

Distální symetrická diabetická polyneuropatie

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Distální symetrická senzitivní a motorická polyneuropatie je nejčastějším typem diabetické neuropatie, se kterou se v klinické praxi setkáváme. Prevalence kolísá v závislosti na použitých diagnostických instrumentech od 22,7 do 54 % u diabetes mellitus 1. typu a od 32,1 do 45 % u diabetes mellitus 2. typu. Hlavní rizikové faktory pro vznik a progresi diabetické neuropatie představují věk, délka trvání diabetu, hyperglykémie a kardiovaskulární rizika. Stupeň závažnosti diabetické neuropatie hodnotíme pomocí kompozitních skóre. V klinické praxi je vždy nutné vyloučit jinou příčinu periferní neuropatie, než je diabetes mellitus. Tato forma představuje významný rizikový faktor pro vznik diabetické neuropatické nohy a je nejčastěji provázená neuropatickou bolestí. V léčbě má hlavní význam dlouhodobá kompenzace hyperglykémie, která může zpomalit progresi neuropatie.

Klíčová slova: diabetická neuropatie, distální symetrická diabetická neuropatie, neuropatická bolest, elektromyografie, hodnocení diabetické neuropatie.

Distal symmetrical diabetic polyneuropathy

Distal symmetrical diabetic polyneuropathy is a most frequent type of diabetic neuropathy in clinical practice. Prevalence of diabetic neuropathy fluctuates in diabetes mellitus type 1 from 22.7 % to 54 % and in diabetes mellitus type 2 from 32.1 % to 45 %. There is now strong evidence, that main risk factors for development and progression of diabetic peripheral neuropathy are age, duration of diabetes mellitus and traditional cardiovascular risk factors. Severity of diabetic neuropathy is evaluated by different composite scales and scores. The diagnosis of diabetic neuropathy is a diagnosis „per exclusionem“ and is necessary to exclude other causes of peripheral neuropathy. Distal symmetrical diabetic neuropathy is an important risk factor for the diabetic neuropathic foot and painful diabetic neuropathy. There is no effective cure and good glucose control is important to prevent progression of diabetic neuropathy.

Key words: diabetic neuropathy, distal symmetric diabetic neuropathy, neuropathic pain, electromyography, staging of diabetic neuropathy.

Neurol. praxi 2012; 13(Suppl. E): 12–15

Seznam zkratk

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie
 CMAP – sumační svalový akční potenciál
 DML – distální motorická latence
 DSPN – diabetická symetrická senzitivní a motorická polyneuropatie
 EMG – elektromyografie
 MGUS – monoklonální gamapatie blíže neurčeného významu
 MNCV – motorická rychlost vedení nervem
 MNSI – The Michigan neuropathy screening instrument
 MUP – potenciál motorické jednotky
 SNCV – senzitivní rychlost vedení nervem
 SNAP – senzitivní nervový akční potenciál
 TNS – The total neuropathy score
 UENS – The Utah early neuropathy scale

stižena. Torontský expertní panel v r. 2009 označil tuto formu jako typickou v případě, že prokazatelně souvisí s chronickou hyperglykémií, metabolickými poruchami a mikroangiopatií. Za formu atypickou považuje takové formy DSPN, kde převažují monofázické nebo fluktuující poruchy tenkých vláken nebo autonomních nervů, které nejsou těsně spjaté s chronickou hyperglykémií, metabolickými poruchami a mikroangiopatií (Tefaye et al., 2010). Současný demografický vývoj ukazuje stárnutí populace a vyšší prevalenci diabetes mellitus 2. typu (90 % všech diabetiků), což znamená vyšší výskyt DSPN v našich ordinacích, zejména v populaci starší než 55 let (prevalence DSPN u DM 1. typu je 66 %, u DM 2. typu je 59 %) (Dyck et al., 1993).

