. Charakteristické je málofrekventné močenie s veľkými objemami moča. Neliečení pacienti sú ohrození poškodením obličiek hydronefrózou a/alebo pyelonefritídou. V pokročilom štádiu ochorenia môže byť prítomná aj močová inkontinencia. Závažným problémom mužskej populácie s DM je erektilná dysfunkcia, ktorá môže byť kombinovaná so zriedka diagnostikovanou retrográdnou ejakuláciou. Erektilná dysfunkcia postihuje podľa literatúry až 35–75 % diabetikov. Ďalším prejavom autonómnej neuropatie je napr. necitlivosť semenníkov na bolesť. V ženskej populácii s DM sa udáva okrem iného znížená vaginálna lubrikácia.

Sudomotorická autonómna neuropatia

Charakterizuje ju znížená schopnosť termoregulácie potením v oblasti končatin (najmä dolných) a dolnej polovice trupu v dôsledku poškodenia sympatikového sudomotorického systému (napriek poslednej cholinergnej synapse). Distribúcia poškodenia je v súlade s iniciálnym a ťažším poškodením najdlhších nervových dráh. Naopak zvýšená potivosť je v oblasti hlavy, krku a hrudníka. Potenie býva niekedy profúzne v nočných hodinách alebo po jedle (gustatory sweating).

Pupilárna autonómna neuropatia

Porucha činnosti m. sphincter et dilatator pupillae a m. ciliaris má za následok paralytické až fixované obvyčajne úzke zrenice (Adieho syndróm) a poruchu situačnej adaptácie optickej mohutnosti šošovky. Postihnutí diabetici môžu mať ťažkosti s videním za šera a v tme a pri pohľade do blízka (napr. čítanie).

Endokrinná autonómna neuropatia

Je potrebné spomenúť najmä syndróm neuvedomenia si hypoglykémie. Tento bol do-

nedávna jednoznačne považovaný za prejav autonómnej neuropatie podmienený poruchou sympatikovej inervácie drene nadobličiek s následným chýbaním sekrécie katecholamínov pri hypoglykémii. Výskyt tohto fenoménu v skupine osôb bez autonómnej neuropatie v začiatkových štádiách DM 1. typu, chýbanie sekrécie kontraregulačných systémov (glukagón, katecholamíny, glukokortikoidy, STH) iba pri hypoglykémii pri súčasnom zachovaní sekrécie na iné stimuly ako aj prítomnosť tohto javu u pacientov s inzulínómami svedčia pravdepodobne pre primárnu poruchu CNS (suspektná je oblasť ventromediálneho hypotalamu) (13).

Diagnostika diabetickej neuropatie

Diagnostický algoritmus diabetickej neuropatie štandardne pozostáva z nasledujúcich krokov:

1. subjektívna anamnéza
2. objektívne klinické interné a neurologické vyšetrenie
3. použitie vybraných metód klinickej neurofyziológie
4. kvantitatívne vyšetrenie senzitivných funkcií
5. vyšetrenie jednotlivých autonómnych funkcií
6. biopsia.

Subjektívna anamnéza

Pri rozhovore s pacientom identifikujeme súbor patologických príznakov, ktoré môžu byť typické pre diabeticкую neuropatiu (podporujú stanovenie diagnózy) alebo netypické pre diabeticкую neuropatiu (spochybňujú stanovenie diagnózy). Pacient môže vyplniť aj rôzne nekvalifikované alebo kvalifikované dotazníky zamerané na enumeráciu patologických subjektívnych príznakov (symptoms) pri diabetickej neuropatii. Subjektívna anamnéza je samozrejme zásadne ovplyvnená osobnosťou pacienta a podlieha ďalším rôznym vplyvom (napr. rentové tendencie).

