


Bolestivá diabetická neuropatie



J. Bednařík, E. Vlčková-Moravcová, L. Mlčáková
(*Neurologická klinika LF MU a FN Brno*)
E. Bělobrádková (*Diabetologické centrum FN Brno*)
C. Sommer (*Neurologická klinika Würzburg*)

Epidemiologie DPN

- Diabetická polyneuropatie je přítomna po 10 letech trvání diabetu u cca 50 % diabetiků
- Porucha glukózové tolerance je přítomna u 40 % nemocných s idiopatickou PNP ve srovnání s < 15 % v normální populaci.

Diabetické periferní neuropatická bolest (DPNP) - epidemiologie

- U nově zjištěného diabetu 2. typu je přítomna v 6 % (3 % v kontrolní populaci), po 10 letech u 20 %.
- Ve dvou průřezových studiích byla DPNP přítomna u 16 % a 26 % diabetiků.

DPNP

- Patofyziologie a rizikové faktory DPNP nejsou zatím spolehlivě známy
- Studie NEURODIAB ukázala, že DPNP je častější u žen a je asociován s menším stupněm makro/mikroalbuminurie (časná neuropatie s menším stupněm mikroalbuminurie?)

DPNP

- Zdá se pravděpodobné, že rozvoj DNPN je podmíněn postižením tenkých somatických senzitivních vláken typu A δ a C (tzv. „small“ fibers o průměru $< 7 \mu\text{m}$).

ALE:

- Bolest není přítomna u všech nemocných s postižením tenkých senzitivních vláken, je přítomna i u neuropatií s postižením „large fibers“
- Dosavadní studie neprokázaly přesvědčivé rozdíly v zastoupení postižení různých typů vláken mezi bolestivou a nebolestivou diabetickou neuropatií

Neuropatie tenkých vláken – diagnostická kritéria

Lacomis (Muscle & Nerve 2002):

„**Sensory small-fiber neuropathy - SSFN**“ je senzitivní neuropatie manifestující se pozitivními senzitivními symptomy (parestéziemi a bolestmi) spolu s abnormálními nálezy porušené funkce či struktury tenkých nervových vláken pomocí nejméně jedné z následujících metod:

- Neurologického vyšetření
- Specializovaných elektrodiagnostických testů
- Histopatologického vyšetření

Diagnostické kategorie:

- Možná („possible“) - (jedna abnormita)
- Pravděpodobná („probable“) (dvě abnormity)
- Jistá („definite“) - (tři abnormity)

**Pilotní průřezová studie:
Senzitivní neuropatie tenkých vláken
(SNTV) u diabetické periferní
neuropatické bolesti (DPNP)**

**Cíl: zjistit frekvenci a klasifikaci SNTV u
kohorty pacientů s DPNP**

SNTV u DPNP: Skupina

Vstupní kritéria:

- **Diabetes mellitus (DM) typu II či porucha glukózové tolerance (PGT)**
- **Neuropatická bolest jako hlavní klinický symptom**
 - Bolet měla **neuropatický** charakter: bilaterální, spontánní, obvykle noční, kontinuální a/nebo paroxysmální a charakterizovaná termíny, obvyklými i neuropatické bolesti (obvykle pálivá, bolestivý chlad, „elektrické výboje“, svíravá, , throbbing, tingling, picking, “pins and needles”, itching or numbness). **Nociceptivní bolest** (kloubní bolest, fasciitida, ischemická) či **dysfunkce CNS** byly vyloučeny na základě anamnézy a klinického vyšetření.
 - Bolet byla **chronická** (> 3 měsíce) a intenzita byla vyšší než minimální (VAS \geq 4)
- **Chybění motorických příznaků** na nohách (slabost, výrazná atrofie, fascikulace).

SNTV u DPNP: Skupina

- Kohorta 30 nemocných s DM typu 2 nebo PGT (17 mužů a 13 žen, průměrný věk $56,5 \pm 10$ let, rozmezí 25-77 let)

SNTV u DPNP: Metodika

Klinické vyšetření

- Standardní klinické vyšetření včetně reflexů, svalové síly, trofiky svalů, přítomnosti fascikulací.
- Citlivost taktilní a přítomnost dynamické allodynies, citlivost algická (Neuro-pins) a termická (Tip-Therm) na palci a mediálním kotníku.
- Propriocepce na palci, vibrace na palci, mediálním kotníku a tuberositas tibiae (graduovaná ladička).