Závažné mikrovaskulární, makrovaskulární a neuropatické komplikace diabetu významně ovlivňují nejen kvalitu života diabetiků, ale představují i závažný socioekonomický problém (náklady na léčbu, vzrůstající morbidita a mortalita diabetiků). DSPN zůstává i dnes často přehlédnutá. Současné průzkumy ukazují, že lehké formy DSPN nejsou diagnostikovány až u 60 % diabetiků a rozvinuté formy DSPN až ve 30 % (Argoff et al., 2006; Tefaye, 2009). Recentní průzkum Americké diabetologické asociace (ADA) ukázal, že necelé 2/3 diabetiků spojuje své neuropatické potíže s diabetem, z toho 42 % diabetiků o nich řekne svému lékaři a u pouhých 25 % diabetiků je stanovena správná diagnóza DSPN (ADA survey, 2005).

Tabulka 1. Rizikové faktory pro diabetickou neuropatii (dle Harati, 2007; Tefaye et al., 2005; Ambrosch et al., 2001)

Ovlivnitelné rizikové faktory	Neovlivnitelné rizikové faktory
špatná kompenzace diabetu	délka trvání diabetu
obezita	věk
hyperlipidémie/hypertriglycidémie	mužské pohlaví
hypertenze	výška postavy
neurotoxické léky	rodový výskyt DPN
deficit vitamínu B12/vyšší homocystein	hyperaktivita aldózeroeductázy
etylizmus a kouření	genotyp angiotenzin konvertujícího enzymu

Úvod

Diabetická symetrická senzitivní a motorická polyneuropatie (DSPN) je nejčastější formou diabetické periferní neuropatie a představuje až 72 % všech diabetických neuropatií (Ambler, 2006). Tato forma postihuje senzitivní i motorická nervová vlákna a její klinické symptomy závisí na délce a na typu nervových vláken, která jsou symetricky po-

Tabulka 2. Přehled abnormalit při postižení tenkých a silných nervových vláken u DSPN (Ehler, 2005; Ehler, 2009)

Neuropatie tenkých vláken	Neuropatie silných vláken
neuropatická bolest výrazná (alodynie, dysestézie, hyperalgie)	senzitivní příznaky málo výrazné
není porucha hlubokého čítí	výrazná porucha vibračního čítí, polohocitu a pohybecitu
výrazná porucha termického čítí	vnímání tepla a chladu neporušeno
myotatické reflexy zachovány	myotatické reflexy snižené až vymizelé
svalová síla neporušená	oslabení a atrofie akrálních svalů na nohou
neurofyziologické vyšetření je normální	výrazně abnormní neurofyziologické nálezy
kožní biopsie prokáže úbytek intra-epidermálních nervových vláken	

Rizikové faktory DPN

V klinické praxi je významné rozlišovat rizikové faktory pro vznik diabetické neuropatie na ovlivnitelné a neovlivnitelné (tabulka 1). Mezi nejvýznamnější faktory patří délka trvání diabetes mellitus a kompenzace hyperglykémie. Z dalších faktorů jsou významné např. hyperlipidémie (zejména hypertriglyceridémie), věk, hypertenze nebo nutriční karence. Životní styl (obezita) a závislosti, jako je alkohol a kouření, rovněž významně přispívají ke vzniku a progresi diabetické neuropatie (Tesfaye et al., 1996).

Klinické symptomy

Vývoj klinických příznaků bývá obvykle pozvolný, jen výjimečně akutní. Přestože diabetik nemá subjektivní potíže, může neurologické vyšetření prokázat areflexii L5/S2 nebo poruchu vibračního čítí. Distribuce a charakter neuropatických symptomů závisí na délce nervového vlákna a na typu poškozených nervových vláken. První symptomy DSPN se manifestují na prstech obou nohou, obvykle symetricky (model dying back neuropatie). Progresivní průběh znamená rozšíření neuropatických symptomů ke kotníkům a postupně ke kolenům (symetrická ponožkovitá resp. punčochovitá porucha čítí). Pokud nedojde ke stabilizaci stavu, progresi neuropatických symptomů pokračuje i na prstech obou rukou, k zápěstí a loktům. Ve velmi pokročilých stadiích DSPN se poruchy čítí mohou manifestovat i na trupu a na hlavě. Závislost klinických symptomů na typu poškozených nervových vláken se manifestuje celým spektrem neuropatických symptomů, kdy na jedné straně spektra jsou příznaky postižení tenkých vláken Aδ (chlad + ostrá bolest) a C vláken (teplo + hluboká bolest), na druhé straně spektra jsou příznaky postižení silných myelinizovaných vláken Aβ (propriocepce, dotyk, tlak). Postižení senzitivních vláken je častější než vláken motorických. Bolestivé formy DSPN jsou spojeny s postižením tenkých vláken (neuropatická bolest a poruchy termické citlivosti), reflexy L2/S2 bývají výbavné,