Objektívne klinické interné a neurologické vyšetrenie

Klinickým vyšetrením posudzujeme stav a trofiku kože a kožných adnex (teplota, sfarbenie a celkový vzhľad kože, potivosť, nechty, ochlpenie). Ďalej hodnotíme trofiku (objem), tonus a silu vybraných svalov a svalových skupín. Môžeme pri tom použiť 6-stupňový svalový test podľa Jandu. Šľachovookosticové reflexy vyšetrujeme neurologickým kladivkom, pričom hlavne v úvodných štádiách diabetickej neuropatie má veľký význam vyšetrenie reflexu Achillovej šľachy s použitím posilovacích manévrov. Zásadný význam má vyšetrenie povrchovej a hlbokkej citlivosti. Epikritickú citlivosť vyšetrujeme Semmes-Weinsteinovými monofilamentami a algestéziu vyšetrujeme pomocou špendlíka alebo ihly. Hlbokú citlivosť vyšetrujeme okrem polohocitu a pohybecitu kalibrovanou gradu-

vanou 8-stupňovou 128 Hz ladičkou (pallestézia). V neposlednom rade je potrebné posúdiť stav cievneho systému (napr. pulz a. dorsalis pedis a a. tibialis posterior) a osteoligamentových štruktúr (napr. tvar klenby nohy). Klinické vyšetrenie je možné zaznamenať do rôznych kvantifikovaných dotazníkov (napr. The Michigan Neuropathy Screening Instrument), ktorých výhodou je možnosť kvalifikovaného longitudinálneho sledovania vývoja neuropatie aj pri zmene ošetrojúceho lekára.

Použitie vybraných metód klinickej neurofyziológie

V diagnostike diabetickej neuropatie má zásadný význam elektromyografia (EMG). Napr. na dolných končatinách štandardne vyšetrujeme motorické neurogramy a F vlnu n. fibularis a n. tibialis, senzitivné neurogramy n. suralis a n. plantaris medialis a H reflex n. tibialis. Nezastupiteľné miesto má aj vyšetrenie vybraných svalov ihlovou elektródou. Kondukčné štúdie umožňujú stanoviť podiel axonálnej a demyelinizačnej zložky poškodenia a detegovať prípadnú prítomnosť kondukčných blokov. Ihlová EMG podáva informácie napr. o stave kolaterálnej reinervácie pri axonálnom poškodení a o aktivite neuropatického procesu. Jednou z možností monitorovania funkcie tzv. tenkých vlákien je vyšetrenie kožného sympatikového reflexu. Hlavnou prednosťou EMG je možnosť diagnostikovať subklinickú diabeticкую neuropatiu.

Kvantitatívne vyšetrenie senzitivných funkcií

Napriek názvu sa jedná o subjektívny diagnostický test založený na údajoch pacientov. V porovnaní s klinickým vyšetrením senzitivity je rozdiel v aplikácii kvantitatívne presne definovaných stimulov. Biothesiometrom vyšetrujeme citlivosť presne definovaným vibračným podnetom. Prístroje rady CASE (computer assisted sensory examination) umožňujú vyšetřovať prah vibračnej, tepelnej aj algickej citlivosti. Samozrejmosťou sú štandardné testovacie algoritmy a databáza referenčných hodnôt podľa lokalizácie podnetu, povahy podnetu, pohlavia, veku a vybraných antropometrických charakteristík. Nové možnosti poskytuje prístroj Neurometer, ktorý umožňuje stanovenie kondukčného prahu 3 typov senzitivných vlákien (A beta, A delta, C) a prah tolerancie bolesti povrchovou elektrickou stimuláciou frekvenciami 5, 250 a 2000 Hz. Systém počítačom náhodne generovaných pravých a nepravých stimulov dovoľuje navyše definovať presnosť odpovedí vyšetřovaného.

Vyšetrenie jednotlivých autonómnych funkcií

Dôležitá je cielená anamnéza. Diagnostika jednotlivých foriem diabetickej autonómnej

neuropatie je v rukách špecialistu príslušného odboru a stanovuje sa vylúčením iných príčin ťažkostí pacienta. Detailne je rozpracovaná diagnostika KAN. Samozrejmosťou sú pokojové a záťažové EKG, 2DE a prípadne thaliový SPECT. V indikovaných prípadoch prichádza do úvahy aj koronarografia. Zlatým štandard v diagnostike KAN predstavuje batéria kardiovaskulárnych testov podľa Ewinga: variabilita rytmu srdca v pokoji a pri hlbokom dýchaní, tzv. maximálne-minimálne 30:15 ratio, Valsalvov manéver a posturálna zmena systolického tlaku krvi. Nadštandardné je vyšetrenie spektrálnej analýzy 24-hodinovej variability srdcového rytmu alebo myokardiálneho SPECT pomocou metaiodobenzylguanidínu s cieľom stanoviť denzitu noradrenalinových receptorov. V diagnostike poškodenia periférnych tepien sa používa pletyzmografia, dopplerometria, transkutánne monitorovanie parciálneho tlaku kyslíka ale aj kapilaroskopia alebo termografia.

