

Diabetická neuropatia – an overview

Egon Kurča, Pavol Kučera¹

Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin

¹I. Neurologická klinika LF UK a FN, Bratislava

Neuropatia – všeobecná definícia

- Termín označujúci poruchu funkcie alebo poškodenie periférneho nervu
- nezahrňuje dysfunkciu alebo poškodenie kraniálnych nervov a miechových koreňov

Definícia diabetickej neuropatie

Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA :

Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy.

Diabet Med. 1998;15(6):508-14.

- **Prítomnosť subjektívnych a / alebo objektívnych príznakov poruchy funkcie periférneho nervu u pacientov s diabetes mellitus po vylúčení iných príčin**

Výskyt diabetickej neuropatie

- 16,6 – 33,7 % (*Knuiman a spol., 1986*)
- 34 % (*Maser a spol., 1989*)
- 11,2 – 25,8 % (*Franklin a spol., 1990*)
- 45 – 54 % (*Dyck a spol., 1993*)
- 19 – 46 % (*Perušičová a spol., 1993*)
- 32,3 % (*Fedele a spol., 1997*)
- 52,9 % (*Štrbová a spol., 1999*)

Priemerný (odhadovaný) výskyt
klinicky manifestnej diabetickej
neuropatie

cca . 30 %

Klinická klasifikácia diabetickej neuropatie

- Subklinické (latentné) neuropatie
- Klinické neuropatie

Symetrické neuropatie

Distálna senzitivne -motorická (60 – 70 % !!!)

Diabetická neuropatická kachexia

Diabetická autonómna neuropatia

Hyperglykemická neuropatia (reverzibilná)

