

Diabetická autonomní neuropatie

doc. MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D., MUDr. Jitka Tomešová, MUDr. Jitka Gruberová

Diabetologické centrum, I. interní klinika FN a LF Plzeň

Autonomní neuropatie (AN) je častá, přesto zřídka diagnostikovaná komplikace diabetu. Příčin je několik: častá absence jasných symptomů, složitost a často nedostupnost diagnostiky. AN je proto často až diagnózou per exclusionem, po vyloučení organického postižení daného orgánu. Nedostatečné léčebné možnosti AN jsou dalším důvodem, proč je o diagnostiku AN malý zájem. Přesto je AN pro nemocného nebezpečná a především kardiovaskulární autonomní neuropatie (KAN) zvyšuje jeho morbiditu a mortalitu. Článek podává stručný přehled diagnostických a léčebných možností této komplikace s přihlédnutím na využití v praxi.

Klíčová slova: diabetes mellitus, autonomní neuropatie, kardiovaskulární autonomní neuropatie, diagnostika, léčba, komplikace.

Diabetic autonomic neuropathy

Autonomic neuropathy (AN) is a common although rarely diagnosed diabetes complication. There are several reasons – frequent absence of clear symptoms, complicated and often non-available diagnostics. Therefore AN is often a diagnosis per exclusion after excluding the organic defect of the given organ. The insufficient treatment options of AN are another reason why the AN diagnostics is paid such little attention to. Nevertheless AN is dangerous for patients and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) especially increases their morbidity and mortality. The article gives a brief summary of the diagnostic and treatment options of the complication with respect to its practical use.

Key words: diabetes mellitus, autonomic neuropathy, cardiovascular autonomic neuropathy, diagnostics, treatment, complications.

Neurol. praxi 2012; 13(Suppl. E): 16–19

Seznam zkratek

AN – autonomní neuropatie

GIT – gastrointestinální trakt

HAAF – funkční autonomní porucha

KAN – kardiovaskulární autonomní neuropatie

KV – kardiovaskulární

VSF – variabilita srdeční frekvence

Definice a patogeneze

AN je definovaná jako porucha funkce periferního autonomního nervového systému. U diabetiků se jedná o sekundární formu AN. S AN se můžeme také setkat, i když v omezené míře, u jiných chronických nemocí, např. u chronické renální insuficience, alkoholizmu, deficiencie vitamínu B12, amyloidózy, malignit nebo u chronických infekcí. Patogeneze AN se shoduje s patogenezí senzomotorické neuropatie, uplatňuje se teorie vaskulární a metabolická.

Prevalence a závažnost AN

Údaje o výskytu AN se liší. Uváděná prevalence se pohybuje v rozmezí od 8 do 90%. Tento rozptyl je větší než při diagnostice senzomotorické neuropatie a je dán jednak nespecifickými doprovodnými příznaky, výběrem skupiny a hlavně metodou, která byla k diagnostice použita. Vzácně se popisuje přítomnost AN již při manifestaci diabetu 1. typu. Většinou prevalence stoupá s délkou trvání diabetu, stejně jako ostatní chronické komplikace (Boulton et al., 2005). Závažnost a zákeřnost AN spočívá v tom, že ač mnohdy klinicky němá,

může značně ovlivnit prognózu diabetika. KAN zvyšuje mortalitu nemocných. Nebyla vyvrácena mortalitní studie Zieglera, který prokázal, že během 10 let umírá 29% diabetiků se závažnou KAN oproti 6% diabetiků bez KAN (Ziegler, 1994). Naopak, i další studie autora potvrdila závažnost KAN (Ziegler et al., 2008). Nejčastější příčinou smrti jsou u nemocných s KAN infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a náhlé úmrtí. U nemocných s náhlou smrtí se setkáváme s poruchou variability RR intervalu, prodloužením QT intervalu a často s hypertenzí. Nemocní s AN jsou dále ohroženi hemodynamickou instabilitou během anestezie. S KAN je spojován i „death in bed syndrom“ (náhlé umrtí v posteli). Vyvolávající příčinou je pravděpodobně hypoglykémie, která nemusí být závažná, ale navodí aktivaci sympatiku. Smrt nastává maligní arytmií (Bell, 2006).

Klinický obraz autonomní neuropatie

Klinický obraz autonomní neuropatie se odvíjí od postižení jednotlivých systémů (tabulka 1). Většinou se jako první manifestuje postižení kardiovaskulárního systému, jehož diagnostika i léčba je nejvíce propracovaná a používaná. KAN bude věnována podstatná část článku.