V diagnostike diabetickej gastrointestinálnej autonómnej neuropatie využívame rôzne vyšetrenia pasáže a fibroskopické techniky. Osobitné endoskopické vybavenie umožňuje kombinovať manometriu s registráciou mechanogramu a EMG signálu v jednotlivých častiach gastrointestinálneho traktu. Osobitou technikou je povrchová elektrogastrografia. Diferenciálna diagnostika hnačiek a obštipácie je komplikovaná a presahuje rámec predloženej práce.

Diagnostika diabetickej urogenitálnej autonómnej neuropatie zahŕňa urodynamické vyšetrenie, viaceré ultrazvukové techniky a cystoskopi. Samozrejmosťou je komplexné vyšetrenie moča a séra. Stanovenie príčiny erektilnej dysfunkcie môže byť zložité s určením podielu psychologickéj zložky, toxických alebo endokrinných faktorov a prípadného poškodenia cievneho alebo nervového systému.

Presná diagnostika diabetickej sudomotorickej autonómnej neuropatie vyžaduje vysoko sofistikované zariadenia (napr. QSART – quantitative sudomotor axon reflex test, TST – thermoregulatory sweat test). V klinickej praxi sú však úplne postačujúce finančne nie náročné farebné kožné testy (sweat imprints), pri ktorých sa mení farba v závislosti na množstve vylúčeného potu.

V diagnostike diabetickej pupilárnej autonómnej neuropatie postačuje klinické vyšetrenie pupilárneho reflexu. Užitočné môžu byť niekedy aj klasické farmakologické testy podľa Foerster-Gagelovej schémy. Vyšetrenie latencie pupilárneho reflexu vyžaduje osobitné technické vybavenie (infračervená reflexná pupilografia).

Biopsia

V určitých situáciách môže byť prínosom histopatologická diagnostika. Biopsia n. suralis môže napomôcť stanoviť podiel demyeliniza-

čnej a axonálnej zložky poškodenia. Osobitne dôležité je posúdenie prítomnosti zápalového mononukleárneho infiltrátu alebo prítomnosti vaskulitídy v prípadoch, keď predpokladáme zásadný podiel imunopatologických mechanizmov v genéze diabetickej neuropatie. Výsledok biopsie potom racionalizuje použitie imunomodulačnej liečby napriek normálnemu imunologickému nálezu v sére a v likvore.

Problematiku diagnostiky tzv. neuropatie tenkých vlákien pomáha riešiť biopsia kože s imunohistochemickým stanovením nemyelinizovaných vlákien. Stanovuje sa hustota dermoepidermálnej senzitivnej a autonómnej inervácie, ktorá je za fyziologických okolností rôzna podľa lokalizácie odberu biopsického materiálu. Pri diabetickej neuropatii tenkých vlákien je samozrejme hustota dermoepidermálnej inervácie znížená.

Liečba diabetickej neuropatie

Kauzálna liečba

Podstatou kauzálnej liečby je dobrá metabolická kompenzácia DM, ktorú potvrdzuje monitorovanie sérovej hladiny glykozylovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) s hodnotami v rozpätí 6–7%. Primeraná metabolická kompenzácia DM vedie k oddialeniu vzniku diabetickej neuropatie a k spomaleniu jej progresie.

Patogenetická liečba

Jedná sa o liečbu, ktorá určitým spôsobom zasahuje do patogenézy diabetickej neuropatie. V súčasnej dobe považujeme za jedinú patogeneticky odôvodnenú liečbu podávanie kyseliny alfa-lipoovej (thiooktovej), pričom schémy podávania sú rôzne. Účinnosť liečby kyselinou alfa-lipoovou bola potvrdená viacerými klinickými štúdiami (napr. ALADIN I-III, DEKAN, ORPIL) (20).