Asymetrické (fokálne) neuropatie

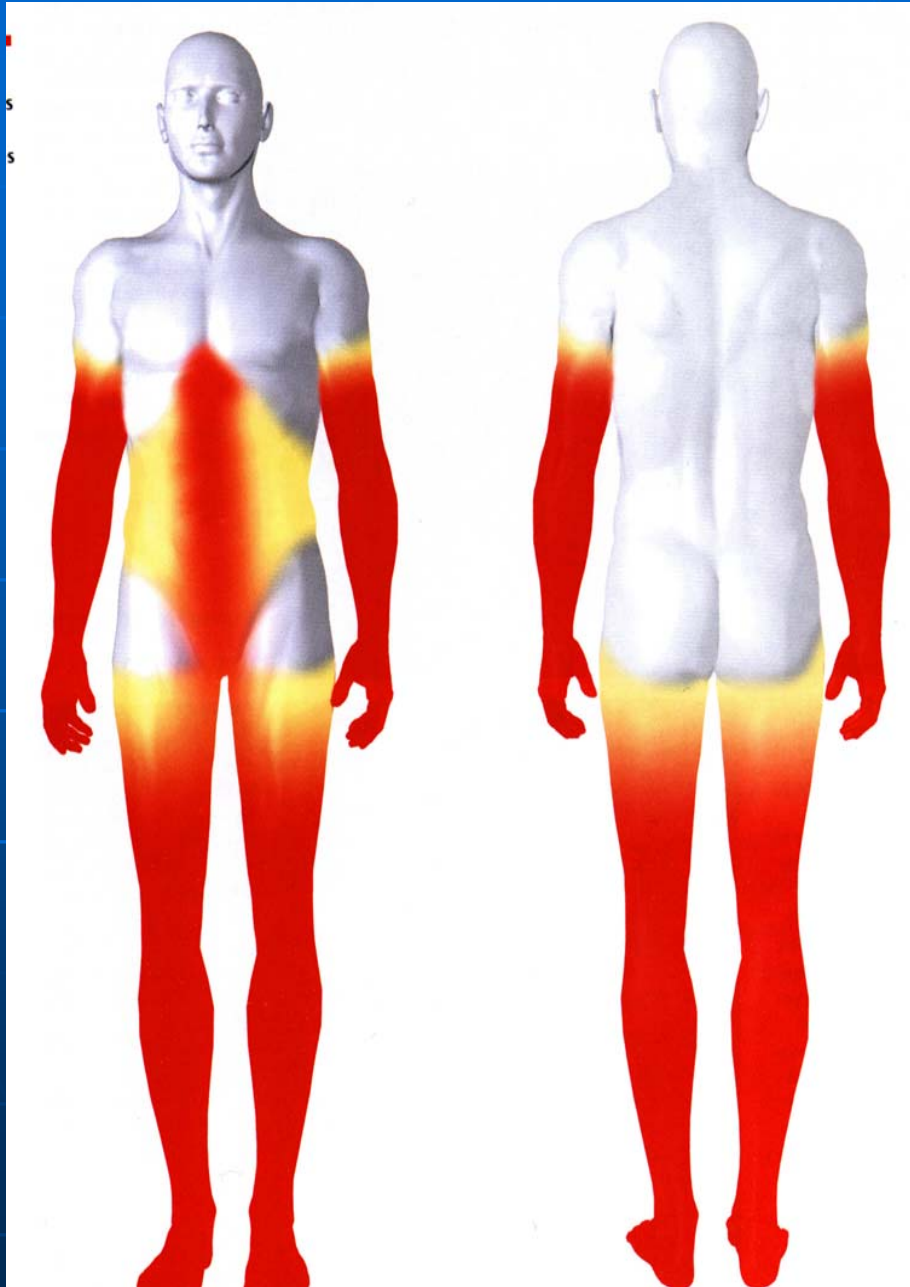
Kraniálne

Periférne mononeuropatie

Proximálna diabetická amyotrofia

Torakoabdominálna algická neuropatia

Zmiešané



Typické prejavy DN

**Elektívne
postihnutie
najdlhších
a najhrubších
senzitívnych
a motorických
vlákien**

Formy diabetickej neuropatie

subklinická



90 - 100 % ?

- patol. nálezy pomocných vyšetrení (EMG, SSEP , histol.)

klinická

70 %

asymptomatická

- subj.obtiaže neprítomné
- ↓ RŠA
- diskrétna akrálna hypestéza

30 %

symptomatická

- subj.obtiaže prítomné
- obj.príznaky neuropatie prítomné

Stupne závažnosti diabetickej neuropatie

- 1. Stupeň** - subklinická neuropatia
- 2. Stupeň** - klinicky manifestná neuropatia:
 - chronická bolestivá forma
 - akútna bolestivá forma
 - nebolestivá forma
- 3. Stupeň** - komplikácie neuropatie

Praktické klinické kritériá pre diagnostiku neuropatie.

Modifikované podľa : Walters DP , Gatling W , Mullee MA , Hill RD . The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. Diabet Med 1992 ; 9 : 349 – 353

■ **Subjektívne príznaky:**

- **parestézie, dysestézie, allodýnia, bolesti**
(*senzitívne príznaky*)
- **slabosť, únavnosť, neistá chôdza, kŕče**
(*motorické príznaky*)