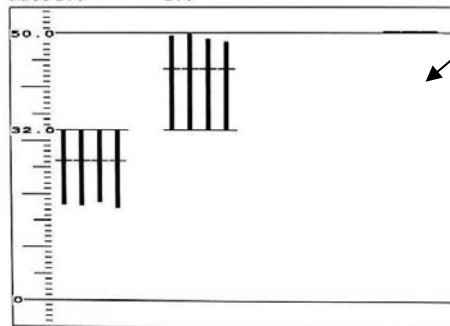
SNTV u DPNP: Metodika

Elektrofysiologické a psychofyzikální vyšetření

- Standardní kondukční studie
- Stanovení termického prahu (t-QST) pro obě termické modality a za použití několika algoritmů (metoda Limity, Úrovně)

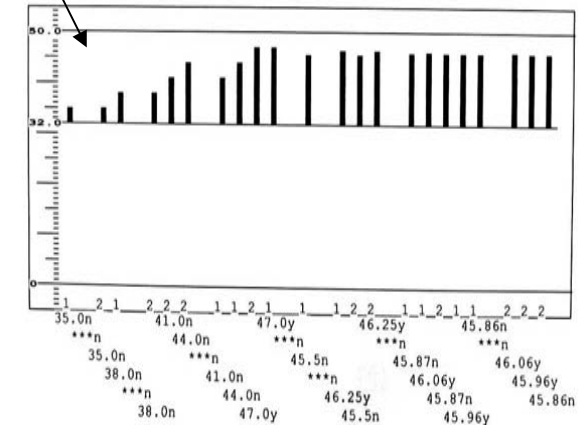
Method:		Site:
Limits		Left Foot Dorsal medial
Date:	Time:	Physician:
3/Jan/2000	13:33:55	

Mod COLD SEN. WARM SEN.
Del 14.0 17.3
Rslt 18.0 49.3
Var 0.1 0.3
Norm 26.3 43.6
Rate 1.0 1.0



Method:		Site:	
Levels		Right Foot Dorsal medial	
Date:	Time:	Physician:	Examiner:
17/Jan/2000	15:35:59		

Adaptation temperature: 32.0
Rate: 1.0, Steps: 3.0, 0.1
Trials: 1
Avg: 45.9, Var: 0.0
Thresholds: 1) 45.9 2) 45.9

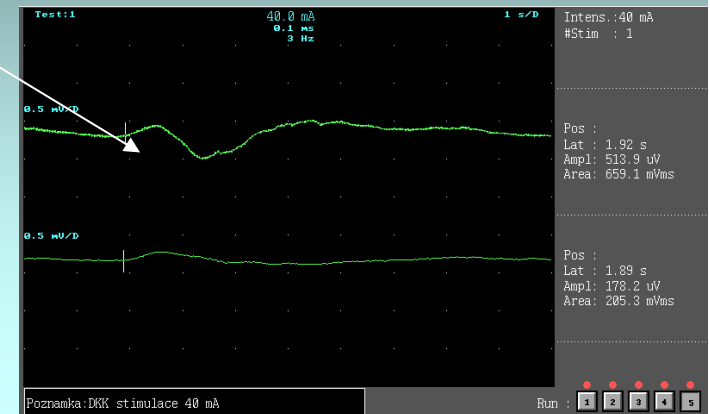
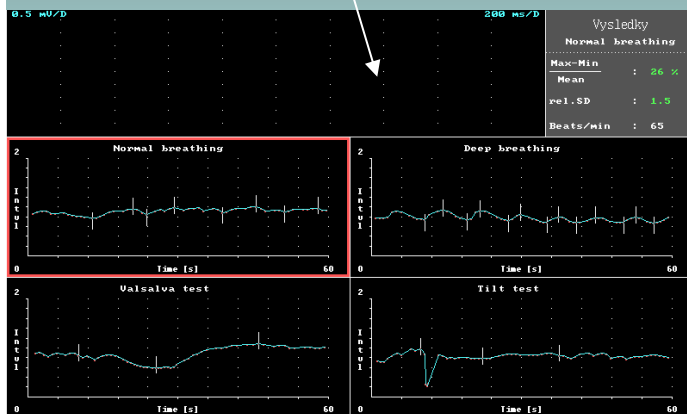