Do patogenetickej terapie môžeme zaradiť aj ďalšie látky, ktoré môžu zasahovať do patogenézy diabetickej neuropatie, aj keď ich klinická účinnosť nebola potvrdená spoľahlivými kontrolovanými štúdiami (thiamin, kyanokobalamin, inhibítory aldózo-reduktázy – napr. epalrestat, gangliozydy, kyselina gama-linolénová, myoinozitol, nervové rastové faktory, imunomodulačná terapia – vnútrožilovo podávaný humánný imunoglobulín, lieky ovplyvňujúce endotelovú dysfunkciu vasa nervorum – VEGF, vascular endothelial growth factor, inhibítory proteínkinázy typu beta, C-peptid).

Symptomatická liečba

Symptomatická liečba je v prvom rade liečbou bolesti. Prechodne je možné používať analgetiká a nesteroidné antireumatiká, ale v prípade dlhotrvajúcich bolestí sú liekmi voľby vybrané antikonvulzíva (gabapentín, karbamazepín, lamotrigín, topiramát). Klinicky účinné

sú aj vybrané antidepresíva, najmä staršie tzv. tricyklické antidepresíva (amitriptylín, imipramín, cloimipramín). Ich klinické použitie je však limitované vedľajšími nežiadúcimi účinkami (poruchy kognitívnych funkcií, ortostatická hypotenzia, možnosť zhoršenia prejavov KAN). Inhibítory spätného vychytávania serotonínu (paroxetín, citalopram) majú nižšiu klinickú účinnosť v porovnaní s vyššie uvedenými látkami. Z novších antidepresív je opísaný priaznivý efekt venlafaxínu a mirtazapínu pri bolestivej diabetickej neuropatii (9). Liečba prejavov autonómnej neuropatie je interdisciplinárnym problémom (diabetológ, neurológ a hlavne príslušný špecialista). Aj v tomto prípade platí, že základom liečby je dobrá metabolická kompenzácia DM, patogenetická liečba (kyselina thiooktová) a symptomatická liečba, ktorú určuje kardiológ, gastroenterológ, urológ a pod.

Cerebrovaskulárne ochorenia

DM je významným rizikovým faktorom vzniku cerebrovaskulárnych ochorení, čo potvrdzujú aj veľké klinické štúdie (4, 19).

U diabetickej pacientov je zvýšené riziko vzniku trombotických lakunárných infarktov v povodí perforujúcich artérií malého kalibru na podklade mikroangiopatie. Arteriálna hypertenzia u diabetickej pacientov ešte ďalej zvyšuje riziko vzniku mozgového infarktu ako aj TIA. Neliečená hyperglykémia v akútnej fáze mozgového infarktu je spojená s ťažším priebehom ochorenia. Podľa odporúčaní American Heart Association je preto v akútnej fáze mozgového infarktu nutná korekcia hyperglykémie nad 10 mmol/l inzulínom.

Vzťah DM a intrakraniálnej hemorágie a subarachnoidálneho krvácania je kontroverzný. Niektorí autori udávajú rovnakú alebo dokonca nižšiu incidenciu krvácaní v skupine diabetickej pacientov v porovnaní s nediabetickejmi pacientmi (1, 3, 12), ďalší naopak považujú DM za rizikový faktor vzniku spontánnej intrakraniálnej hemorágie (8).

Akútne neurologické stavy súvisiace s DM

Diabetická ketoacidóza

Diabetická ketoacidóza je urgentný stav podmienený absolútnym alebo relatívnym nedostatkom inzulínu a je charakterizovaný ťažkou poruchou metabolizmu sacharidov, tukov a bielkovín. V klinickom obraze sú prítomné príznaky hyperglykémie (polyúria, polydipsia, hyperventilácia a dehydratácia), abdominálne bolesti, anorexia, nauzea, zvracanie, celková slabosť a kvantitatívna alebo kvalitatívna porucha vedomia.