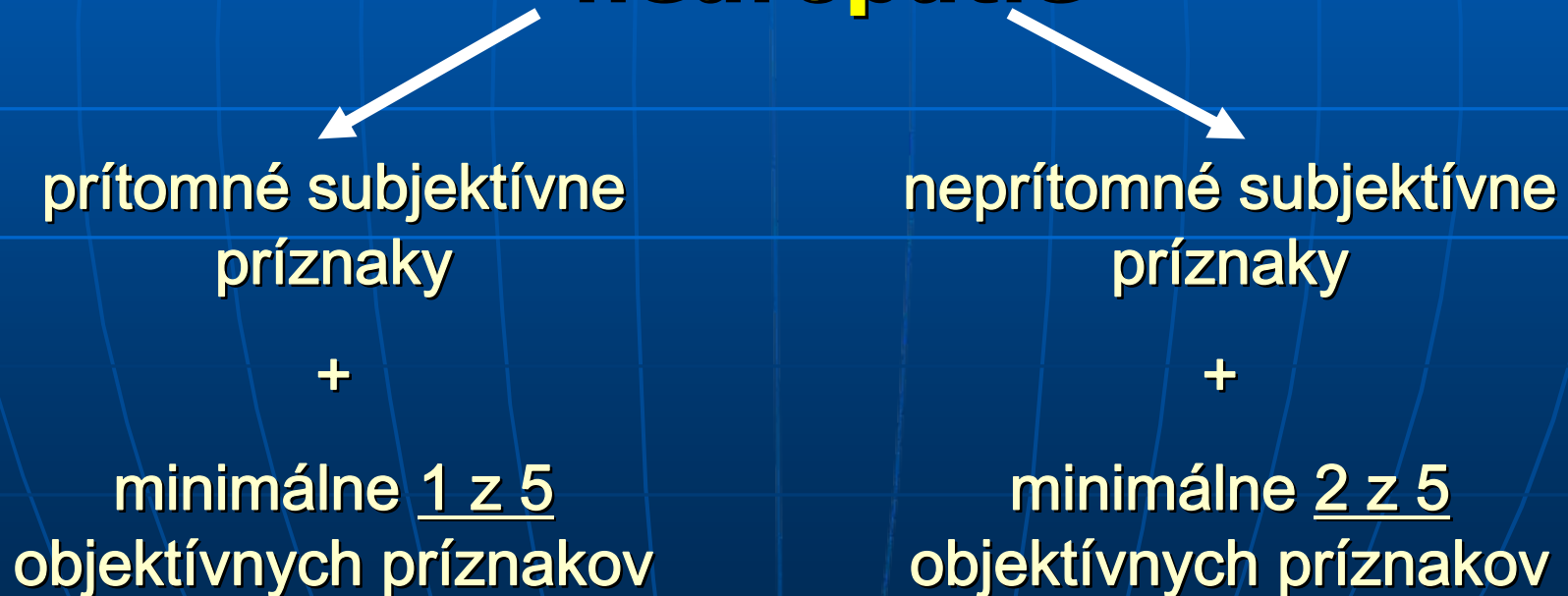
■ **Objektívne príznaky :**

- **porucha vnímania ľahkého dotyku ,**
- **porucha vnímania bolesti ,**
- **neprítomnosť reflexu Achillovej šľachy**
- **porucha vnímania vibračného podnetu**
- **porucha vnímania tlaku 10 g monofilamenta**

Praktické klinické kritériá pre diagnostiku neuropatie.

Modifikované podľa :Walters DP , Gatling W , Mullee MA , Hill RD . The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. Diabet Med 1992 ; 9 : 349 – 353

Klinická prítomnosť diabetickej neuropatie



Nástroje diagnostického postupu

- **Anamnéza – cielená !**
 - **Aspexia a fyzikálne vyšetrenie**
(*klinické a inštrumentárne*)
 - **Elektrofyziologicalké vyšetrenia**
 - **Laboratórne vyšetrenie**
 - **Vyšetrenie bioptickej vzorky**
(*senzit.nerv, kožné nervy*)
- } 80%
správnej
diagnózy !!

Rozhovor s pacientom - anamnéza

- **Subjektívne príznaky (symptoms)**
- Typické príznaky pre DN
- Netypické príznaky pre DN
- Použitie dotazníkov
 - nekvantifikované
 - kvantifikované

Senzitívne príznaky

Negatívne senzitívne príznaky

-Strata citlivosti: hypoestézia,
hypoalgézia

Pozitívne senzitívne príznaky

Spontánne

Evokované

- Alodýnia
- Hyperalgézia

Parestézie, dysestézie



Formy: mechanická (dynamická,
tlaková, bodavá), termická (teplo,
chlad)

Formy: mechanická, chemická,
termálna

Klinické interné vyšetrenie

Objektívne príznaky (signs)

- Stav a trofika kože a kožných adnex
- Stav kostí, kĺbov a muskuloligamentového aparátu
- Stav cievneho systému (tepny, hlboké a povrchové žily)

Klinické neurologické vyšetrenie

- **Vyšetrenie svalov** objem
tonus
sila (test podľa Jandu)
- **Vyšetrenie citlivosti**
 - epikritickej- monofilamentá (Thio-feel)
 - vibračnej- kal. 128 Hz ladička (Thio-vib)
 - tepelnej- (Thio-therm)
 - bolestivej- ihla
 - polohocit
 - pohybocit
- **Vyšetrenie šlachovo-okosticových reflexov**