vibrační citlivost bývá zachovaná a elektrofyziologické nálezy jsou normální nebo velmi chudé. Opakovaně zjišťujeme pouze poruchu termického prahu. Postižení tenkých vláken bývá častější u časných stadií DSPN. Zpočátku se projevují hyperestézie a hyperalgie, které přerůstají v palčivou nebo pálivou bolest, někdy vystřelujícího charakteru. Reflexy jsou obvykle výbavné, nacházíme poruchu termického prahu a lehkou taktilní hypestezii. Naproti tomu postižení silných vláken se projevuje poruchami taktilní a vibrační citlivosti, neoblastivými parestéziemi, areflexií L5/S2, později i reflexů L2/4 nebo ataxií dolních končetin (senzitivní ataxie). Zhoršuje se polohocit a pohybecit (neschopnost stoje na jedné noze), výrazně se horší stabilita za šera. Motorické postižení je u této formy vzácné, provází pozdější stadia DSPN a manifestuje se oslabením extenze prstů a nohy.

V klinické praxi neurologů, diabetologů a všeobecných praktických lékařů je základním imperativem aktivní přístup ve vyhledávání počátečních symptomů DSPN. Samozřejmostí všech zdravotníků, kteří pečují o diabetiky by mělo být nejen aktivně se dotazovat na poruchy čítí a nepříjemné pocity v obou nohou, ale také své pacienty vždy vyšetřit bez obuvi. Z objektivních testů do široké ambulantní praxe doporučujeme:

- vyšetření taktilní citlivosti planty Semmes Weinsteinovým 10 g filamentem
- vyšetření schopnosti poznat tupý a ostrý podnět neurotropy na obou chodidlech
- vyšetření vibrační citlivosti on-off metodou (pacient udává začátek a konec vjemu vibrace) na dorzální straně palce obou nohou graduovanou ladičkou

V případě ztráty vnímání bolesti a propriocepce na obou nohou hrozí riziko vzniku neuropatické osteoartropatie (Charcotův kloub). Vývoj neurogení osteoartropatie je důsledkem ztráty senzitivních protektivních mechanismů, což vede k rychlým degenerativním postižením chrupavek, tarzálních a metatarzálních kloubů. Neuropatické

kloubní poruchy se vyvíjí během několika týdnů a někdy i několika dnů (Ambler, 2006).

Screening diabetické neuropatie

V klinické praxi je snaha detekovat neuropatické symptomy DSPN co nejdříve, neboť klinické formy DSPN jsou ireverzibilní a léčebně lze dosáhnout pouze částečného zpomalení progresi DSPN do těžších stadií nebo symptomaticky léčit bolestivé formy DSPN. V klinické praxi jsou nejčastěji užívané jednoduché testy, jako je hodnocení taktilního čítí pomocí filamenta, vibračního čítí graduovanou ladičkou a rozlišení tupého nebo ostrého dotyku (viz výše) (Vondrová, 2010; Mazanec et al., 2009; Ambler, 2006; Ehler, 2005). Pro přesnější hodnocení vývoje DSPN v čase, pro hodnocení efektu léčby v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích (RCT), ve výzkumu DPN nebo v epidemiologických průzkumech se užívají kompozitní validované škály s definovanými parametry pro senzitivní poruchy, motorický deficit a neurofyziologické abnormity. K široce využívaným testům patří The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) (Feldman et al., 1994) nebo The Total Neuropathy Score (TNS) (Cornblath et al., 1999). Pro detekci časných stadií diabetické neuropatie s postižením tenkých vláken byla do klinické praxe uvedena The Utah Early Neuropathy Scale (UENS) (Singelton et al., 2008).