Projevy kardiovaskulární autonomní neuropatie

Klidová tachykardie – jde o fixovanou tachykardii bez odezvy na změnu zátěže, stres nebo spánek, s tepovou frekvencí okolo 100/minutu. Nemocní si tuto frekvenci často neuvědomují. Příčinou je poškození parasympatiku, které předchází poškození sympatiku. Proto nemocní, kteří mají nižší tepovou frekvenci, mohou mít poškozený už i sympatikus. Závažnost poškození

Tabulka 1. Klinický obraz autonomní neuropatie

Systém	Příznaky
Kardiovaskulární	klidová tachykardie, intolerance zátěže, ortostatická hypotenze, intolerance tepla, zhoršení venoarteriálního reflexu (vznik otoků)
Gastrointestinální	poruchy motility jícnu, žaludku, střev, gastroparéza, atonie žlučníku, funkční průjmky, zácpa, dysfunkce anorektálního sfinkteru (inkontinence)
Urogenitální	neurogenní dysfunkce močového měchýře (pokles senzitivity, retence, inkontinence), sexuální dysfunkce (muži – poruchy erekce, retrográdní ejakulace; ženy – nedostatečná lubrikace)
Sudomotorický	anhidróza dolní poloviny těla, hyperhidróza horní poloviny těla, pocení po jídle
Oči	zmenšení poloměru zornice adaptované na tmu (miosia ve tmě)
Endokrinní	Hypoglycemia- associated autonomic failure
Hypoglycemia – associated autonomic failure = hypoglykémie spojená s autonomní dysfunkcí	

Tabulka 2. Riziková skupina na přítomnost autonomní neuropatie

- manifestace periferní neuropatie
- vznik syndromu diabetické nohy
- trvání diabetu více než 10 let
- nejasná klidová tachykardie
- anamnéza němé ischemie myokardu
- před operací v celkové anestezii
- těhotenství diabetičky s trváním diabetu více než 5 let
- při monitoraci farmakoterapie, při cytostatické léčbě
- při dávkování tělesné zátěže
- pro posudkové účely, pro pracovní zařazení
- nepoznané hypoglykémie
- prevence náhlé smrti

Autonomní neuropatii není vhodné vyšetřovat u polymorbidních diabetiků, alkoholiků, kdy je AN ovlivněna jinými faktory. Vysoký věk (přes 70) rovněž zkresluje hodnocení AN

nelze tedy posuzovat jen z hodnoty tepové frekvence. Nejspolehlivějším indikátorem poškození KAN je pokles variability srdeční frekvence (VSF), která je dobře sledovatelná pomocí speciálních kardiiovaskulárních testů.

Posturální hypotenze – je další častou formou KAN. Je charakterizovaná slabostí, mdlobami, vertigem, zhoršením zraku, někdy až synkopou při přechodu do vertikální polohy. Signifikanční pro diagnózu je pokles systolického krevního tlaku o více než 30 mmHg po postavení. Podobné příznaky mohou být přítomné u hypoglykémie. Je nutné myslet rovněž na vedlejší účinky léků (diuretika, vazodilatancia, tricyklická antidepresiva).

Intolerance zátěže – je přítomná již u diabetiků s asymptomatickou KAN. Projevuje se snížením kapacity tolerované zátěže. Zde vždy v první řadě myslíme na ischemickou chorobu srdeční, která může mít stejné symptomy. Závažnost KAN negativně koreluje se vzestupem tepové frekvence při zátěži a s maximálním vzestupem tepové frekvence během zátěže. Z těchto důvodů je vhodné před plánováním tréninku vyloučit u diabetiků závažnou formu KAN.

Dysfunkce levé komory – u diabetiků s KAN je i přes nepřítomnost ischemické choroby srdeční často přítomná systolická a částečně i diastolická dysfunkce levé komory. Zde můžeme jen těžko vyloučit přítomnost ostatních patologických faktorů, mezi které patří intersticiální myokardiální fibróza a diabetická mikroangiopatie. Tyto změny spolu tvoří patologickou jednotku nazývanou „diabetická kardiomyopatie“ (Lacigová et al., 2010).

