

Patofyziologie diabetické neuropatie

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D., prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Patofyziologie diabetické periferní neuropatie (DPN) je multifaktoriální a jak vaskulární faktory s poruchou vasa nervorum, tak metabolické interakce jsou zapojeny ve všech fázích vývoje DPN. Komplexní a vzájemně související účinky hyperglykémie vedou ke zvýšené aktivitě polyolové dráhy s následnou akumulací sorbitolu a fruktózy, snížení hladin myoinozitolu a sodíko-draslíkové ATPázy a alteraci aktivity proteinkinázy C. Tvorba a akumulace pokročilých produktů glykace, zvýšení reaktivních forem kyslíku, porucha metabolismu omega-6-esenciálních mastných kyselin a deficit neurotrofických faktorů přispívají k endoneurální mikroangiopatii i přímému poškození nervové tkáně, dochází k urychlení neuronální apoptózy a zvýšení oxidačního stresu. Imunologické mechanismy a změny v průtoku krve se rovněž podílejí na nervové patologii. Cévní rizikové faktory také významně přispívají k rozvoji DPN.

Klíčová slova: oxidační stres, polyolová dráha, pokročilá glykace, omega-6-esenciální mastné kyseliny, imunologické mechanismy, dyslipidémie.

Pathophysiology of diabetic neuropathy

The pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DPN) is multifactorial and both vascular factors with impairment of vasa nervorum and metabolic interactions are involved at all stages of DPN. The complex and interrelated effects of hyperglycemia include increased metabolic flux through the polyol pathway with consequent sorbitol and fructose accumulation, reduced myoinositol and sodium-potassium ATPase levels and altered protein kinase C activity. Accumulation of advanced glycation end-products, increased reactive oxygen species, altered omega-6-essential fatty acids metabolism and deficit of neurotrophic factors compromise both endoneurial microvessels and neural tissues, accelerate neuronal apoptosis and increase oxidative stress. Immunological alterations and changes in blood flow have an influence on the nerve pathology. Vascular risk factors are also important contributors to the development of DPN.

Key words: oxidative stress, polyol pathway, advanced glycation, omega-6-essential fatty acids, neurotrophic factors, immune mechanisms, dyslipidemia.

Neurol. praxi 2012; 13(Suppl. E): 7–11

Seznam zkratk

AGE – advanced glycation end-products
(pokročilé produkty glykace)

ATP – adenosintrifosfát

CML – N-carboxymetyl-lysin

DAG – diacylglycerol

LDL – low density lipoprotein (lipoproteiny s nízkou
densitou)

NAD⁺ – nikotinamiddinukleotid (koenzym, ko-
faktor oxidoreduktáz)

NADH – nikotinamidadenindinukleotid

NADPH – nikotinamiddinukleotidfosfát

NADP⁺ – oxidovaná forma NADPH (koenzym,
kofaktor oxidoreduktáz)

NO – oxid dusnatý

ONOO⁻ – peroxynitrit

PKC – proteinkináza C

RAGE – receptor pro AGE

SOD – superoxid dismutáza

VCAM-1 – vaskulární intercelulární adhezivní
molekula-1

VEGF – vascular endothelial growth factor

važnou problematiku. Prevalence podle různých studií je velmi rozdílná, záleží na zvolených diagnostických kritériích. Stoupá s věkem a délkou trvání diabetu. Podle odhadu se nachází v 7,5 % v době diagnózy diabetu a ve více než 50 % po 25 letech trvání nemoci (Mazárová a Bouček, 2003). Nejčastější a nejzávažnější formou je diabetická distální symetrická převážně senzitivní polyneuropatie.

Distální symetrická převážně senzitivní polyneuropatie

Je nejčastější a nejzávažnější formou a tvoří asi ¾ všech diabetických polyneuropatií. Její závažnost dokládá to, že se spolu s vaskulárními faktory podílí na vzniku ulcerací a diabetické nohy s rizikem amputace a neuropatické osteoartropatie. Akrálně na dolních končetinách začínají parestzie a hypestzie a někdy i bolesti, porucha citlivosti na dolních končetinách má punčochovitý charakter, obdobně na horních končetinách má rukavicovitý charakter. Při převažujícím postižení silných vláken vznikají nebolestivé parestzie, porucha vibračního citlivosti, polohocitu a pohybecitu, vyvíjí se senzitivní ataxie. Při převažujícím postižení tenkých vláken jsou hlavním příznakem zpočátku hyperalgie, hyperestzie,