Kromě hodnocení vývoje DSPN z výše uvedených důvodů pomocí kompozitních škál je pro klinickou praxi důležité i hodnocení stupně postižení periferních nervů (staging). Pro běžnou klinickou praxi je užitečná kvantifikace postižení periferních nervů nejlépe v kombinaci klinických symptomů, objektivního a neurofyziologického vyšetření. Hlavním předpokladem je ovšem to, že hodnocení je jednoduché. Torontský panel expertů (Dyck et al., 2011) proto navrhuje hodnotit stadia DSPN dle tabulky 3.

Důraz na hodnocení stupně postižení periferních nervů na základě klinických symptomů DSPN pak podávají Minimální kritéria DSPN (tabulka 4).

Elektrodiagnostická studie u DSPN

Základní diagnostickou procedurou DSPN je elektromyografie (EMG). Dnes je EMG v klinické praxi běžně dostupná, ale její specifita i senzitivita má své limity. Specifita je limitovaná tím, že detekované abnormity nejsou specifické pouze pro DSPN, ale i pro periferní neuropatie jiné etiologie (např. zánětlivé neuropatie, toxické či hereditární). Senzitivita je limitovaná tím, že EMG detekuje pouze výpadové jevy, které postihují zejména silná a dobře myelinizovaná vlákna. Neuropatie, která postihuje selektivně pouze tenká vlákna (small fibre

Tabulka 3. Stupeň postižení periferních nervů u DSPN (Toronto consensus panel on DSPNs, 2009; Dyck et al., 2011)

0 – nejsou přítomny subklinické ani neurofyzilogické známky postižení periferních nervů

1a – subklinická forma DSPN je přítomna (abnormní senzitivní neurografie n. suralis a motorická neurografie n. peroneus), bez objektivních neuropatických příznaků a subjektivních symptomů

1b – subklinická forma DSPN je přítomna, objektivní neuropatické příznaky jsou přítomny, ale bez subjektivních neuropatických symptomů

2a – subklinická forma DSPN je přítomna, objektivní neuropatické příznaky jsou přítomny, subjektivní neuropatické symptomy jsou/nejsou přítomny

2b – subklinická forma DSPN je přítomna, pacient má oslabenou dorzální flexi nohy

Tabulka 4. Minimální kritéria DSPN (Toronto consensus panel on DSPNs, 2009; Dyck et al., 2011)

1. Možná klinická DSPN

- přítomnost subjektivních pozitivních neuropatických symptomů (např. pálivá a/nebo palčivá bolest, brnění a/nebo mravenčení, převážně v prstech, nohách nebo dolních končetinách)

- objektivní neuropatické příznaky (např. taktilní hypostezie na nohou, hypo nebo areflexie L5/S2)

2. Pravděpodobná klinická DSPN

- kombinace dvou nebo více subjektivních symptomů nebo objektivních příznaků DSPN (pozitivní neuropatické symptomy, snížená taktilní citlivost na nohou nebo hypo či areflexie L5/S2)

3. Definitivní klinická DSPN

- abnormální kondukční studie periferních nervů a subjektivní symptom/symptomy a objektivní příznak/příznaky DSPN

4. Subklinická DSPN (stupeň 1a)

- nejsou přítomny subjektivní symptomy ani objektivní příznaky DSPN, je abnormální kondukční studie na periferních nervech

Tabulka 5. Doporučený elektrodiagnostický algoritmus u DSPN

- Senzitivní neurografie n. radialis superficialis – amplituda SNAP + SNCV
- Senzitivní neurografie n. suralis – amplituda SNAP + SNCV
- Ratio amplitudy SNAP suralis/radialis < 0.4 prediktor axonální neuropatie
- Motorická neurografie n. ulnaris – DML, MNCV, amplituda CMAP
- Motorická neurografie n. peroneus – DML, MNCV, amplituda CMAP
- Motorická neurografie n. tibialis – DML, MNCV, amplituda CMAP