Němý infarkt myokardu, němá ischemie – u diabetiků s KAN byl zjištěn vyšší práh pro anginózní bolest při zátěži. Nicméně teorie, že by KAN sama vedla k němé ischemii myokardu, se opouští.

Peroperační labilita – kardiiovaskulární (KV) morbidita i mortalita u diabetiků s KAN je během operace a po ní přibližně 2–3 × vyšší než u nediabetiků.

Charcotova osteoartropatie – při poruše vazomotorické regulace dochází ke zvýšenému průtoku arteriovenózními spojkami v periférii. Hypercirkulace vede k resorpci a oslabení kosti. Vznikají patologické fraktury, bortí se nožní klouby a vzniká Charcotova osteoartropatie. Pokud se noha neodlehčí, vznikají v místě prominence deformací nehojící se neuropatické defekty.

Gastrointestinální trakt

K projevům AN gastrointestinálního traktu (GIT) patří **zvracení, gastroparéza, chronická zácpa, chronické průjmy, inkontinence stolice**.

Až 76 % diabetiků trpí alespoň jedním z nich. Nejčastějším příznakem je chronická zácpa, která postihuje až 60 % dotázaných diabetiků. U všech příznaků musíme vyloučit organickou příčinu potíží a myslet i na vedlejší účinek léků (ganglioplegika, některá psychofarmaka).

Gastroparéza se projevuje pocitem plnosti dlouho po jídle, v těžkých případech úporným zvracením. Často nacházíme labilní kompenzaci diabetu, která se na vzniku AN podílí a trvání gastroparézy se nadále prohlubuje (Horowitz et al., 2002).

Urogenitální systém

Erektilní dysfunkce je klasifikována jako nemožnost dosažení erekce dostatečné k pohlavnímu styku. I zde je nutné vyloučit jiné příčiny (sklerotická, psychogenní etiologie). **Sexuální dysfunkce u žen** způsobená AN se může projevovat např. sníženou lubrikační schopností. **Paradoxní ischurie** – jde o AN močového měchýře. Dochází

ke ztrátě pocitu plnosti močového měchýře, který není dokonale vyprazdňován, a při naplnění dochází k inkontinenci moči (Kempeler et al., 2011).

Sudomotorická sympatická funkce

Jde o zvýšené pocení, hlavně na horní polovině těla. Tato porucha je zdánlivě nevýznamná, ale řadě diabetiků zhoršuje kvalitu života. Profuzní pocení se často vyskytuje jen po některých druhích jídla, častěji zcela bez příčiny (i bez hypoglykémie). Kůže na dolních končetinách je paradoxně suchá.

Ostatní

AN se podílí i na zhoršení reakce zornice na tmou, na vzniku glaukomu. AN způsobuje funkční autonomní poruchy (HAAF) nebo poruchu uvolňování glukagonu. Obě tyto poslední komplikace zhoršují schopnost rozpoznávat hypoglykémie.

Diagnostika autonomní neuropatie

Diagnóza na přítomnost AN se provádí u rizikové skupiny (tabulka 2) a u diabetiků 1. a 2. typu s přítomností symptomů daných postižením jednotlivých systémů. Pro první kontakt s nemocným byl Konsenzuální konferencí v Žinkovech v r. 1997 (Rušavý et al., 1998) schválen jednoduchý dotazník na přítomnost autonomní neuropatie (tabulka 3). Týká se přítomnosti (resp. nepřítomnosti) symptomů postižení jednotlivých orgánů. Senzitivita i specifita dotazníku je nízká.

Diagnostika KAN

Diagnostika AN kardiiovaskulárního systému je nejvíce propracovaná. Česká diabetologická společnost (www.diab.cz) stejně jako evropské a americké diabetologické asociace pravidelně revidují svoje standardy diagnostiky a léčby

Tabulka 3. Dotazník na přítomnost autonomní neuropatie

I. Kardiiovaskulární systém:

1. Míváte bušení srdce?
2. Omdlíváte nebo míváte točení hlavy po postavení?

II. Gastrointestinální systém:

1. Míváte pocit plnosti po jídle, nebo potíže s polykáním, škytavky?
2. Míváte potíže s vyprazdňováním – průjmy nebo zácpy?
3. Neudržíte stolici?

III. Urogenitální systém:

1. Míváte potíže s udržení moči?
2. Míváte jiné potíže s močením?
3. Máte problémy v pohlavním životě (např. poruchy erekce)?

