



# Diabetické neuropatie.

Zdeněk Ambler

Neurologická klinika LF UK a FN

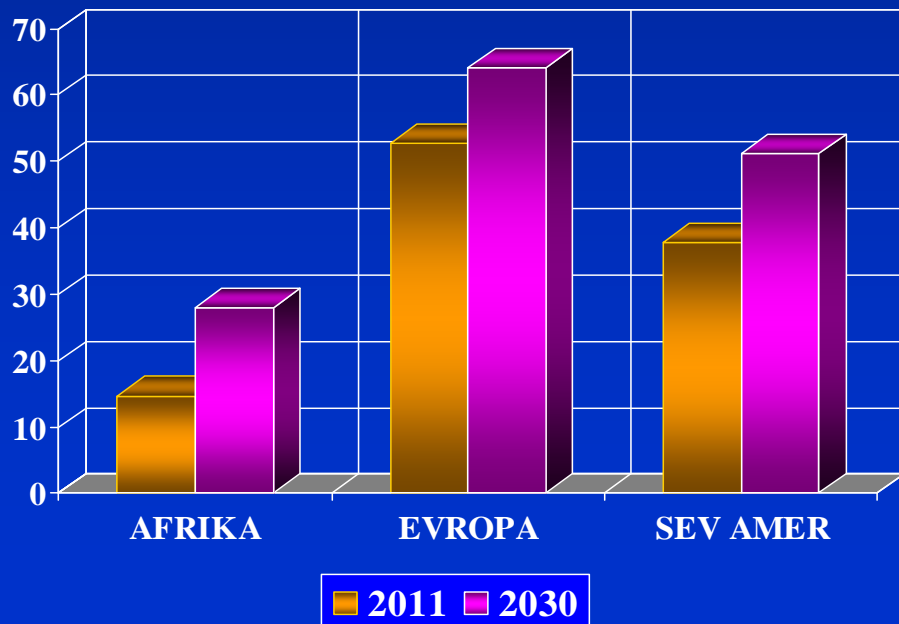
PLZEŇ



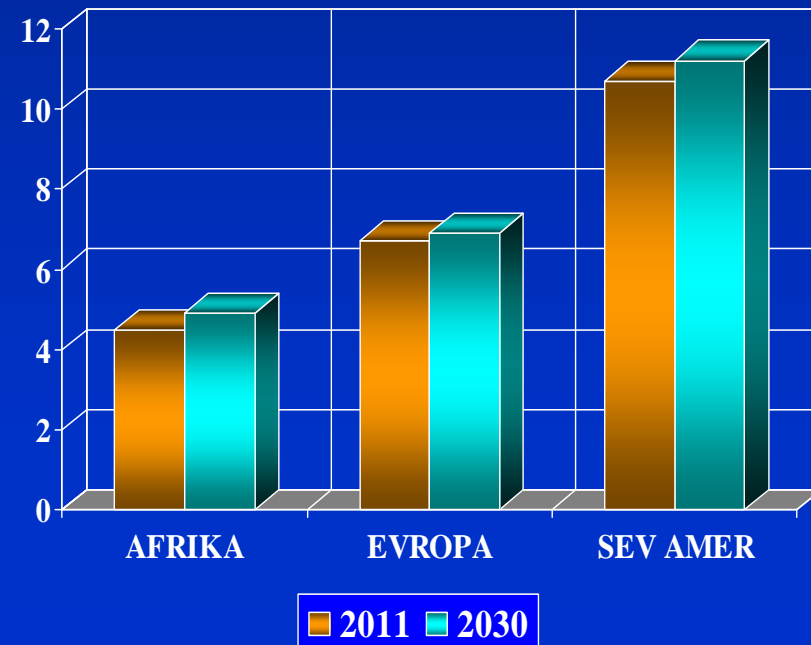
## Diabetes mellitus

- Globální celosvětový medicínský, sociální i ekonomický problém – diabetická „epidemie“
- V r. 2011 je na světě asi 366 mil. diabetiků (8,3% dospělých) [Evropa 52,8 mil. – 6,7 %]
- Vzestupná tendence, odhad pro rok 2030 ve světě 552 mil. ([Evropa 64,2 mil.]