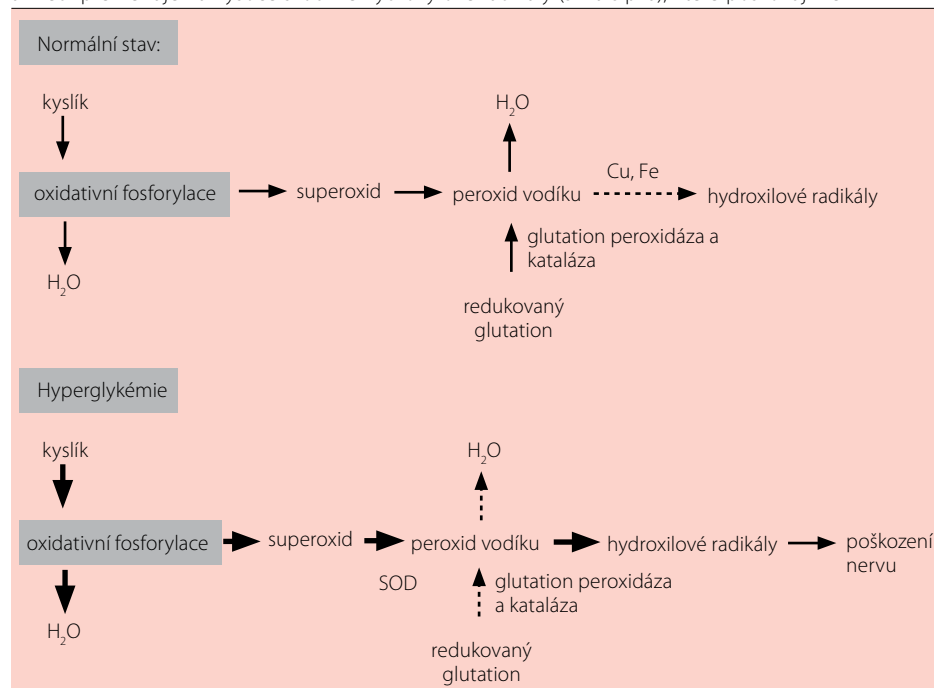
později nastupují bolesti. Vyšetřením zjistíme poruchu citlivosti pro bolest, teplo a lehkou poruchu taktilního citlivosti. Motorické postižení je méně časté, pokud je přítomno, postihuje hlavně peroneální skupinu. Častá je současná autonomní neuropatie.

Patofyziologie této polyneuropatie je složitá. Rozhodující úlohu hraje déle trvající hyperglykémie. Ta zapříčiňuje změny způsobující jednak postižení vasa nervorum, jednak přímé postižení nervových vláken.

Postižení vasa nervorum se manifestuje nejprve funkčními změnami. Vazokonstrikční faktory převažují nad vazodilatačními. Je nedostatek vazodilatačních endotelových faktorů, jako je oxid dusnatý (NO), prostaglandin PGI₂ a hyperpolarizující faktor. Převažuje tvorba vazokonstrikčních faktorů, jako je endotelin 1 a angiotenzin II. Aktivuje se koagulace, je tendence k místní trombóze. Dochází i k reologickým změnám, zvyšuje se agregabilita a snižuje se deformabilita erytrocytů, tím se zvyšuje viskozita krve. Tím je poškozena mikrovaskulární perfuze. V další fázi se objevují strukturální změny, jako je ztlustění bazální membrány, hyperplazie endotelových buněk, objevují se arteriovenózní spojky, které snižují endoneurální perfuzi a vedou ke zvýšení venózního tlaku a tortuozitám (Low

Diabetická neuropatie je definována jako periferní postižení somatických nebo autonomních nervů přisuzované pouze diabetu. Řadí se mezi pozdní diabetické komplikace a představuje zá-

Obrázek 1. Schéma oxidativní fosforylace za normálního stavu a při hyperglykémii. Za normálních okolností vznikne určité množství superoxidu, který se mění na peroxid vodíku (plné šipky). Ten je redukován pomocí redukovaného glutationu na vodu (plné šipky), takže přeměna na škodlivé hydroxylové radikály se prakticky nerealizuje (čárkovaná šipka). Při hyperglykémii probíhá oxidativní fosforylace s větší intenzitou (silné šipky), vytvoří se větší množství superoxidu a peroxidu vodíku (silné šipky), tvorba redukovaného glutationu je oslabena (při aktivaci polyolové dráhy – viz obrázek 2), takže redukce na vodu probíhá s menší intenzitou (čárkované šipky). Přebytečný peroxid vodíku se za účasti železa a mědi přeměňuje na vysoce škodlivé hydroxylové radikály (silná šipka), které poškozují nerv



et al., 1999; Krahulec, 1999; Škrha, 2005). Periferní nervy u diabetiků jsou rovněž zvýšeně náchylné k ischemické/reperfuční lézi.

Metabolické změny způsobují i **přímé postižení nervových vláken**. Vznikají abnormity ve struktuře axonů a myelinové pochvy, které se podílejí nejspíše na atrofii a degeneraci axonů a segmentální demyelinizaci. Nejdůležitější metabolické změny jsou oxidační stres, zvýšená aktivita polyolové dráhy, tvorba pokročilých produktů glykace, porucha omega-6 esenciálních mastných kyselin, deficit neurotrofických faktorů, imunologické faktory a dyslipidémie (Škrha, 2005).