Dotazníky a škály

- Neuropathy symptom score
- Neuropathy disability score
- The Michigan neuropathy screening instrument
- The Michigan diabetic neuropathy score
- Neuropathy impairment score

Figure. 1. Michigan Neuropathy Screening Instrument

Pt. Name: _____
 Pt. Identification #: _____
 Date: _____

MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

B. Physical Assessment (To be completed by health professional)

1. Appearance of Feet

	Right		Left
a. Normal	<input type="checkbox"/> 0 Yes <input type="checkbox"/> 1 No		Normal <input type="checkbox"/> 0 Yes <input type="checkbox"/> 1 No
b. If no, check all that apply:			
Deformities	<input type="checkbox"/>		Deformities <input type="checkbox"/>
Dry skin, callus	<input type="checkbox"/>		Dry skin, callus <input type="checkbox"/>
Infection	<input type="checkbox"/>		Infection <input type="checkbox"/>
Fissure	<input type="checkbox"/>		Fissure <input type="checkbox"/>
Other	<input type="checkbox"/>		Other <input type="checkbox"/>
specify: _____			specify: _____

	Right		Left
2. Ulceration	Absent <input type="checkbox"/> 0 Present <input type="checkbox"/> 1		Absent <input type="checkbox"/> 0 Present <input type="checkbox"/> 1
3. Ankle Reflexes	Present <input type="checkbox"/> 0 Present/ Reinforcement <input type="checkbox"/> 0.5 Absent <input type="checkbox"/> 1		Present <input type="checkbox"/> 0 Present/ Reinforcement <input type="checkbox"/> 0.5 Absent <input type="checkbox"/> 1
4. Vibration perception at great toe	Present <input type="checkbox"/> 0 Decreased <input type="checkbox"/> 0.5 Absent <input type="checkbox"/> 1		Present <input type="checkbox"/> 0 Decreased <input type="checkbox"/> 0.5 Absent <input type="checkbox"/> 1

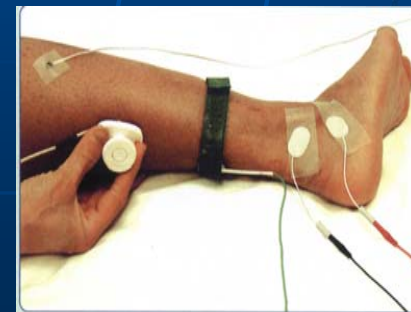
Signature: _____
Total Score _____ /8 Points

©1994 American Diabetes Association

A score of > 2 indicates distal symmetric sensorimotor polyneuropathy. With permission from [15].

Elektromyografia

- **Kondukčné štúdie (MNC, SNC ...)**
 - axonálna zložka
 - demyelinizačná zložka
 - kondukčné bloky
- **Ihlová EMG**
 - axonálna zložka
 - aktivita a časový profil procesu
- **Detekcia subklinického poškodenia**
- **Sympatková kožná odpoveď**
 - nemyelinizované vlákna
- **Near-nerve sensory recording ???**