neuropatie), tedy může vykazovat normální EMG nálezy. Elektrodiagnostické nálezy u diabetické neuropatie jsou stejné u diabetiků 1. i 2. typu. Pro hodnocení abnormity je nutné si uvědomit, že DSPN je hlavně axonální polyneuropatie se sekundární demyelinizační lézí. V elektrodiagnostice DSPN užíváme jak kondukční studie (měření rychlosti vedení vzruchů nervovým vláknem), tak jehlovou elektromyografii. Abnormity, které detekujeme u DSPN, respektují délku nervového vlákna, tj. jsou výrazné v distálních segmentech periferních nervů. Pro časná stadia DSPN je rozhodující hodnocení senzitivních nervových vláken. Nejčastější je senzitivní neurografie n. suralis s hodnocením amplitudy senzitivního nervového akčního potenciálu (SNAP) a senzitivní rychlosti vedení nervem (SNCV). U pokročilých forem DSPN již nemusíme SNAP n. suralis vybavit. Dalším senzitivním nervem je n. radialis superficialis. Za citlivý parametr časných forem DSPN je považováno hodnocení poměru amplitud SNAP n. suralis/SNAP n. radialis (Pastore et al., 1999). SNCV bývá sníženo pro n. suralis na hodnoty 30–35 m/s, pro n. radialis superficialis na hodnoty 40–50 m/s. Motorické neurografie mohou být často normální u pacientů s převahou senzitivních neuropatických symptomů. Nejčastěji vyšetřujeme motorické neurografie n. peroneus, kdy nacházíme snížení motorické rychlosti vedení (MNCV) na hodnoty 30–40 m/s se snížením amplitudy sumačního svalového akčního potenciálu (CMAP). Další častou abnormitou u DSPN je prodloužení

distálních motorických latencí (DML) o 20–30%, zejména v anatomických úžinách (zápěstí). Jehlová EMG vykazuje abnormní nálezy u většiny pacientů s DSPN. Abnormity jsou časté zejména v distálních svalech nohou – řídké fibrilace a pozitivní ostré vlny, potenciály motorických jednotek (MUP) mají vyšší amplitudu a delší trvání, náborová křivka (recruitment pattern) je redukována. Změny v jehlové EMG mohou předcházet kondukční abnormity (Mendell, 2001). Z dalších elektrodiagnostických testů, které lze hodnotit u DSPN, je H reflex a výběrově vlna F (Vondrová, 2010).

Kožní biopsie

Kožní biopsie u DSPN jsou systematicky a cíleně prováděny zejména z výzkumných důvodů u small fibre neuropatií různé etiologie (Bednařík et al., 2009). Nepochybně umožňují detekovat časná stadia periferních neuropatií. U diabetiků se využívají k výzkumu a detekci časných forem bolestivých DSPN nebo u osob s prokázanou poruchou glukózové tolerance, jako časný biomarker DSPN (Vlčková et al., 2008). Základním

Tabulka 6. Diferenciální diagnostika distální symetrické formy diabetické neuropatie (dle Vondrové, 2010 a Ehlera, 2005)

- Metabolické a endokrinní – renální insuficience, jaterní onemocnění, porfýrie, hypotyreóza
- Zánětlivé neuropatie – chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie (CIDP)
- Neuropatie v rámci infekčních nemocí – neuroborrelióza, neuropatie u HIV
- Neuropatie při vaskulitidách – systémové a nesystémové
- Paraproteinemické neuropatie – gamapatie MGUS, mnohočetný myelom, osteosklerotický myelom
- Hereditární neuropatie – nemoc Charcot Marie Tooth
- Toxické a léky indukované neuropatie – alkoholismus, těžké kovy (Pb, Hg, As), cytostatika

parametrem je hodnocení hustoty intraepidermálních nervových vláken. V širší klinické praxi se tato metoda nerozšířila.

Diferenciální diagnostika DSPN

V klinické praxi není diferenciální diagnostika DSPN vždy jednoduchá a je to diagnóza per exclusionem. Distální symetrickou formu periferní polyneuropatie může vyvolat celá řada jiných chorob, které se objevují zejména u diabetiků 2. typu ve vyšším věku např. gamapatie, amyloidóza, systémová onemocnění, renální insuficience, léky indukované neuropatie, neuroborrelióza či chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie CIDP (Vondrová, 2010). Rozhodnutí, že DSPN souvisí s diabetem, je důležité i z toho důvodu, že rozvinutá forma DSPN je neléčitelná, zatímco některé stavy, které DSPN napodobují, jsou léčitelné. V praxi to znamená, že než označíme distální symetrickou periferní polyneuropatii u diabetika za DSPN, je nutné vyloučit jiné příčiny této formy periferní neuropatie. Podezření na jinou příčinu periferní neuropatie, než je diabetes, budí situace, kdy vývoj periferní neuropatie, zejména s rychlou progresí chabé paraparezy dolních končetin neodpovídá délce trvání diabetu, dobré kompenzaci hyperglykémie a kompliance pacienta. Podezření musí budit také distální asymetrické formy periferní neuropatie. Diferenciální diagnostiku DSPN v přehledu podává tabulka 6.