Oxidační stres

Hlavní úlohu zde mají **reaktivní formy kyslíku a dusíku**. Jsou to látky, které reagují s různými biologickými strukturami – lipidy, proteiny, nukleovými kyselinami, a působí za určitých okolností toxicky. Jsou schopné poškodit a případně i usmrtit organismus. Jen některé z reaktivních forem kyslíku a dusíku jsou tzv. volné radikály obsahující nepárový elektron. Z reaktivních forem kyslíku volnými radikály jsou například superoxid – O_2^- a hydroxylový radikál – $HO^\bullet$, volným radikálem není peroxid vodíku H_2O_2 . Z reaktivních forem dusíku volným radikálem je oxid dusnatý – NO , volným radikálem není peroxynitrit – $ONOO^-$.

Mitochondriální oxidativní fosforylace za určitých okolností hlavní měrou přispívá ke tvorbě reaktivních forem kyslíku u některých onemocnění (obrázek 1). Oxidativní fosforylace je pochod, při kterém je energie chemických vazeb živin transformována do adenosintrifosfátu (ATP). Představuje hlavní dráhu syntézy ATP. Při tomto pochodu je většina molekulárního kyslíku redukována na vodu. Asi 1–4 % kyslíku jsou však inkompletně redukována na superoxid a další superoxid se tvoří v mitochondriálním elektronovém transportním řetězci (Figueroa-Romeo et al., 2008).

Superoxid je nejběžnější reaktivní formou kyslíku a hlavní reaktivní formou kyslíku produkovanou v mitochondriích. Z něho se vytvářejí další reaktivní formy kyslíku a dusíku pomocí různých enzymatických a neenzymatických reakcí. Pomocí enzymu superoxid dismutázy (SOD) je superoxid přeměněn na peroxid vodíku. Tento peroxid vodíku je za normálních okolností redukován za pomoci glutationu a enzymu glutathion peroxidázy a katalázy na vodu. Tím se mitochondrie zbavují za normálních poměrů reaktivních forem kyslíku. Pokud však tato neutralizační reakce nefunguje v dostatečné míře, za přítomnosti tzv. tranzitních kovů, jako je železo a měď, se z peroxidu vodíku vytváří hydroxylový radikál. Hydroxylové radikály jsou vysoce reaktivní a vedou k poškození organel tím, že atakují DNA, proteiny a lipidy.

Mitochondriální reaktivní formy kyslíku také reagují s oxidem dusnatým (NO) produkovaným mitochondriální syntázou NO . Reakcí superoxidu s NO vzniká toxický peroxynitrit ($ONOO^-$) vedoucí k apoptóze (Figueroa-Romeo et al., 2008).

Za normálních okolností neurony periferního nervu mají kapacitu odstraňovat reaktivní formy kyslíku. Superoxid a peroxid vodíku jsou normálními vedlejšími produkty mitochondriálního elektronového transportního řetězce. Již zmíněný glutathion za pomoci glutathion peroxidázy a katalázy jsou za normálních okolností schopné odstranit tyto vedlejší metabolické produkty.

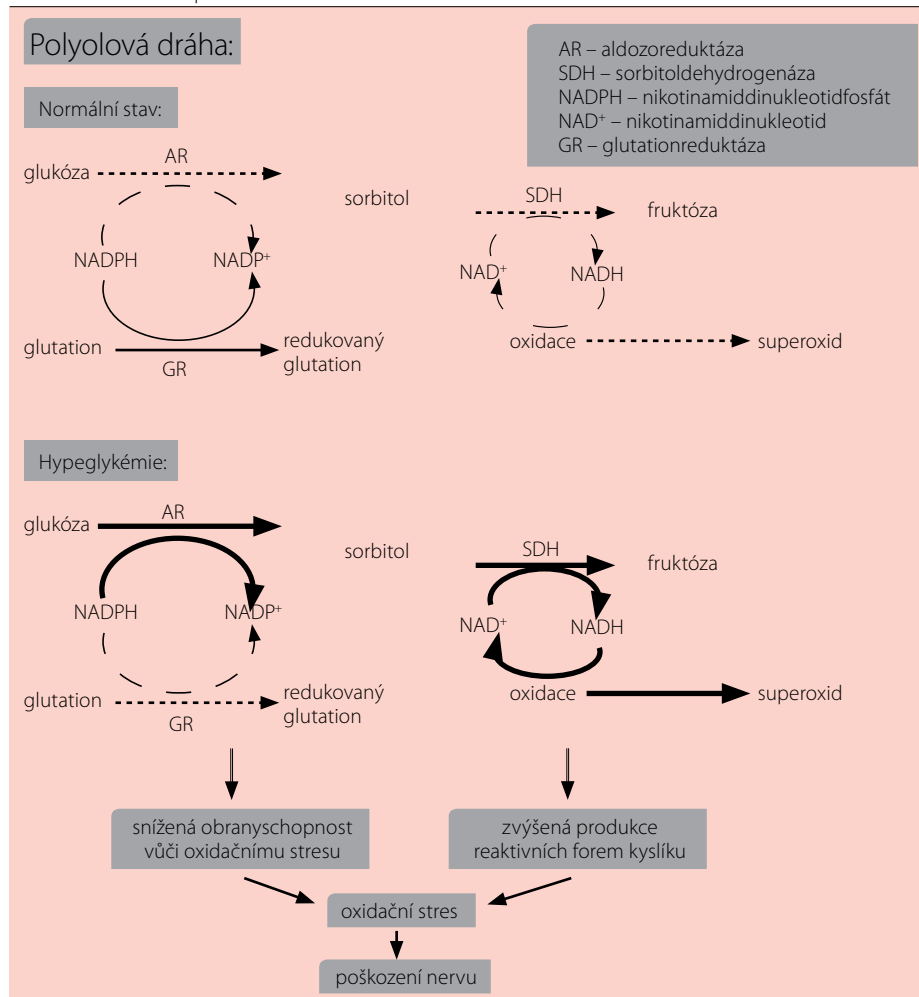
Ovšem hyperglykémie výrazně zvyšuje mitochondriální aktivitu a následnou tvorbu superoxidu. Tak excesivní mitochondriální aktivita vede k nadměrné produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku v neuronu, které glutathion nestačí odstranit, což vede k progresivní dysfunkci organel. Hyperglykemií indukované mitochondriální změny zahrnují také uvolnění cytochromu C, aktivaci kaspázy 3, alteraci biogeneze a dělení buněk, což vede k apoptóze. Mitochondrie jakožto zdroj reaktivních forem kyslíku a dusíku jsou první struktury, které jsou poškozeny. Axony neuronů jsou obzvláště citlivé k hyperglykémii, protože obsahují vysoký počet mitochondrií, na jejichž energii jsou závislé. Protože tyto mitochondrie se stávají progresivně dysfunkční, axony mají nedostatek energie, což způsobuje axonální degeneraci (Leininger et al., 2006). Význam oxidačního stresu dokládá i účinnost alfa-lipoové kyseliny u diabetické neuropatie, silného antioxidantu, který zamezuje hydroxylové radikály a superoxid a regeneruje glutathion (Ziegler et al., 2004).