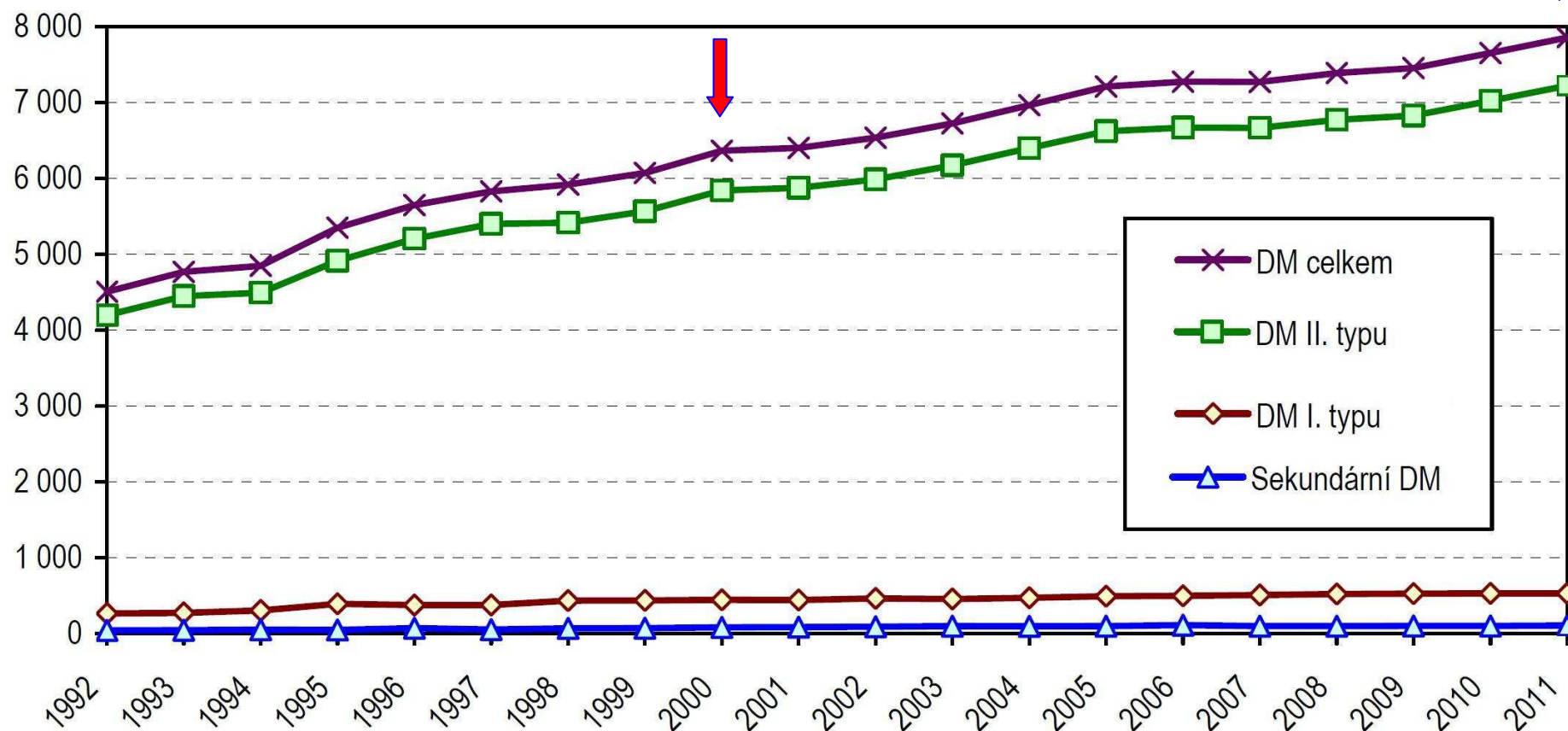
abs. počty (mil.)



prevalence (%)



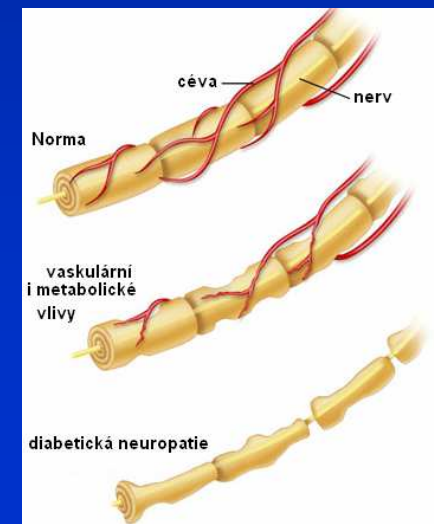
## Vývoj prevalence diabetes mellitus v ČR na 100 000 obyvatel podle typu v letech 1992–2011

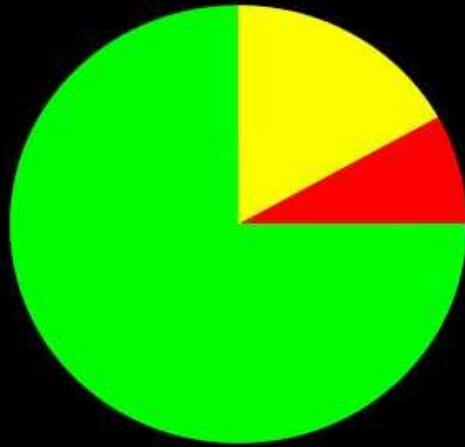


**V roce 2011 bylo registrováno v ČR celkem 825 382 osob s DM. Prevalence stoupla ze 6,3 % v r. 2000 na téměř 8 % v r. 2011. Více jak 90 % je DM2**

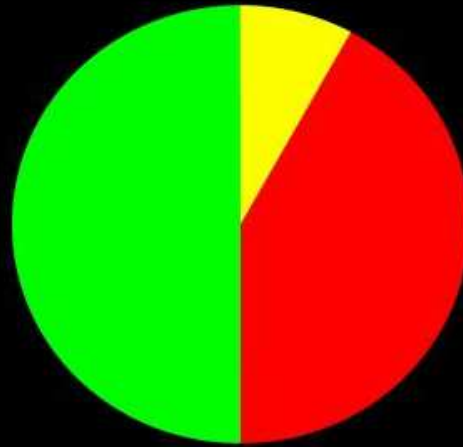
# Diabetická neuropatie

- Prevalence diabetické neuropatie je podle různých sdělení velmi různá, záleží na daných kritériích, ale v průměru se postupně vyvine asi u 50 % všech diabetiků (po 15 letech).
- Bolesti se vyskytují u 35-50 % pacientů s klinicky manifestní neuropatií
- 10- 20 % nemocných může mít bolesti i bez manifestní neuropatie

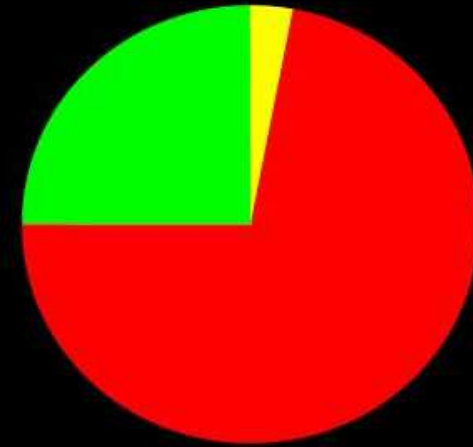




75 % normální funkce






50 % normální funkce



25 % normální funkce

**Trvání diabetu**

-  Ireverzibilní složky abnormit
-  Reverzibilní složky abnormit
-  Norma

# Diabetické neuropatie - heterogenní skupina

## SYMETRICKÉ

- **Distální převážně senzitivní (senzitivně-motorická)**
  - převážně tenká vlákna
  - převážně silná vlákna
  - smíšená
- **Autonomní**
- **Proximální a distální motorická**
- **Akutní bolestivé stavy**
  - neuropatie indukovaná léčbou
  - hyperglykemický typ
  - diabetická neuropatická kachexie