IV. Kůže:

1. Míváte návaly pocení po jídle, nebo v noci?
2. Potíte se nápadně více na horní polovině těla?
3. Nepotíte se na dolních končetinách? (ano, nepotím)
4. Snášíte špatně horko a vyšší teploty?

V. Nerozpoznáte dobře hypoglykémii (pokles cukru v krvi)? (ano, nerozpoznám)

Hodnocení se provádí individuálně. Jakákoliv kladná odpověď vede lékaře k verifikaci příčiny potíží

Tabulka 4. Možnosti diagnostiky autonomní neuropatie jednotlivých systémů

Systém	Diagnostické možnosti
Kardiovaskulární	KV testy (Ewing, spektrální analýza) radionuklidové metody (123 I MIBG) stanovení hladiny katecholaminů
Gastrointestinální	GE – scintigrafické metody (Tc99, I111, dechový test – k. octanová) sonografie paracetamolový test manometrické metody
Urogenitální	test na i.c. aplikace PGE1 uroynametrie kontrola rezidua v m. měchýři
Sudomotorický	neuropad termoregulační potní testy testy kožních otisků
Oči	pupillometrie

diabetické neuropatie, tzn. senzomotorické i autonomní (Tesfaye et al., 2010). Poslední revize českých doporučení byla v roce 2011. I přesto, že pokyny k diagnostice KAN se od roku 1997 (Konsenzus v Žižkověch) podstatně zjednodušily, v ambulanci terénních diabetologů se diagnostika KAN, potažmo obecně diagnostika AN, neprovádí. Důvody jsou zmíněny v souhrnu. Kvalitní diagnostika KAN je možná jen s přístrojovým vybavením v centrech. Metoda je založena na hodnocení změn variability srdeční frekvence (VSF) snímáním reakce tepové frekvence na jednoduché kardiovaskulární testy (Salinger et al., 1995). Výsledky jsou počítačově zpracovány. Interpretace je složitá a určité nad rámec článku, určeného pro praxi. (Podrobný popis testů a jejich interpretace – www.diab.cz; Standardy diagnostiky a léčby diabetické neuropatie.) K průkazu KAN se výzkumně používají i radionuklidové metody. Adrenergní inervace myokardu lze docílit pomocí 123I MIBG (metaiodobenzylguanidine).

Tabulka 5. Symptomatická léčba autonomní neuropatie jednotlivých systémů

Systém	Příznak	Léčba
Kardiovaskulární	tachykardie, náhlá smrt	selektivní beta-blokátory (bez ISA)
	ortostatická hypotenze	bandáže DK, dostatek tekutin, zvýšit příjem soli, spát v sedě, cvičení léky: fludrokortizon, midodrine, dihydroergotamin, erythropoetin
Gastrointestinální	gastroparéza průjmy	prokinetika – metoclopramid, itoprid codein, loperamid, Hylak ggt
Porucha reakce na hypoglykémii	nepoznané hypoglykémie	edukace, uvolnit těsnou kompenzaci, vyvarovat se hypoglykemiím, glukagon
Potní žlázy	profuzní pocení	dietní intervence, catapresan (Clonidin), oxybutinin (Ditrop), lokální antiperspirační léky
Erektální dysfunkce	impotence	alprostadil intrakavernózně (Caverject, Karon), sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), tadalafil (Cialis)

Doporučení k diagnostice pro praxi

Praktičtí lékaři i ambulantní specialisté mohou vyslovit určité podezření na přítomnost AN na základě dotazníku a následujícího vyšetření. Podezřelá je klidová tachykardie (více než 100/min.) zachycená na EKG křivce nebo při Holterovské monitoraci EKG. Poruchu sympatické inervace lze jednoduše prokázat reakcí systolického krevního tlaku na ortostázu. Za patologii se považuje pokles systolického TK po postavení o více než o 30 mmHg. Od roku 2004 je k dispozici další jednoduchý test. Jde o Neuropad, který slouží k diagnostice poruchy sudomotorické funkce na nohách (Quattrini et al., 2008). Při přítomnosti symptomů a pozitivně těchto jednoduchých testů je vhodné doporučit vyšetření KAN v nejbližším Diabetologickém centru.

Diagnostika AN ostatních orgánů se rutinně neprovádí a praktickému zaměření článku je vzdálená. Pro přehled jsou možnosti diagnostiky AN seřazeny do tabulky (tabulka 4).