Polyolová dráha

Nerv, sítnice, ledvina a krevní cévy jsou obzvláště vulnerabilní k hyperglykémii, protože vychytávání glukózy v těchto tkáních nezávisí na inzulinu. Glukóza vstupuje do nervových buněk a buněk dalších vulnerabilních tkání facilitovanou difuzí pomocí transportérů nezávislých na inzulinu. Proto chronická extracelulární hyperglykémie způsobí zvýšenou koncentraci glukózy uvnitř těchto buněk. Dochází tak k saturaci normální glykolytické cesty, což vede ke zvýšené aktivitě tzv. polyolové dráhy, která probíhá ve dvou stupních (obrázek 2).

V prvním stupni enzym aldozoreduktáza (AR) mění glukózu na sorbitol. Kofaktorem této reakce je NADPH (nikotinamidnukleotidfosfát), který se mění na $NADP^+$. Ve druhém stupni je sorbitol enzymem sorbitoldedehydrogenázou přeměněn na fruktózu. Kofaktorem této reakce je NAD^+ (nikotinamidnukleotid), který se

Obrázek 2. Polyolová dráha je za normálních okolností potlačena (přerušované šipky). Je dostatečné množství NADPH, který slouží jako kofaktor pro reakci redukující glutation (plná šipka). Při hyperglykémii je zvýšená aktivita polyolové dráhy (silné šipky), při které se jako kofaktor spotřebovává v prvním stupni NADPH (při přeměně glukózy na sorbitol), takže redukce glutationu je potlačena (přerušovaná šipka). Ve zvýšené míře probíhá i druhý stupeň polyolové dráhy (přeměna sorbitolu na fruktózu), přitom se spotřebovává jako kofaktor NAD⁺, k jehož regeneraci je nutná oxidační reakce, při níž vzniká superoxid (reaktivní forma kyslíku). Dochází na jedné straně ke snížení redukovaného glutationu, který přeměňuje superoxid na vodu (viz obrázek 1) a tedy ke snížení obranyschopnosti vůči oxidačnímu stresu. Na druhé straně se zvýšeně produkují reaktivní formy kyslíku. Obojí vede k snazšímu rozvoji oxidačního stresu a poškození nervu



současně mění na NADH (Oates, 2008). NADPH a NAD⁺ jsou kofaktory, které mají přímou vazbu k oxidačnímu stresu. NADPH je totiž současně nezbytný ke tvorbě redukovaného glutationu, který pomocí glutation peroxidázy a katalázy mění peroxid vodíku na vodu (viz výše) a odstraňuje tak reaktivní formy kyslíku z mitochondrií. Je-li NADPH spotřebováván polyolovou dráhou, je nedostatek glutationu a klesá obranyschopnost organismu proti oxidačnímu stresu. NAD⁺ se uplatňuje při druhém stupni polyolové dráhy a mění se přitom na NADH. K jeho regeneraci je zapotřebí oxidace, při které zároveň vzniká superoxid, základní reaktivní forma kyslíku. Druhý stupeň polyolové dráhy tak vede ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku. Snížená obranyschopnost organismu vůči oxidačnímu stresu a současně zvýšená produkce reaktivních forem kyslíku vede k oxidačnímu stresu,

k dysfunkci nervu a k jeho poškození. Tento mechanismus se zdá být mnohem důležitější, než samotné hromadění osmoticky aktivního sorbitolu a fruktózy v nervu, tzv. osmotický stres (Oates, 2008). Intracelulární oxidační stres, zprostředkovaný aktivací NADPH oxidázy, aktivuje také transkripci nukleárního faktoru γ -B (NF- γ B).