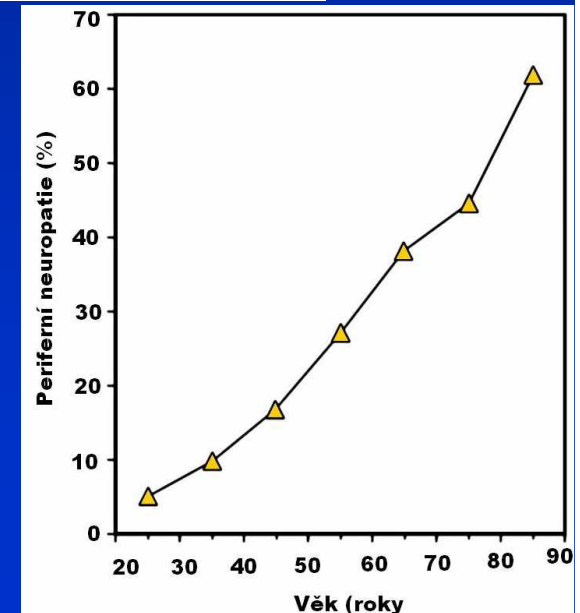
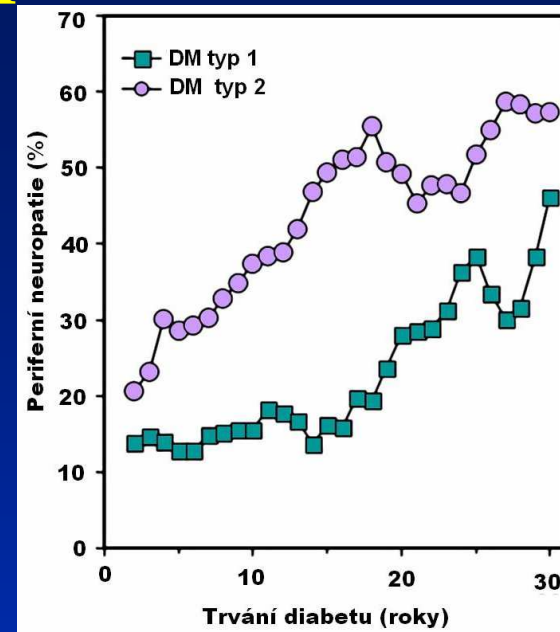
## FOKÁLNÍ / MULTI

- **Kraniální**
- **Trupová (thorakoabdominální, thorakolumbální)**
- **Končetinová**
  - proximální diabetická amyotrofie
  - izolované neuropatie, radikulopatie, úžinové syndromy
- **Multifokální mononeuropatie**

## SMÍŠENÉ

# Chronická distální symetrická převážně senzitivní polyneuropatie

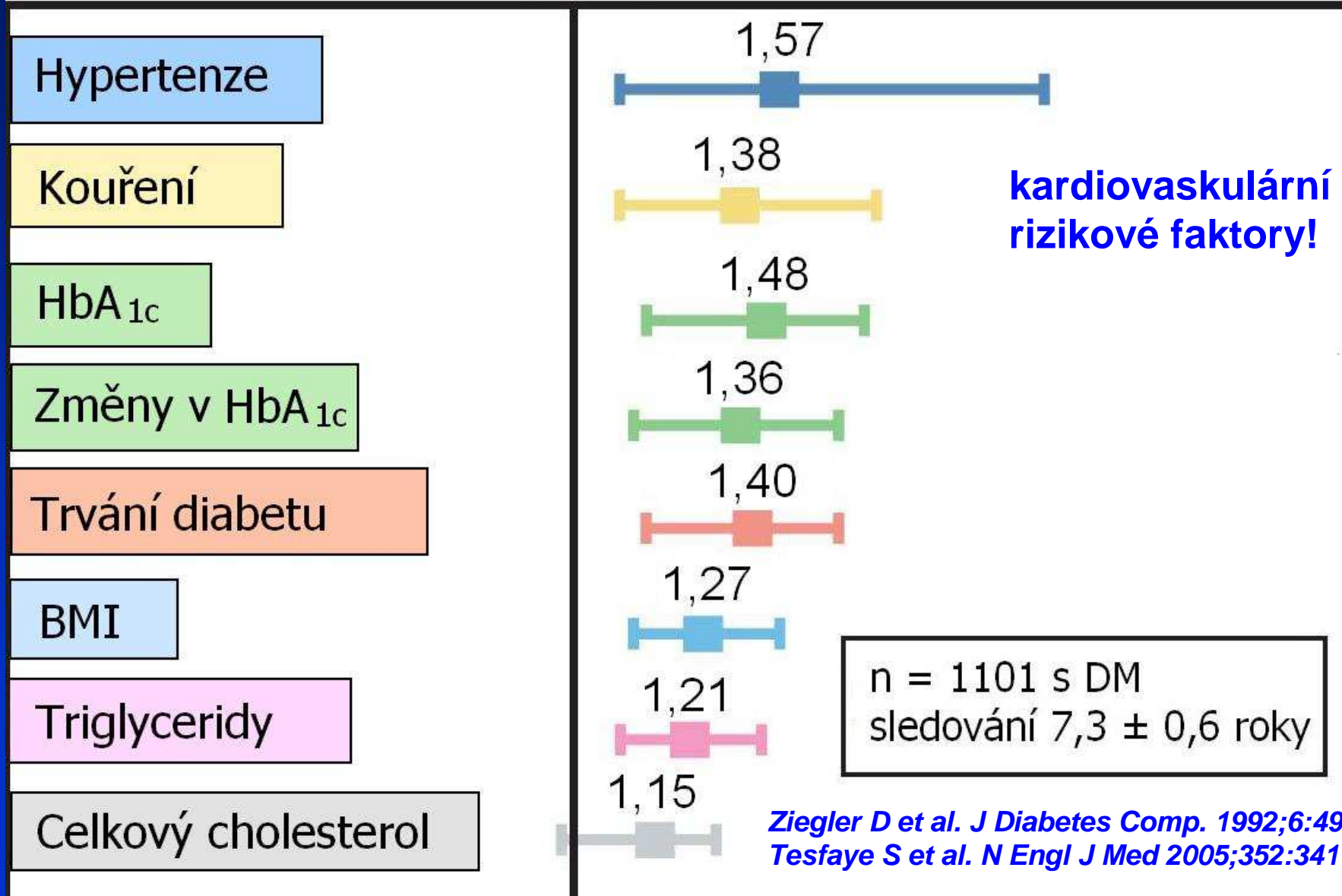
- Nejčastější a nejzávažnější typ
- Představuje téměř  $\frac{3}{4}$  všech diabetických neuropatií
- Důsledek chronické hyperglykémie spolu s metabolickými poruchami a kardiovaskulárními rizikovými faktory
- Převažuje senzitivní postižení DK, později i HK
- Postižení tenkých a silných vláken se vyskytuje v různých kombinacích