Terapie AN

Kauzální léčba

I v případě AN platí, že úspěšnější než léčba je prevence. Dosažení normoglykémie je považováno za nejúčinnější prostředek prevence vzniku AN. Důležité je nastavit přísnou kontrolu diabetu včas (Pop-Busui et al., 2009). Vždy záleží na závažnosti AN. I po úspěšné transplantaci ledviny a pankreatu je těžká AN již irreverzibilní. Pokud se jedná o funkční změny, lze pomocí pravidelného aerobního cvičení zlepšit funkci KAN, především ovlivněním baroreceptorů (Rosengård-Bärlund et al., 2011). Medikamentózně se v praxi stále používá kyselina alfa-lipoová. V dávce 600–800 mg/den per os po dobu 4 měsíců může zlepšit AN u diabetiků (studie DEKAN). Nové studie chybí. Role antioxidantů, vitaminů a vazodilatačních látek je vedlejší. Deriváty na bázi inhibitorů enzymu aldozo-reduktázy se přestaly používat.

Symptomatická léčba jednotlivých systémů

Kardiovaskulární systém

Klidová tachykardie – používají se malé dávky kardioselektivních beta-blokátorů (bez ISA).

Posturální hypotenze – režimová opatření: snaha o zvýšení žilního návratu k srdci (elastické bandáže dolních končetin), mírné aerobní cvičení, zvýšená poloha hlavy při spaní, pomalá vertikalizace. Užitečné jsou i jednoduché manévry, které zvyšují krevní tlak (např. v sedě si překřížit nohy). V prvním kroku léčby je vysazení léků, které mohou kolapsy potencovat. Nesmíme zapomínat na dostatečnou hydrataci a rovnováhu minerálů. Doporučuje se zvýšit příjem soli na 2–6 g/den.

Léčba symptomů AN ostatních systémů je pro přehled zpracována do tabulky (tabulka 5). Léčba je často neúspěšná. K nemocnému je nutné vždy přistupovat individuálně.

Závěr

Účelem práce bylo upozornit, že i autonomní neuropatie, je chronickou, častou a závažnou komplikací diabetu. Dále podat přehled o možnostech, jak tuto komplikaci nepřehlédnout a zaléčit v ambulancích specialistů i praktických lékařů.

Zájemcům o problematiku vřele doporučuji ke studiu přehlednou monografii profesora MUDr. Jaroslava Opavského, CSc., z Univerzity Palackého v Olomouci, který je naším předním odborníkem v problematice autonomní neuropatie (Opavský, 2002).

Literatura

1. Bell DS. Dead in bed syndrome – a hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 261–263.
2. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
3. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 177–194.
4. Kempler P, Amarengo G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, Low P, Pop-Busui R, Tahrani A, Tesfaye S, Várkonyi T, Ziegler D, Valensi P. Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile-, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Jul 11.
5. Laciogova S, Meinlova J, Gruberova J. The heart of patient with type 1 diabetes. *Vnitř Lék* 2010; 56(5): 418–426.
6. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, Sommer C, Cleary PA, Lachin JM, Herman WH. DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009; 119: 2886–2893.
7. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. *Klinické aspekty a diagnostika*. Galén 2002: 304.

8. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2008; 51: 1046–1050.
9. Rosengård-Bärlund M, Bernardi L, Holmqvist J, Debarbieri G, Mäntysaari M, Af Björkstén CG, Forsblom C, Groop PH. Finn-Diane Study Group. Deep breathing improves blunted baroreflex sensitivity even after 30 years of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1862–1870.
10. Rušavý Z, Ambler Z, Lacigová S, Krahulec B, Chlup R. Diagnostika a klasifikace diabetické neuropatie. Diabetická neuropatie. Konsensuální konference, Žinkovy, 20.–22. března 1997; Galén, 1998: 1–74.
11. Salinger J, Vychodil R, Novotný J. Telemetric computer-aided system for non-invasive examination of heart rate

variability, type VariaPulse TF3. *IEEE Proc Comput Cardiol* 1995: 437–440.

12. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.

13. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1994; 10: 339–383.

14. Ziegler D, Zentgraf CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Döring A, Meisinger C, KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunc-

tion in the diabetic and nondiabetic population The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 556–561.

doc. MUDr. Silvie Lacigová, Ph.D.

I. interní klinika FN a LF Plzeň
Diabetologické centrum
Alej svobody 80, 304 60 Plzeň
lacigova@fnplzen.cz