Hyperosmolárna encefalopatia

Hyperosmolárna non-ketotická kóma sa obvykle vyskytuje u pacientov s DM 2. typu,

menej často u pacientov s DM 1. typu. Ťažká hyperglykémia podmieňuje vznik hyperosmolarity séra. V závislosti od stupňa hyperosmolarity vzniká kvalitatívna a neskôr kvantitatívna porucha vedomia (somalencia, stupor, alebo kóma). Ďalej sa môžu vyskytovať fokálne alebo generalizované epileptické paroxyzmy a veľmi zriedkavo sa môžu vyskytovať dystónie. Spomínané príznaky po liečbe pomerne rýchlo ustupujú.

Edém mozgu

Mozgový edém je zriedkavou, ale závažnou komplikáciou diabetickej ketoacidózy, pričom sa môže vyskytnúť počas zdanlivo úspešnej liečby. Ako pravdepodobná príčina vzniku edému sa predpokladá porucha minerálového hospodárstva, najmä nadmerný intracelulárny influx nátría. Mozgový edém sa zvyčajne vyskytuje do 8–24 hodín po začiatku parenterálnej liečby inzulínom a súčasnej substitúcie tekutín. Rizikovým faktorom vzniku edému je príliš rýchla korekcia hyperosmolarity alebo podanie hypotonických roztokov. Klinický stav pacientov sa po takejto liečbe rýchlo zlepšuje, avšak s odstupom času sa začínajú prejavovať príznaky intrakraniálnej hypertenzie.

Hypoglykémia

S hypoglykémiou sa stretne väčšina pacientov liečených inzulínom, ale aj derivátmi sulfonylurey. Klinický obraz pozostáva zo včasných príznakov (triaska, potenie, pocit hladu, palpitácie, trpnutie pier a jazyka a bolesti hlavy) s následným vznikom poruchy kognitívnych funkcií, diplopie, dyzartrie, zmätenosti a porúch správania. V pokročilom štádiu nekorigovanej hypoglykémie je bezvedomie, silné potenie, fokálne alebo generalizované epileptické záchvaty a zriedkavejšie zánikové ložiskové neurologické príznaky (napr. hemiparéza).

Vybrané neuroinfekcie

Neuroinfekcie mozgu a miechy sú pravdepodobne častejšie u diabetickej pacientov, pričom ako príčina ich zvýšenej incidence sa predpokladá určitý stupeň imunodeficiencie diabetickej pacientov. Z tohto dôvodu je u diabetickej pacientov v prípade neurologického deficitu nejasnej etiológie potrebné myslieť aj na možnosť neuroinfekcie. Diabetická ketoacidóza je podľa niektorých autorov predispozíciou k vzniku fungálnej neuroinfekcie, predovšetkým mukormykózy (16).

Vybrané kongenitálne malformácie nervového systému

DM matiek 2 až 4-krát zvyšuje riziko vzniku vrodených malformácií v porovnaní s nediabetickejmi matkami (5, 15). Presný mechanizmus vzniku poškodenia embrya doposiaľ nie je zná-

my. Predpokladá sa, že samotná hyperglykémia je teratogénnym faktorom. Teratogenicita inzulínu nebola doteraz hodnoverne preukázaná. Spektrum malformácií zahŕňa anencefáliu, mikrocefáliu, hydrocefalus, encefalokély, Dandyho-Walkerov syndróm, Arnold-Chiariho malformáciu a spina bifida. Precízna kontrola glykémie u matiek plánujúcich tehotenstvo je odporúčanou prevenciou vzniku porúch embryogenézy.

Niektoré heredodegeneratívne ochorenia asociované s DM Mitochondriálne ochorenia

Podľa dostupnej literatúry existuje niekoľko mutácií Leu génu tRNA najčastejšie v pozícii 3243, ktoré podmieňujú vznik DM. Diabetes sa u takýchto pacientov prejaví medzi 30. až 40. rokom života a je maternálne dedený. Mutácie tohto génu môžu súčasne podmieňovať vznik MIDD (diabetes + senzorineurálna hluchota) a MELAS (diabetes + myopatia, encefalopatia, laktátová acidóza a mozgový infarkt) a Kearns-Sayreov syndróm. Myopatia typu „red ragged fibres“ a bolestivá neuropatia asociovaná s inzulínom môžu byť taktiež podmienené mutáciou spomínaného génu (7, 18).