Young et al., Diabetologia 1993

# Rizikové faktory diabetické neuropatie

Odds ratio





# Patogeneze diabetické neuropatie

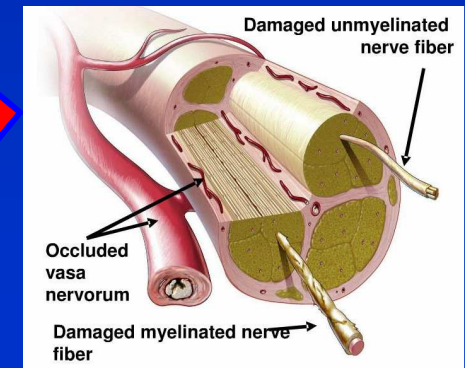
## HYPERGLYKÉMIE

### Metabolické abnormality

- Hyperglykémie
- Aktivace polyolové cesty
- Deplece antioxidantů
- Deplece myoinositou
- Akumulace AGE
- Porucha  $\omega$ -6 esenciálních mastných kyselin
- Deficit neurotrofických faktorů
- Imunologické faktory

### Vaskulární abnormality

- Oxidační stres (reaktivní formy kyslíku a dusíku)
- Zvýšení aktivity proteinkinázy C $\beta$  (PKC $\beta$ )
- Porucha mikrocirkulace
- Léze endotelu



## NEUROPATIE

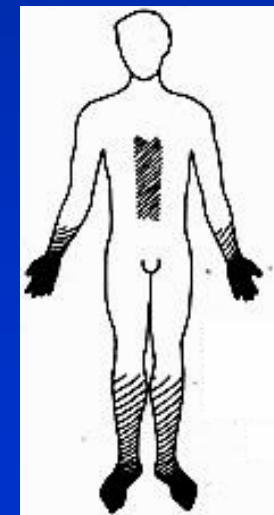
## Chronická distální symetrická převážně senzitivní neurop.

- Při převažujícím postižení **tenkých vláken** - myelinizovaných A $\delta$  a nemyelinizovaných C (bolest a teplo) - jsou hlavním příznakem často bolesti, které mohou být tupé, hluboké, „bolesti kostí“, ale někdy i palčivé, lancinující.
- Při vyšetření zjistíme poruchu cití pro bolest, teplo, lehkou poruchu taktilního cití, ale vibrační cití i ŠO reflexy jsou normální, rovněž standardní elektrofyzilogické vyšetření (EMG) je normální.
- Postižení tenkých vláken může předcházet rozvoji typické neuropatie, do určité míry i proto, že tenká vlákna tvoří většinu vláken v periferních nervech.
- Při postižení tenkých vláken, se uplatňuje v diagnostice hlavně testování termického prahu a hodnocení intraepidermálních vláken v kožní biopsii. V běžné praxi je užitečné jednoduché testování tepelné diskriminace pomocí Tip Therm pomůcky

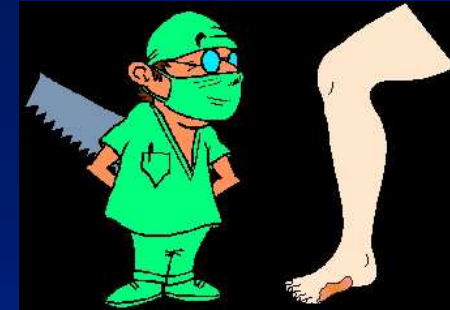


## **Chronická distální symetrická převážně senzitivní neurop.**

- Při převažujícím postižení **silných vláken** (pro vnímání vibrace a polohocitu) vznikají nebolestivé parestézie, zjistí se porucha vibračního cití, polohocitu a pohybecitu, lehká porucha taktilního cití a jsou snižené nebo vyhaslé myotatické reflexy
- těžší porucha hlubokého cití se projeví senzitivní ataxií
- porucha začíná na DK (dlouhé nervy) od periferie [„length-dependent“, „dying-back“], postupuje na HK a později i na přední stranu hrudníku ve střední čáře
- Motorické postižení je méně časté, postihuje hlavně peroneální skupinu, je oslabena dorzální flexe nohy.



# Diabetická noha – riziko ulcerací



## Neuropatické kloubní poruchy

*neuropatická artropatie, neurotrofické kostní změny, Charcotův kloub*

**těžká forma osteoartropatie,  
spojená se ztrátou citlivosti  
pro bolest nebo propriocepci**



## Diagnostická kritéria

- **Možná** - objektivní nebo subjektivní příznaky
- **Pravděpodobná** – kombinace objektivních a subjektivních příznaků
- **Definitivní** - objektivní nebo subjektivní příznaky + abnormní neurografie (EMG)
- **Subklinická** (1a) jen abnormní neurografie

Dyck PJ, Albers JW, Andersen H et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:620-628.