Byla vyvinuta řada inhibitorů aldozoreduktázy. Jejich použití u experimentálního diabetu způsobilo redukcí tvorby sorbitolu, zlepšilo vedení vzruchu nervem a byl pozorován i zlepšený průtok krve nervem. Dvojitě slepé placeboem kontrolované studie u lidské diabetické neuropatie však ukázaly nepříjemné vedlejší účinky nebo neúčinnost při nižších dávkách.

Při hyperglykémii dochází také k modifikaci aktivity **proteinkinázy C** (PKC). PKC patří do skupiny strukturálně homogenních enzymů, které ovlivňují signální transdukcí a aktivovaná PKC

iniciuje uvnitř buňky kaskádu dějů, vedoucích k regulaci intracelulárních procesů. Aktivace PKC je za normálních podmínek přechodná a závisí na endogenně produkovaném diacylglycerolu (DAG) a kalcium. PKC významně ovlivňuje cévní permeabilitu, krevní průtok i angiogenezi. Působí také na intracelulární adhezivní molekuly a cytokiny, jako je např. transforming growth factor- β (transformační růstový faktor β) nebo vascular endothelial growth factor (cévní endotelový růstový faktor – VEGF). Při aktivaci polyolové dráhy dochází k redukcí aktivity endoneurální PKC se snížením exprese izoformy PKC α a relativnímu zvýšení PKC β . Deplece intracelulárního myoinositolu vede k depleci fosfatidylinositolu, což následně snižuje produkci DAG a aktivitu PKC.