Friedreichova ataxia

Friedreichova ataxia je autozómovo dominantné hereditárne ochorenie podmienené nadmernou repetíciou intrónov GAA na chromozóme 9q prejavujúce sa spinocerebelárnou degeneráciou. Asi u 10 až 20% pacientov s rozvinutým neurologickým obrazom Friedreichovej ataxie vzniká inzulínne nezávislý DM. Pacienti s týmto ochorením by mali mať sledovanie glykémie a glykozúrie v polročných intervaloch.

Wolframov syndróm

Wolframov syndróm je vzácna recesívna dedičná forma DM 1. typu. V klinickom obraze je zároveň prítomný diabetes insipidus a atrofia zrakového nervu spojená so slepotou a hluchotou (syndróm DID-MOAD).

Navyše u pacientov s týmto typom ochorenia môžeme pozorovať cerebelárnu ataxiu, psychické poruchy, anosmiu, epizódy apnoe a tzv. startle myoklonus. Ochorenie progreduje a končí predčasným úmrtím pacientov (14).

Literatúra

1. Adams HP, Patman SF, Kassell NF, et al. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*, 1984; 41: 1033–1035.
2. Ambler Z, Piňha J. Autoimunitní polyneuropatie. In: Kol. autorov. *Neurologie 2003*. Triton, 2003, s. 95–113.
3. Aronson SM. Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1973.
4. Bell DSH. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care*, 1994; 17: 213–219.
5. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ*, 1997; 315: 275–278.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2003. Rev ed. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
7. Hanna MG, Nelson I, Sweeney MG, et al. Congenital encephalomyopathy and adult onset of myopathy and diabetes mellitus: different phenotypic associations of a new heteroplasmic mtDNA tRNA glutamic acid mutation. *Am J Hum Genet*, 1995; 56: 1026–1033.
8. Herzog R, Vlachova I, Mares J, Krupka B, Gabrys M, Sanak D, Bartkova A, Schneiderka P, Burval S, Urbanek K. The role of diabetes mellitus/impaired glucose tolerance in the aetiopathogenesis of spontaneous intracerebral hemorrhage in the Olomouc region, Czech Republic. *Eur J Neurol* 2003; 10(Suppl 1): 126.
9. Jensen PG, Larson JR. Management of painful diabetic neuropathy. *Drugs Aging* 2001; 18 (10): 737–749.
10. Krahulec B. Diabetická gastroparéza. In: *Diabetická polyneuropatia II*. Arimes, 2003: 81–91.
11. Kurča E. Diabetická neuropatia – aktuálny pohľad. In: *Medicínsky monitor 3*, Bonus, 2002, s1–7.
12. Laing SP, Swerdlow AJ, et al. Mortality From Cerebrovascular Disease in a Cohort of 23 000 Patients With Insulin-Treated Diabetes. *Stroke*, 2003; 34: 418–421.
13. Mokáň M. Fenomén neuvedomovania si hypoglykémie. In: Krahulec B. *Diabetická polyneuropatia II*. Arimes, 2002, 120–131.
14. Page MMJ, Asmal AC, Edwards CRW. Recessive inheritance of diabetes: the syndrome of diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. *Q J Med*, 1976; 45: 505–520.
15. Reece EA, Hobbins JC. Diabetic embryopathy. *Obstet Gynecol Surv*, 1986; 41: 325–235.
16. Smitherman KO, Peacock JE. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin N Am*, 1995; 79: 53–77.
17. Tesfaye S. Diabetic neuropathy. In: Wass JAH et al. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 2002: 1789–1798.
18. Van der Ouweland JM, Lemkes HH, Gerbitz KD, et al. Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD): a distinct subtype of diabetes associated with a mitochondrial tRNA gene point mutation. *Muscle Nerve*, 1995; 3: S124–S130.
19. Vlachová I, Vavřková H, Herzog R, Novotný D, Krupka B, Kettnerová Z, Urbánek K, Budíková M. Výskyt diabetes mellitus II. typu, snížené glukózové tolerance a hyperinzulinémie v rodinách mladých osob po cévní mozgové príhode. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2001; 64/97(4): 225–230.
20. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. The ALADIN III Study Group: Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy with the Antioxidant alfa-Lipoic Acid. *Diabetes Care* 1999; 8: 1296–1301.