## **Akutní bolestivé neuropatie – nejsou příliš časté**

- **Neuropatie indukovaná léčbou  
(treatment-induced diabetic neuropathy)**
- **Hyperglykemický typ**
- **Diabetická neuropatická kachexie**

# Asymetrické - Proximální diabetická amyotrofie

Diabetická polyradikulopatie, lumbosakrální plexopatie, radikulo-plexopatie, femorální neuropatie, asymetrická proximální (motorická) neuropatie, Bruns-Garlandův syndrom

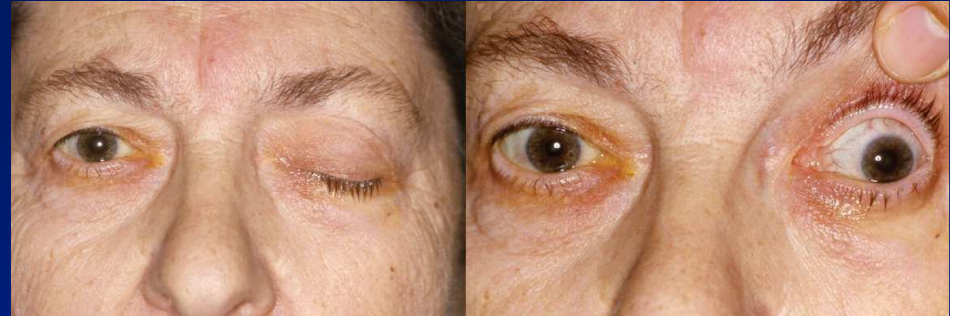
- hlavně 6. a 7. dekáda
- rozvoj akutní (dny) nebo subakutní (týdny)
- i u dobré kompenzace a diabetiků bez medikace
- někdy subkompenzace diabetu
- ztráta hmotnosti (může předcházet)



- bolest
- proximální slabost (kvadriceps, adduktory, iliopsoas, glutei, i bérce)
- malý senzitivní deficit
- svalové atrofie
- jedno i oboustranně, ale ne současně, trvá asymetrie
- může být progresivní - plynule i stupňovitě (i několik týdnů)

## Kraniální neuropatie

- diabetická oftalmoplegie, okulární diabetická neuropatie - okohybná porucha, postižení hlavně n. III., ale i VI. nebo IV.



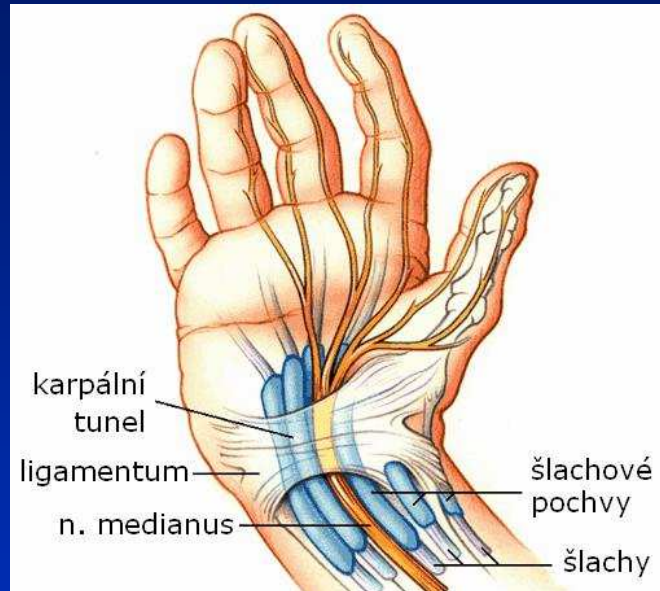
## Fokální torakoabdominální neuropatie

- náhlý začátek bolesti v Th páteři, boku, krajině žeber nebo horní části břicha
- objektivně jen lokalizovaná porucha cití - v oblasti hrudních nebo břišních segmentů, ale mohou být i projevy slabosti břišních svalů





# Izolované neuropatie, hlavně kompresivní (úžinové) syndromy, někdy i radikulopatie



**U diabetiků asi třikrát častěji oproti normální populaci a častější i v prediabetických stavech.**

*Plastino et al. J Peripher Nerv Sys 2011*

## meralgia paresthetica



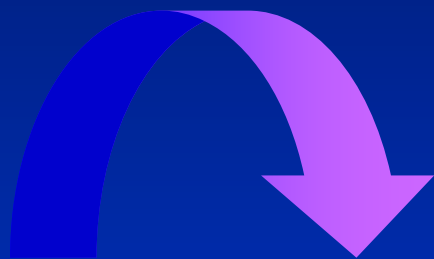
**Incidence u diabetiků je až 7x vyšší nežli u normální populace a u pacientů s meralgia paresthetica je asi dvakrát vyšší riziko vzniku diabetu**

*Parisi et al. Neurology 2011*

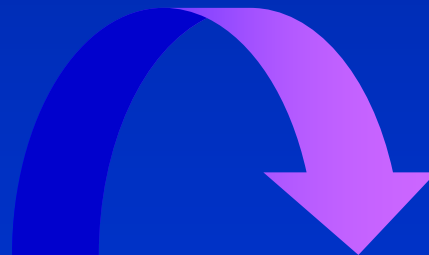
# Přístup k léčbě neuropatické bolesti

## *Simultánní intervence*

Vlastní nemoc, etiologie: můžeme ji modifikovat?