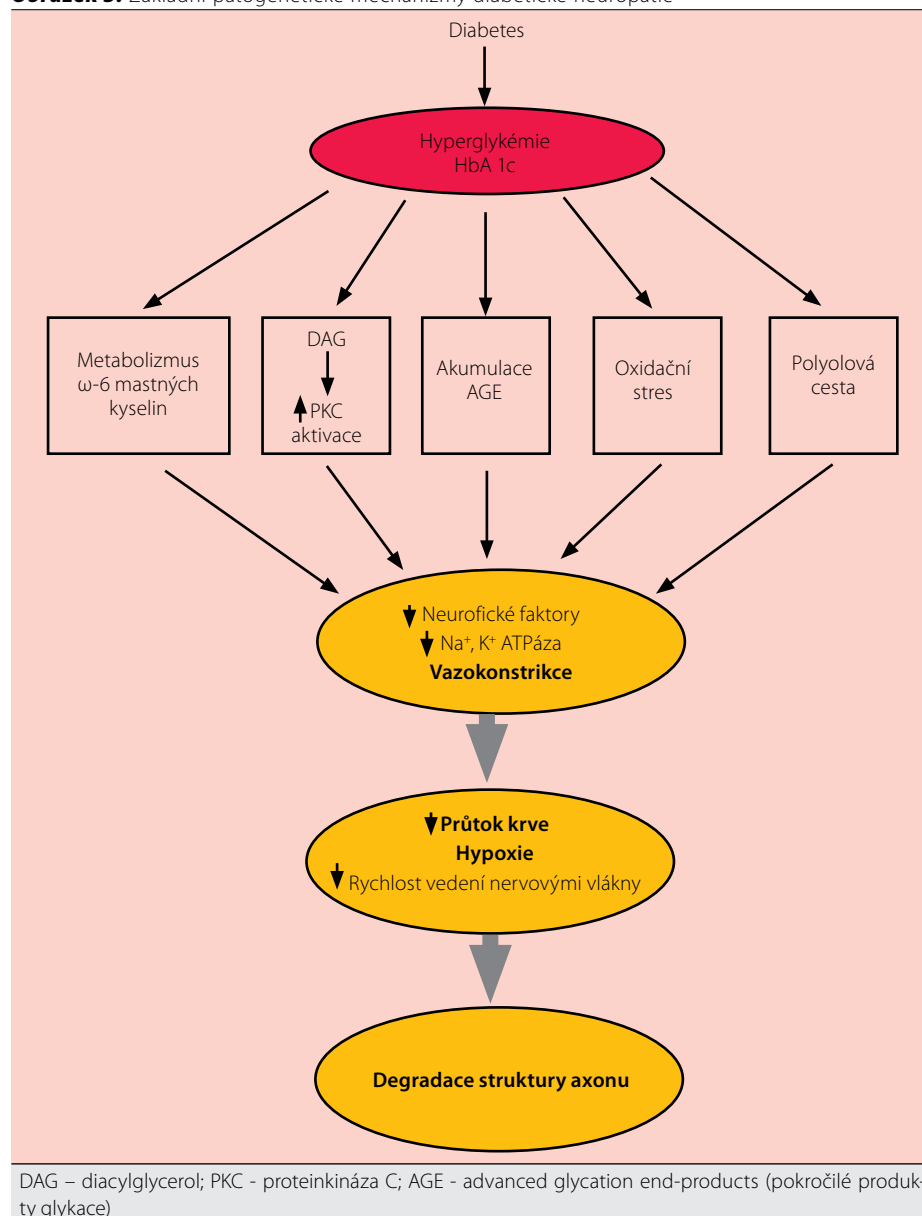
Neenzymová glykace

Cukry, jako je glukóza, reagují neenzymaticky s aminokyselinami proteinů, což vede ke tvorbě časných produktů glykace (Schiffových bazí a Amadoriho produktů), které jsou poté na proteinech s dlouhým biologickým poločasem postupně konvertovány na **pokořilé produkty glykace (advanced glycation end-products – AGE)**. Tento proces je znám též jako Maillardova reakce. Glykace je závislá na koncentraci glukózy, a proto je u diabetiků zvýšena. Struktura některých produktů pokročilé glykace byla identifikována, jde např. o CML (N-carboxymetyl-lysin), pentosidin a pyrallin (Singh et al., 2001). Velmi důležitá je reakce AGE s jejich receptory, tzv. RAGE (receptor for AGE) na makrofázích. Vede k aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B) a ten vede ke tvorbě endotelinu 1 s následnou vazokonstrikcí, a dále tkáňového faktoru a trombomodulinu s následným prokoagulačním stavem a též zvyšuje expresi adhezivní molekuly VCAM 1. Tyto mikrovaskulární komplikace postihují i vasa nervorum. Navíc akumulace AGE ve vasa nervorum vede i k anatomickým změnám, jako je ztlustění cévních stěn. Výsledkem těchto procesů je okluze a ischemie v periferním nervu. Navíc studie in vitro ukázaly, že glykace axonálních cytoskeletálních proteinů, jako je tubulin, aktin a neurofilamenta, mají za následek zpomalený axonální transport, atrofii a degeneraci (Singh et al., 2001).

Význačným inhibitorem AGE je aminoguanidin, který má příznivý efekt na průtok krve nervem i rychlost vedení vzruchu u diabetických krys (Škrha, 2005).

Esenciální mastné kyseliny

Na rozvoji diabetické neuropatie se podílejí také omega-6-mastné kyseliny. Hyperglykémie,

Obrázek 3. Základní patogenetické mechanismy diabetické neuropatie

hypoinzulinémie a oxidační stres mají za následek nízkou aktivitu enzymu delta-6-desaturázy. Tím je porušena konverze kyseliny linolenové na arachidonovou, což vede ke snížené tvorbě prostaglandinů PGE₁ a PGI₂. Poruší se poměr mezi prostaglandinem PGI₂ a tromboxanem TxA₂, dochází k poruše mikrocirkulace a endoneurální hypoxii (Krahulec, 1999).

Neurotrofické faktory

V patogenezi diabetické neuropatie možná hraje úlohu též deficit neurotrofických faktorů. Snížená syntéza nervového růstového faktoru (NGF) hraje pravděpodobně úlohu při vzniku poruch tenkých vláken, které se uplatňují při pocítování bolesti a tepelných pocitů. Neurotrofin 3 je pravděpodobně zodpovědný za přežívání silných nervových vláken důležitých pro pocítování vibrací a pro motorické funkce. Dalšími zkoumanými

neurotrofními faktory je inzulinu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor-1) a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Vinik, 2004).

Imunitní mechanismy

Séra pacientů s diabetem 2. typu a polyneuropatií obsahují autoimunitní imunoglobulin, který indukuje apoptózu nervových buněk. Expres tohoto imunoglobulinu je ve vztahu k tíži neuropatie. Má se za to, že spolu s hyperglykemií může přispívat k polyneuropatii poškozením senzitivních a autonomních neuronů (Boulton, 2004).

Dyslipidémie

V nedávné době se zjistilo, že dyslipidémie je důležitý nezávislý faktor pro vývoj diabetické neuropatie. U diabetu dochází vlivem systémového oxidačního stresu k modifikaci plazmatických lipoproteinů. LDL spontánně oxidují a tvoří tzv.

oxidované LDL (oxLDL). U pacientů s diabetem 1. i 2. typu sérové hladiny oxLDL mají spojitost s diabetickou polyneuropatií. OxLDL působí na neurony ganglií zadních kořenů míšních prostřednictvím lectin-like oxidized LDL receptoru 1 (LOX1). Následně dochází k endocytóze oxLDL, k aktivaci NAD(P)H oxidázy a ke zvýšené tvorbě superoxidu v neuronech. Aktivují se mechanismy buněčné smrti (Vincent et al., 2009).