Základním úkolem neurologa v diagnostice DSPN je správně stanovit diagnózu a stupeň postižení periferních nervů. Diagnostický proces vyžaduje pečlivou anamnézu s důrazem na okolnosti vzniku, spektrum neuropatických symptomů a rychlost rozvoje neuropatických příznaků. Nezbytný je aktivní přístup k vyhledávání časných stadií DSPN nejen v neurologických ambulancích, ale i při pravidelných diabetologických kontrolách nebo návštěvách u všeobecného praktického lékaře. Rozvinutá forma DSPN je ireverzibilní a další léčebné úsilí může pouze

částečně ovlivnit rychlost progresu neuropatie nebo bolestivé neuropatické symptomy.

Podpořeno OPKK CZ.2.16/3.1.00/24022.

Literatura

1. Ambler Z. Diabetické neuropatie u starších nemocných. *Čes Ger Rev* 2006; 4: 128–137.
2. Ambrosch A, Dierkes J, Lobmann R, Kühne W, Köning W, Luley C, Lehnert H. Relation between homocysteinemia and diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001; 18: 185–192.
3. American Diabetes Association. American Diabetes Association survey finds most people with diabetes don't know about highly prevalent, serious complication. Alexandria, Virginia, May 10, 2005. Available at <http://www.diabeteslibrary.org/PrintArticle.aspx?ArticleID=675> Accessed July 27, 2011.
4. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA, Mc Carbery BH, Mc Lean MJ. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 12–25.
5. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 3–11.
6. Bednář J, Vlčková-Moravcová E, Buršová Š, Bělobradková J, Dušek L. Etiology of small fiber neuropathy. *J Peripher Nerve Syst* 2009; 14: 177–183.
7. Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, Joh T. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology* 1999; 53: 1660–1664.
8. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Bisessels JG, Brill V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW, on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620–628.
9. Dyck PJ, Kratz AM, Karnes JL, Litchy WJ, Kleiner R, Patch JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathic Study. *Neurology* 1993; 43: 817.
10. Dyck PJ, Kratz AM, Lehmann AK, Karnes JL, Melton JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Windebank AJ, Smith BE, Low PA. Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 1991; 799–807.
11. Ehler E. Diabetická neuropatie z pohledu neurologa. *Vnitř Léč* 2005; 51(S2): 35–40.
12. Ehler E. Periferní neuropatie v ambulantní praxi. *Neurol. praxi* 2009; 10: 32–36.
13. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281–1289.
14. Harati Y. Diabetic neuropathies: unanswered questions. *Neurol Clin*. 2007; 25: 303–317.
15. Mazanec R, Bojar M, Nedělka T. Diabetická neuropatie z pohledu neurologa. *Neurol. praxi* 2009; 10: 378–383.
16. Mendell JR. Diabetic neuropathies. In Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. Oxford. Oxford University Press 2001: 373–399.
17. Pastore C, Izura V, Geijo-Barrientos E, Dominguez JR. A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1667–1673.
18. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, Howard J, Smith AG. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13: 218–227.
19. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JP, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Wittle DR, Fuller JH, EURODIAB Prospective Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 341–350.
20. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ward JD. Prevalence of diabetic neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors. The Euro Diab IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–1384.
21. Tesfaye S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009; 3: 136–143.
22. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman H, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik RA, Bernardi L, Valesi P. Diabetic Neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria and estimation of severity (The Toronto Expert Group Meeting 2009). *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
23. Vlčková-Moravcová E, Bednář J, Bělobradková J, Sommer C. Small fibre involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabet Med* 2008; 25: 692–699.
24. Vondrová H. Diagnostika a diferenciální diagnostika diabetické polyneuropatie. *Neurol. praxi* 2010; 11: 41–44.
25. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150.

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK

a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

radim.mazanec@email.cz