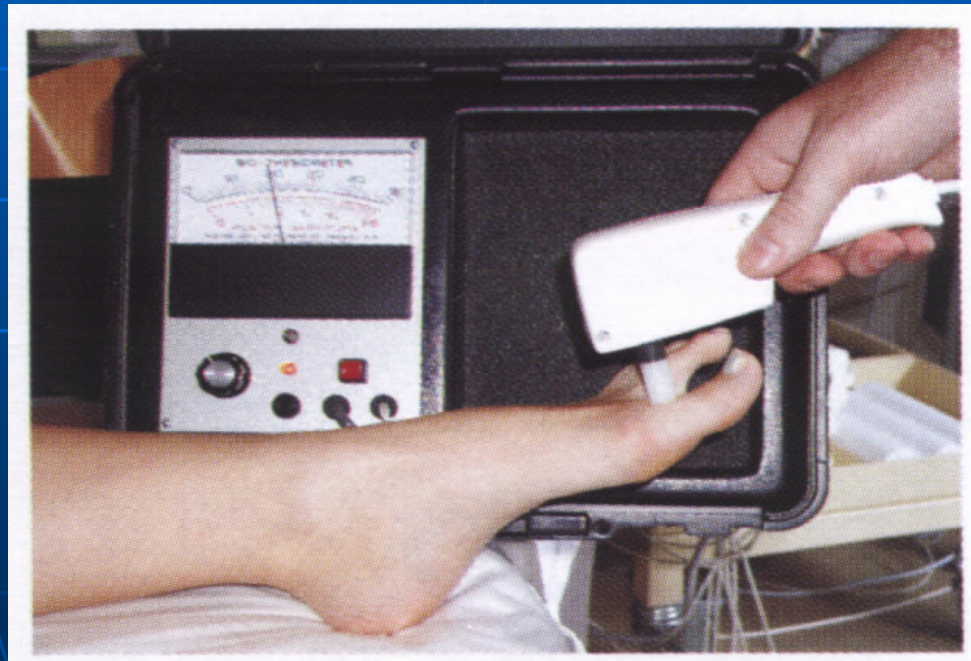


Štandardný vyšetrovací postup (odporučenie)

- **MCS** korešpondujúcich nervov oboch DK, resp. dvoch tej istej končatiny a nervu kontralaterálnej HK (*n.fibularis a tibialis , n.medianus, ulnaris a radialis*)
- **SCS** n.suralis, resp. n. plantaris medialis z DK, n. medianus a n. radialis z HK
- **H- reflex a F- vlna**
- **Ihlová EMG** (*drobné svalstvo rúk a nôh*)

Quantitative sensory testing

- **Vibračný prah – biothesiometria**
(v SR cca 10 prístrojov)



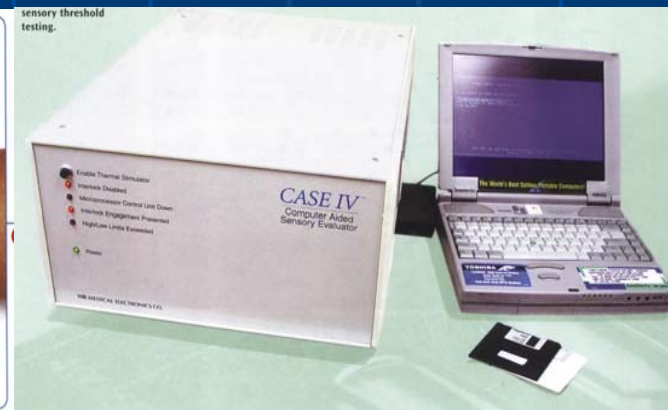
Meranie elektrického odporu kože

- Odpor je podmienený aktivitou potných a mazových žliaz
- Aktivitu žliaz reguluje sympatikový systém cez posledný cholinergný neurón – nemyelinizované vlákna
- Meranie HK (dlane) a DK (chodidlo)
- Prístroj Thio-Test[©] (v SR 3 prístroje)



Quantitative sensory testing

- **Vibračný prah – CASE IV (v SR nie je)**
termický prah (chlad)
termický prah (teplo)
bolestivý prah
- **Štandardné testovacie algoritmy**
- **Databáza referenčných hodnôt podľa lokalizácie podnetu, povahy podnetu, pohlavia, veku a antropometrických charakteristík**