Jak je z přehledu patrné, patofyziologie distální symetrické převážně senzitivní polyneuropatie je velmi komplexní (obrázek 3). V současné době se udává sedm hlavních mechanismů, které přispívají k patogenezi diabetické neuropatie, které ale nepůsobí samostatně, ale ve vzájemné komplexní interakci (Ziegler, 2008):

- aktivace metabolické polyolové cesty, která vede k akumulaci sorbitolu a fruktózy, depleci myoinositolu a redukcí Na⁺-K⁺-ATPázové aktivity
- poruchy metabolismu ω-6 esenciálních mastných kyselin (linolová) a prostaglandinu, což vede k alteraci struktury nervové membrány a mikrovaskulárním a hemoreologickým poruchám
- endoneurální mikrovaskulární deficity s následnou ischemií a hypoxií a oxidativní stres
- alterace aktivity proteinkinázy C β (PKC β)
- deficit neurotrofických faktorů jako nerve growth factor (NGF), neurotrofin-3 and insulin-like growth factor, alterace axonálního transportu
- akumulace ne-enzymatických pokročilých produktů glykace (AGE) v nervu nebo cévních proteinech
- imunologické procesy s protilátkami proti vagu, sympatickým gangliím a nadledvinové dření a také zánětlivé změny.

O patofyziologii dalších typů diabetické neuropatie je známo podstatně méně

Ostatní typy diabetické polyneuropatie

Akutní bolestivé neuropatie se vyznačují bolestí, často výrazným váhovým úbytkem, depresí a u mužů hojně erektilní dysfunkcí. Je spojena obvykle se špatnou glykemickou kontrolou a může následovat epizoda ketoacidózy. Může se však naopak vyvinout též po náhlém zlepšení glykemické kontroly, např. po zavedení léčby inzulinem, ale i po orálních hypoglykemických lécích (Boulton et al., 2004; Shakher a Stevens, 2011). Některé nálezy nasvědčují, že by mohla být ve vztahu k ischemii nervu. Byly pozorovány abnormality epineurálních cév s arteriovenózními

zkraty a proliferujícími novými cévami, které připomínaly nové cévy pozorované u retinopatie. Důsledkem by mohl být steal efekt, vedoucí k ischemii endoneuria (Tsfaye et al., 1996).

Tzv. rychle reverzibilní hyperglykemická neuropatie se vyskytuje u pacientů s nedávno diagnostikovaným nebo přechodně špatně kontrolovaným diabetem. Manifestuje se distálními senzitivními příznaky a nacházíme rychle reverzibilní abnormality nervového vedení. Je nepravděpodobné, že by tato neuropatie byla způsobena strukturálními abnormalitami, neboť úprava brzy následuje obnovu euglykémie (Shakher a Stevens, 2011).

Fokální a multifokální neuropatie. Proč **fokální úžínové mononeuropatie**, jako je syndrom karpálního tunelu a další, jsou častější u diabetických pacientů, zejména u těch, kteří mají distální symetrickou převážně senzitivní neuropatii, není známo. Soudí se, že diabetes mellitus různými mechanismy způsobuje, že periferní nervy jsou více náchylné ke kompresi. Mohlo by se tak dít výraznějším ovlivněním axonálního transportu kompresí u diabetických pacientů, podílet se mohou i změny v mikrovaskulární struktuře diabetického nervu a změny v retrográdním axonálním transportu. Někteří uvádějí i možnou souvislost s obezitou u diabetu, kdy by např. akumulace tuku v karpálním tunelu mohla vést ke kompresi n. medianus (Wilbourn, 1999).

Kraniální neuropatie se u diabetických pacientů vyskytují méně často, hlavně u starších jedinců s dlouhotrvajícím diabetem, ale mohou být někdy i první manifestací diabetu. Z hlavových nervů bývají postiženy n. oculomotorius, abducens a trochlearis, udává se také častější postižení n. facialis (Boulton et al., 2004). Čtyři případy diabetické léze n. oculomotorius byly sledovány histopatologicky. Prokázaly vyblednutí barvení myelinu centrofascikulárně. Byl přijat model fokální ischemie, která způsobuje segmentální demyelinizaci s následnou remyelinizací. Tento závěr by však měl být přijat s opatrností, protože akutní ischemické postižení by mělo způsobit axonální degeneraci (Asbury, 1970).

Diabetická trupová radikuloneuropatie postihuje pacienty ve středním a vyšším věku s převahou mužů. Hlavním příznakem je bolest lokalizovaná v pruhu kolem dolní hrudní nebo břišní stěny. Bývá též kožní hyperestezie a může být přítomna i slabost s vyklenutím břišní stěny. Nejsou k dispozici patologické studie. Lokalizace léze může být pravděpodobně různá. Někteří upřednostňují radikulopatii, opírají se o nálezy denervací v paraspinnálních svalech. Ty však nejsou ve všech případech a léze by proto mohla být více perifernější v interkostálních nebo subkostálních

nervech. Charakter senzitivního postižení ukazuje i na možnost postižení ramí posteriores spinálních nervů nebo rovněž na interkostální nervy. Náhly začátek poukazuje na ischemické postižení a tedy vaskulární příčinu, ačkoliv výskyt u pacientů obecně s horší glykemickou kontrolou poukazuje i na možnost metabolické komponenty (Boulton et al., 2004; Watkins et Thomas, 1999).