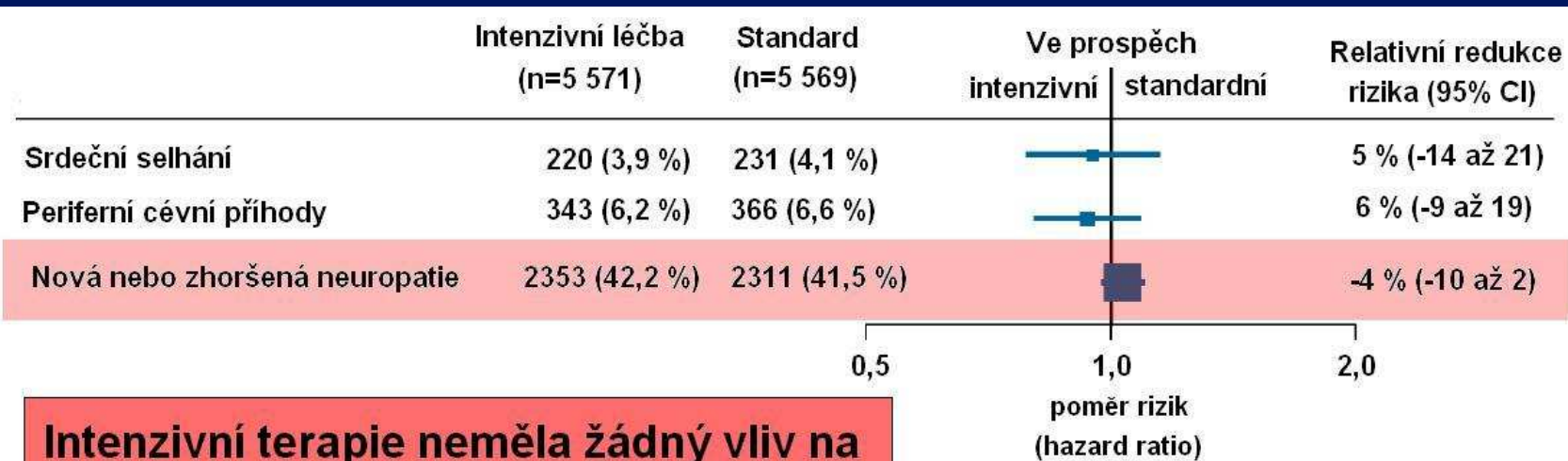
Symptomy nebo mechanismus: cílená terapie



Komplementární léčba komorbidit  
nebo sekundárních symptomů

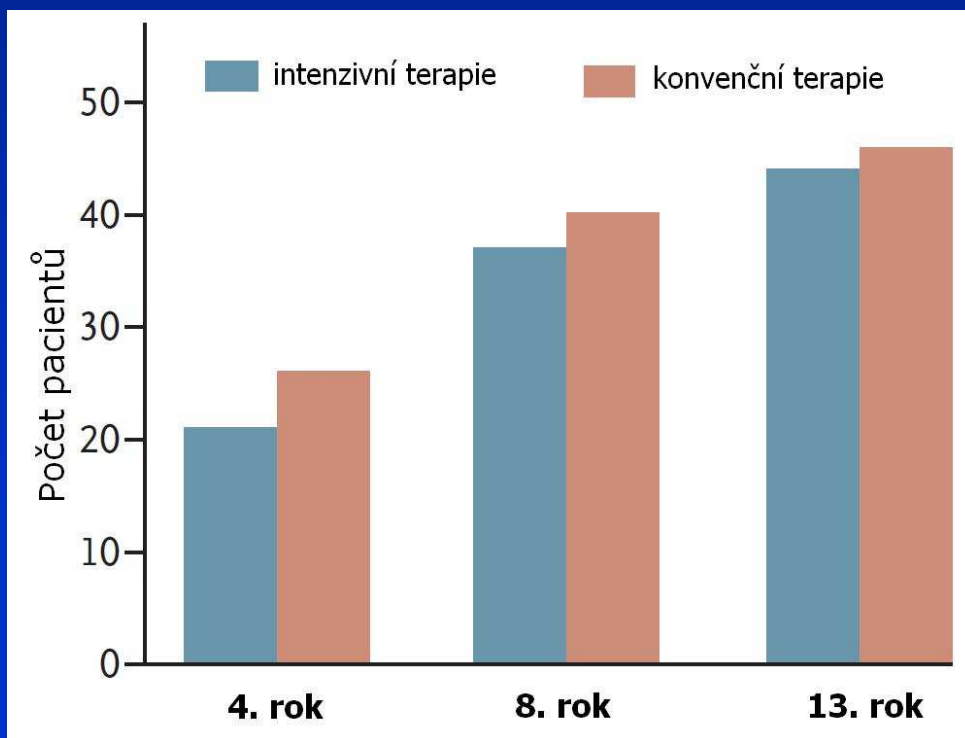
# Terapie diabetické neuropatie

- Za základ léčby každé manifestní neuropatie se považuje **kompensace diabetu a normalizace glykémie**
- Kompenzovaný diabetik by měl mít glykovaný hemoglobin (HbA1c) pod 4,5 % (resp. 43-53 mmol/l), glykémii na lačno pod 6 mmol/l a po jídle pod 8 mmol/l.
- U **DM typu 1** je prokázáno, že intenzivní léčba diabetu redukuje rozvoj neuropatie
- U **DM typu 2** (> 90 %) jsou výsledky velmi variabilní a intenzivní léčba buď neměla žádný, nebo pouze částečný vliv na progresi neuropatie
- Nejsou žádné důkazy, že by striktní kontrola glykémie ovlivnila neuropatickou bolest