SNTV u DPNP: Metodika

Elektrofyzilogické a psychofyzikální vyšetření

Autonomní testy:

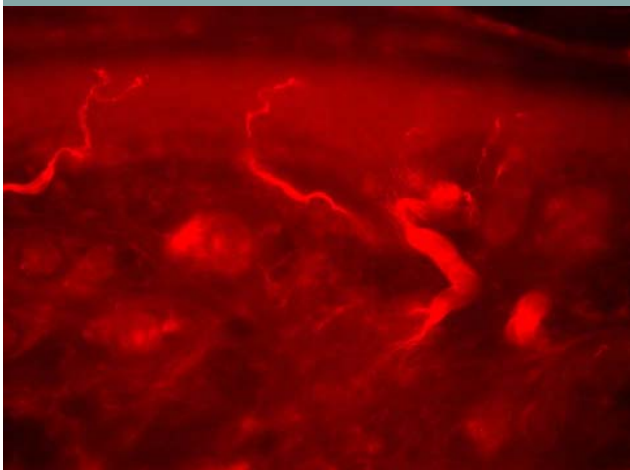
- SSR
- HRV



SNTV u DPNP: Metodika

Kožní biopsie

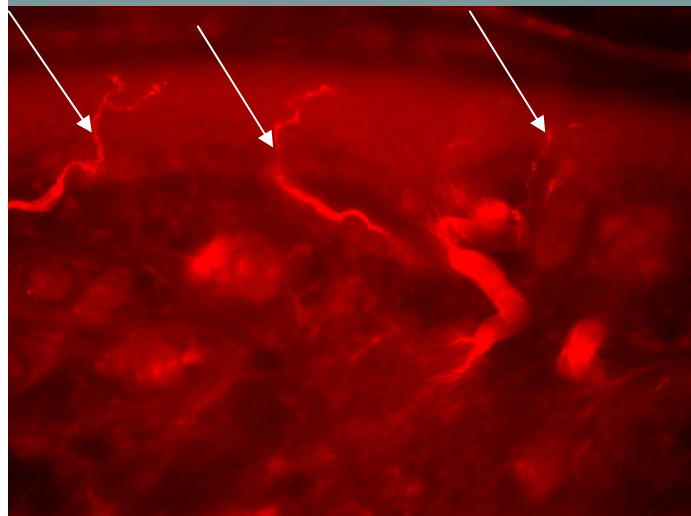
- Odběr pomocí punkce o průměru 4 mm pomocí jednorázové pomůcky
- Odběr z místa 10 cm proximálně od laterálního kotníku
- Epidermální vlákna byla vizualizována pomocí polyklonální protilátky proti ubikvitárnímu neuronálnímu antigenu PGP 9.5 (primární králičí protilátka)
- Sekundární protilátka (kozí) značená fluoresceinem (cyanin – CY 3) proti primární protilátce
- Hodnocení ve fluorescenčním mikroskopu



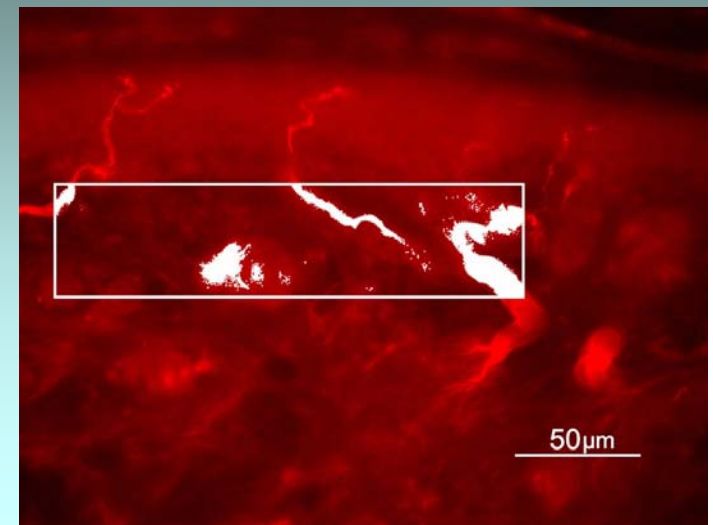
SNTV u DPNP: Metodika

Kožní biopsie

- Denzita intraepidermálních nervových vláken (IENFD)