Proximální diabetická neuropatie (diabetická amyotrofie) se typicky vyskytuje u starších pacientů s diabetem 2. typu. Hlavním klinickým příznakem je jednostranná nebo asymetrická oboustranná bolest ve stehně, někdy také v lýži a lumbální krajině. Slabost je rovněž jednostranná nebo asymetrická a postihuje zejména proximální svaly dolní končetiny, zvláště extenzory kolene, flexory kyčle, někdy též extenzory kyčle. Postižené svaly atrofují (Boulton et al., 2004; Shakher et Stevens, 2011). Zatím je známo jen málo faktorů, které vedou ke vzniku tohoto postižení. Jeden názor preferuje jako příčinu ischemii na základě dřívějších nálezů infarktů v proximálních femorálních, obturatorních nervech a v lumbosakrálním plexu. Jiní navrhovali metabolickou příčinu postihující distální větve proximálních motorických nervů (Boulton et al., 2004). Do značné míry překvapením byly klinicko-patologická práce, které zjistily epineurální perivaskulární zánět při mikrovaskulitidě postihující lumbosakrální kořeny, plexus a periferní nervy (Said et al., 2003). Proto byl použit též název **diabetická lumbosakrální radikuloplexopatie**. Důsledkem tohoto postižení byla axonální degenerace se sekundární segmentální demyelinizací. Na základě těchto nálezů odborníci z Mayo kliniky též navrhli imunosupresivní terapii, jako je pulzní intravenózní metylprednisolon, intravenózní imunoglobuliny nebo plazmaferéza (Thaisetthawatkul et Dyck, 2010).

Závěr

Přes dosud mnohé nezodpovězené otázky došlo v posledních desetiletích k význačnému pokroku v patofyziologii distální symetrické převážně senzitivní neuropatie. Méně je zatím známo o fokálních a multifokálních formách. Věřme, že budoucnost přinese další poznatky, které přispějí k lepšímu pochopení patofyziologie a odrazí se i v léčebné strategii.

Literatura:

1. Asbury AK, Aldredge H, Hershberg R, Fisher CM. Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinico-pathological study. Brain 1970; 93: 955–966.
2. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Soslenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004; 27: 1458–1486.
3. Figueroa-Romeo C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. Rev Endocr Metab Disord 2008; 9: 301–314.

4. Jack MM, Wright DE. Role of advanced glycation endproducts and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. Trans Res 2012; 159: 355–365.
5. Kim HC, Cho YJ, Ahn CW, Park KS, Kim JC, Nam JS, Im YS, Lee JE, Lee SC, Lee HK. Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy. Diabet Med 2009; 26: 1228–1234.
6. Krahulec B. Patogeneza diabetické neuropatie. In: Krahulec B, Žúži M, Vozár J, Kučera P, Mazárová V. Diabetická polyneuropatia. Bratislava: Lufema, 1999: 11–18.
7. Leininger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, Feldman EL. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. Nat Clin Prac 2006; 2: 620–628.
8. Low PA, Nickander KK, Scionti L. Role of hypoxia, oxidative stress, and excitatory neurotoxins in diabetic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK. Diabetic Neuropathy (2nd ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999: 317–329.
9. Mazárová V, Bouček P. Diabetická neuropatie. In: Bartoš V, Pelikánová T. Praktická diabetologie (3. vyd.). Praha: Maxdorf, 2003. 259–270.
10. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. Curr Drug Targets 2008; 9: 14–36.
11. Said G, Lacroix C, Lozeron P, Robert A, Planté V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. Brain 2003; 126: 376–385.
12. Shakher J, Stevens M. Update on the management of diabetic polyneuropathies. Diabetes Metab Syndr Obes 2011; 4: 289–305.
13. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia 2001; 44: 129–146.
14. Škrha J. Patofyziologie a patogeneze diabetické polyneuropatie. Vnitř Lék 2005; 51: S29–S34.
15. Tsfaye S, Malik RA, Harris N, Jakubovski JJ, Mody C, Rennie IG, Ward JD. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycemic control (insulin neuritis). Diabetologia 1996; 39: 329–335.
16. Tsfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28(Suppl 1): 8–14.
17. Thaisetthawatkul P, Dyck PJ. Treatment of diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Curr Treat Option N 2010; 12: 95–99.
18. Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, Feldman EL. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. J Peripher Nerv Sys 2009; 14: 257–267.
19. Vinik AL. Advances in diabetes for the millenium: New treatments for diabetic neuropathies. Med Gen Med 2004; 6(Suppl 3): 1–7.
20. Walkins PJ, Thomas PK. Diabetic Truncal radiculoneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK. Diabetic Neuropathy (2nd ed). Philadelphia: W.B. Saunders Comapny, 1994: 68–473.
21. Wilbourn AJ. Diabetic entrapment and compression neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK. Diabetic Neuropathy (2nd ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999: 481–508.
22. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? J Diabetes Invest 2011; 2: 18–32.
23. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a metaanalysis. Diabet Med 2004; 21: 114–121.
24. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? Diabetes Care 2008; 31(Suppl 2): S255–S261.

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.
Neurologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 323 00 Plzeň
kotas@fnplzen.cz