**Intenzivní terapie neměla žádný vliv na progresi polyneuropatie u DM typu 2**

*The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med, 2008*

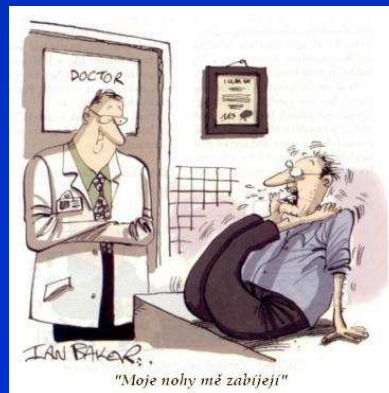


**11 140 pac. s DM2, 5 leté sledování**

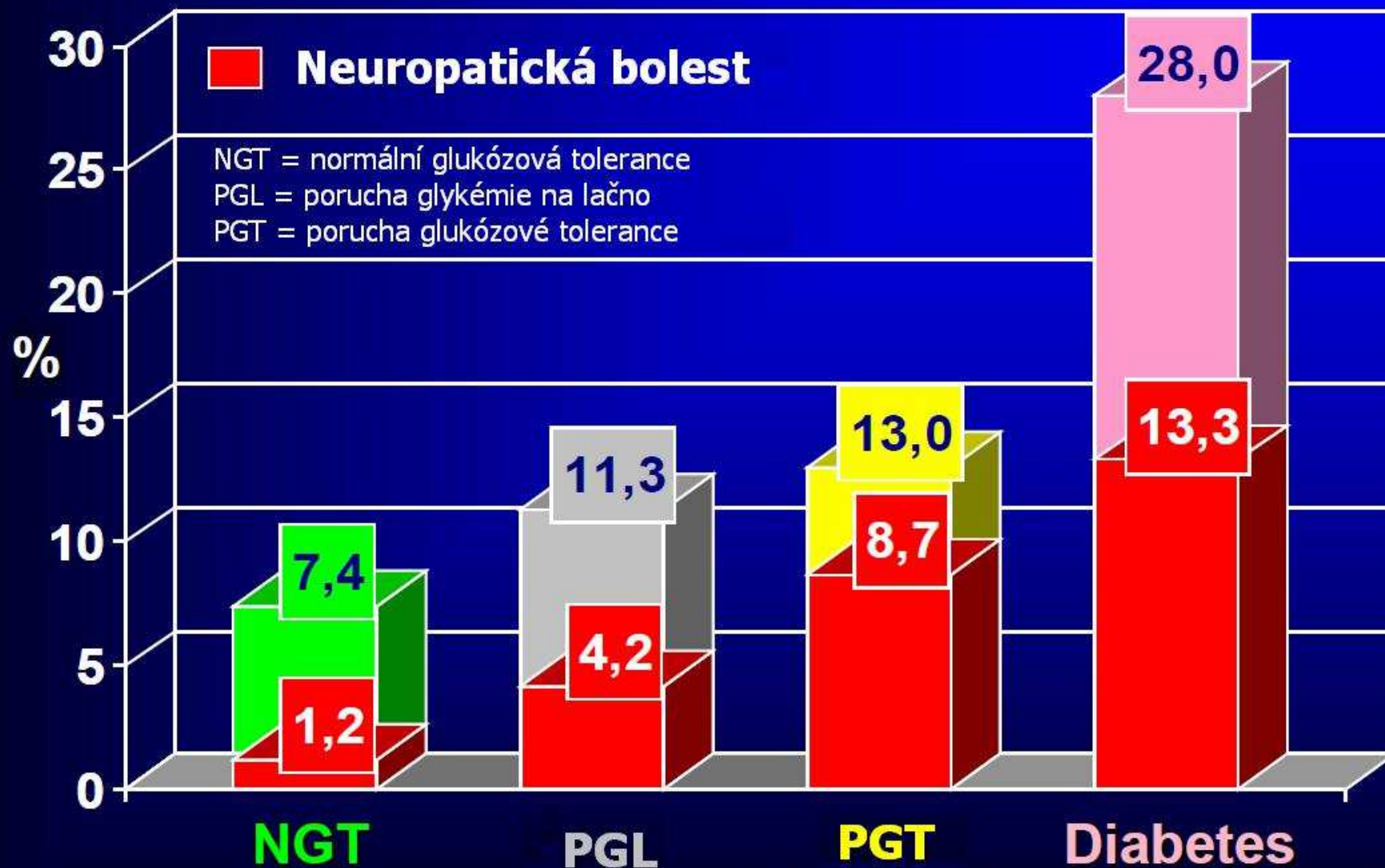
**160 pac. s DM2 (80 s intenzivní multifaktoriální intervencí a 80 s konvenční léčbou) - 13 leté sledování**  
*(Gæde et al., N Engl J Med 2008)*

# Terapie bolestivé diabetické neuropatie

- **Farmakoterapie bolestivé diabetické neuropatie (neuropatické bolesti) – jen při výraznější bolesti nebo dysesteziích!**
- **Typicky** - chronická, distální, symetrická, senzitivně-motorická neuropatie, déletrvající diabetes (hyperglykémie, metabolické poruchy)
- **Atypická** – akutní nebo subakutní začátek, monofázický i fluktuující průběh, není přímo vázána na chronickou hyperglykémii
- Postižení tenkých vláken (A $\delta$  a C)
- Bolesti často v klidu, horší v noci, může být alodynie



## Prevalence polyneuropatie a neuropatické bolesti



Ziegler et al., Diabetes Care 2008; Pain Med 2009



PAIN® 150 (2010) 573–581

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain

Nanna Brix Finnerup<sup>a,\*</sup>, Søren Hein Sindrup<sup>b</sup>, Troels Staehelin Jensen<sup>a</sup>

# NEUROLOGY

2011; 79 (20): 1758-1765

~~Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy~~  
Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy : Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation

V. Bril, J. England, G.M. Franklin, et al.

European Journal of Neurology 2010, 17: 1113–112

EFNS GUIDELINES

EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision

N. Attal<sup>a,b</sup>, G. Cruccu<sup>a,c</sup>, R. Baron<sup>a,d</sup>, M. Haanpää<sup>a,e</sup>, P. Hansson<sup>a,f</sup>, T. S. Jensen<sup>a,g</sup> and T. Nurmikko<sup>a,h</sup>



EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY  
THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

Diabetes / Metabolism  
Research and Reviews

2011;27:629-638

Tesfaye S et al. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management

Neuropathic pain: NICE guideline (March 2010) :1-149

NÁRODNÍ SADA KLINICKÝCH STANDARDŮ

ČERVEN 2011



29

## KLINICKÝ STANDARD PRO FARMAKOTERAPII NEUROPATICKÉ BOLESTI

Hlavní autor	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.
Spoluautoři	prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc. prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc. doc. MUDr. Otakar Keller, CSc.