- Denzita subepidermálního nervového plexu (SENPD)



SNTV u DPNP: Výsledky

Klinika a kondukční studie	Izolované pozitivní senzitivní symptomy (SSFN -): N=7	Klinické příznaky postižení tenkých vláken (pSSFN): N=13	Klinické a/nebo EMG známky postižení silných senzitivních vláken (SSFN+): N=10	DPNP (N = 30)
Klinické příznaky postižení tenkých vláken	NE	ANO	ANO	77 %
Klinické známky postižení silných senzitivních vláken	NE	NE	ANO (6)	
EMG známky postižení silných senzitivních vláken	NE	NE	ANO (10)	

Abnormalita v autonomních testech byla u 13 pacientů (43,3 %)

SNTV u DPNP: Výsledky

Klinika a kondukční studie/t-QST/kožní biopsie	Izolované pozitivní senzitivní symptomy (SSFN -): N=7	Klinické příznaky postižení tenkých vláken (pSSFN): N=13	Klinické a/nebo EMG známky postižení silných senzitivních vláken (SSFN+): N=10	DPNP (N = 30)
Klinické příznaky postižení tenkých vláken	NE	ANO	ANO	77 %
Klinické známky postižení silných senzitivních vláken	NE	NE	ANO (6)	
EMG známky postižení silných senzitivních vláken	NE	NE	ANO (10)	
Abnormální t-QST	85,7 %	92,3 %	100 %	93,3 %
Abnormální kožní biopsie	85,7 %	92,3 %	100 %	93,3 %

SNTV u DPNP: Výsledky

Klinika a kondukční studie/t-QST/kožní biopsie	Izolované pozitivní senzitivní symptomy (SSFN -): N=7	Klinické příznaky postižení tenkých vláken (pSSFN): N=13	Klinické a/nebo EMG známky postižení silných senzitivních vláken (SSFN+): N=10	DPNP (N = 30)
Klinické příznaky postižení tenkých vláken	NE	ANO	ANO	77 %
Klinické známky postižení silných senzitivních vláken	NE	NE	ANO (6)	
EMG známky postižení silných senzitivních vláken	NE	NE	ANO (10)	
Abnormální t-QST	85,7 %	92,3 %	100 %	93,3 %
Abnormální kožní biopsie	85,7 %	92,3 %	100 %	93,3 %
SFN kriteriá (Lacomis 2002): Možná-pravděpodobná-jistá	2 – 5 – 0	1 – 0 – 12	???	

SNTV u DPNP: Výsledky

Korelace mezi klinickými podskupinami a stupněm postižení tenkých vláken

	IENFD (fibers/mm):	SENPD (%)	CS-Levels (°C)	WS-Levels (°C)
SSFN+ skupina (n=10)	0.62 (0-14.7)	1 (0.2-5.7)	19.9 (0-31.5)	47.8 (36.4-50)
pSSFN skupina (n=13)	4.53 (0.1-14.6)	5.1 (1.0-14.0)	19.9 (0-31.45)	45.3 (34.2-48.3)
SSFN- skupina (n=7)	6.91 (3.9-9.8)	5.0 (2.0-9.9)	28.7 (19.4-31.7)	45.3 (34.2-48.3)
Kruskall-Wallis (P)	0.004	0.01	n.s. (0.059)	0.046

Závěry

- Navržená kritéria neuropatie tenkých vláken jako izolované entity jsou použitelná pouze v časných stádiích diabetické neuropatie.

Závěry

- T-QST a kožní biopsie jsou komplementární metody v detekci postižení senzitivních tenkých nervových vláken u diabetických pacientů
- Známky postižení tenkých nervových vláken zjištěné pomocí t-QST a kožní biopsie by měly být implementovány mezi diagnostická kritéria diabetické, ale i nediabetické senzitivní polyneuropatie

Závěry

- Postižení tenkých senzitivních vláken je **předpokladem** a pravděpodobně i **úvodním typem postižení** u bolestivé formy diabetické neuropatie

Závěry

- Odhalení přesného mechanismu neuropatické bolesti u diabetiků vyžaduje:
 - Prospektivní sledování postižení jednotlivých typů nervových vláken
 - Zaměřené na časná stádia diabetické neuropatie a prediabetu
 - U diabetiků s i bez neuropatické bolesti