Dostupný na: <http://www.czech-neuro.cz/att/s/o/9/phpso9CRP.pdf> nebo  
Cesk Slov Neurol N 2012;75/108:93-101



Hartemann A et al. Painful diabetic neuropathy: Diabetes Metab 2011;

NHS

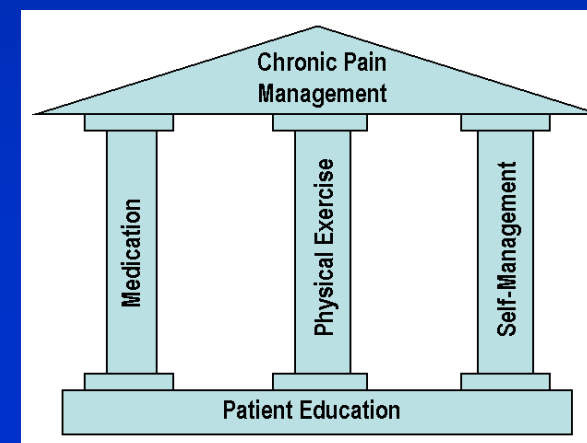
National Institute for  
Health and Clinical Excellence

# Doporučené léky na neuropatickou bolest - evidence-based

<b>1. volba</b> Noradrenergní antidepresiva	TCA (amitriptylin, nortriptylin, klomipramin), SNRI (duloxetin, venlafaxin)
Vazba na $\alpha_2$ - $\delta$ podjednotku $\text{Ca}^{2+}$ kanálů	gabapentin, pregabalin
Antagonisté $\text{Na}^+$ kanálů	5% lidokainová náplast
<b>2. volba</b> Opioidy (i částeční agonisté)	morfin, oxykodon, tramadol, 8% kapsaicin, kys. valproová

- signifikantní úleva
- přijatelné nežádoucí účinky
- zlepšit kvalitu života

SNRI - selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu





# Algoritmus léčby bolestivé diabetické neuropatie

Vzít v úvahu kontraindikace a komorbidity

$\alpha_2$ - $\delta$  agonisté  
(pregabalin, gabapentin)

TCA

SNRI  
(duloxetin)

Neadekvátní úleva od bolesti, opět zvážit kontraindikace

TCA nebo SNRI

SNRI nebo  $\alpha_2$ - $\delta$  agonisté

TCA nebo  $\alpha_2$ - $\delta$  agonisté

Úleva od bolesti stále neadekvátní

Opioidy (agonisté) v kombinaci

	<b>Výhody</b>	<b>Nevýhody</b>
<b>Gabapentin</b>	Nejsou výraznější interakce	Nežádoucí účinky, titrace, dávkování (3×d)
<b>Pregabalin</b>	Nejsou výraznější interakce, anxiolytický účinek	Nežádoucí účinky, titrace
<b>Duloxetin</b>	Jednoduchá a rychlá titrace, dávkování (1×d), účinek antidepressivní / anxiolytický	Nežádoucí účinky, lékové interakce
<b>Amitriptylin, Nortriptylin</b>	Nízká cena, anxiolytický efekt (klomipramin), antidepressivní efekt vyšších dávek	Titrace, anticholinergní / adrenolytický efekt, nežádoucí účinky
<b>Oxykodon Morfin (řízené uvolňování)</b>	Příznivý vliv na možnou asociovanou zánětlivou bolest	Nežádoucí účinky, možná závislost
<b>Tramadol</b>	Příznivý vliv na možnou asociovanou zánětlivou bolest	Nežádoucí účinky, možná závislost

# Specifikace léčby pro jednotlivé nemocné

	<i>Typ</i>	<i>Kontraindikace</i>
<b>Komorbidity</b>	<b>Glaukom</b>	<b>TCA</b>
	<b>Ortostatická hypotenze</b>	<b>TCA</b>
	<b>Kardiovaskulární poruchy</b>	<b>TCA</b>
	<b>Jaterní poruchy</b>	<b>Duloxetin</b>
	<b>Edémy</b>	<b>Pregabalin, gabapentin</b>
	<b>Nejistota, pády</b>	<b>TCA</b>
<b>Další faktory</b>	<b>Vzestup hmotnosti</b>	<b>TCA, pregabalin , gabapentin</b>
	<b>Cena</b>	<b>Duloxetin, pregabalin</b>

*Tesfaye S et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Reviews 2011;27:629-638*

## Léčba s přihlédnutím ke komorbiditám, nežádoucím účinkům a metabolismu léků [Ziegler D. Diabetes Care 2009;32 (Suppl 2): S414-419]

	Duloxetin	Pregabalin	TCA	Opioidy	kys. thioktová
<b>Deprese</b>	+	n	+	n	n
<b>Obezita</b>	n	-	-	n	n
<b>Anxiózní poruchy</b>	+	+	?	?	?
<b>Poruchy spánku</b>	+	+	+	+	?
<b>ICHS</b>	n	n	-	n	n
<b>Autonomní neurop.</b>	?	?	-	-	+
<b>Glykémie na lačno</b>	(-)*	n	(-)*	?	n**
<b>Jaterní poruchy</b>	-	n	§	§	n
<b>Renální insuficience</b>	-	úpr. dávky	§	§	n
<b>Lékové inertakce</b>	-	n	-	n	n

Vliv: + příznivý; - nepříznivý; n – neutrální; ? – není známo; \* možné mírné zvýšení; \*\* možné mírné snížení; § závisí na individuálním léku.

# Kolektiv autorů - aktuální informace



# *Neurologie*

PRO PRAXI



[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz) | 2012; 13(Suppl. E)

[www.solen.cz](http://www.solen.cz)

ISBN 978-80-87327-97-5

## *Supplementum*

# *Diabetická neuropatie*