Stanovenie kondukčného prahu 3 typov senzitívnych vlákien

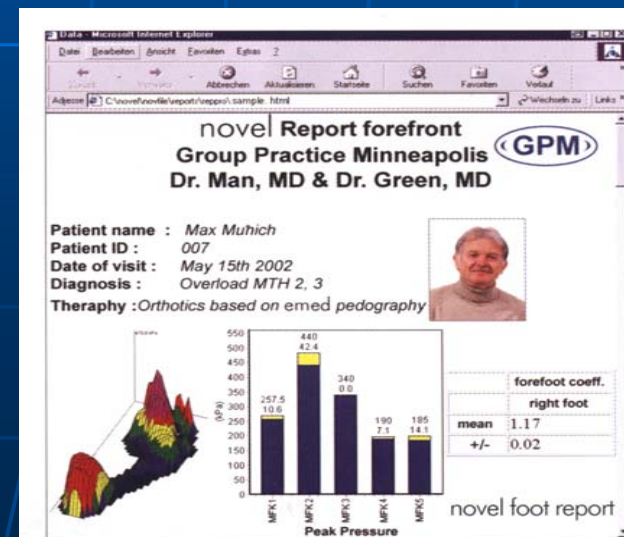
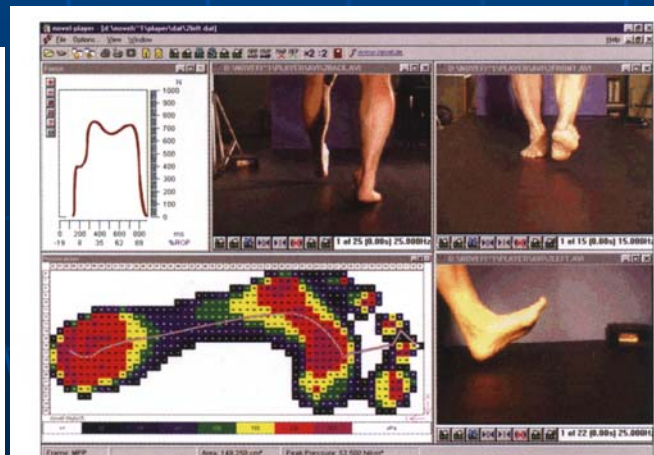
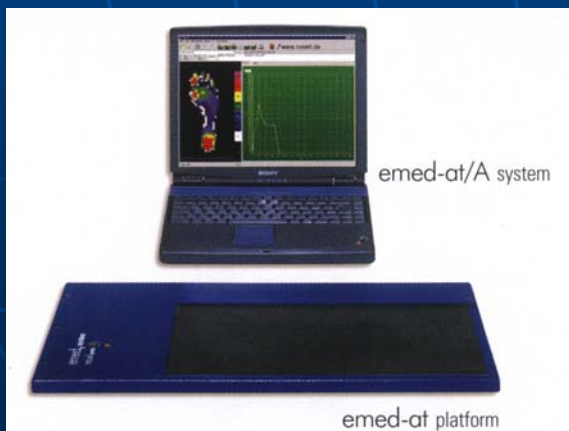
Stanovenie prahu tolerancie bolesti

- Prístroj Neurometer[®] (Baltimore, USA)
- Stimulácia frekvenciou 5, 250 a 2000 Hz umožňuje odlíšenie stavu vlákien typu A β , A δ a C
- Systém PC generovaných randomizovaných pravých a nepravých stimulov umožňuje určiť presnosť odpovedí vyšetrovaného
- V SR nie je žiadny prístroj



Pedografia

- Aktívna podložka a PC
- Kvantifikácia statického tlaku chodidla jednorazovo aj kontinuálne
- Grafické zobrazenie rozloženia tlaku s určením miest s maximálnym zaťažením
- Porovnanie nálezu s referenčnými dátami a stanovenie dg patologickej klenby nohy
- Využitie výsledkov pri tvorbe špeciálnej ortopedickej obuvi
- Ľubochňa ?

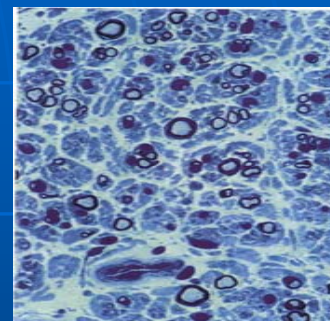


Biopsia v diagnostike diabetickej neuropatie

- Biopsia nervu – obyčajne n. suralis

Posúdenie demyelinizačnej a axonálnej zložky

Posúdenie prítomnosti zápalového infiltrátu ev. vaskulitídy

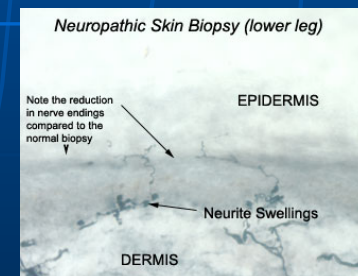


- Biopsia kože

Posúdenie hustoty kožnej inervácie

Imunohistochemické stanovenie nemyelinizovaných vlákien (PGP 9.5)

Variabilita miesta odberu tkaniva



Iné vyšetrenia v diagnostike DN

- Imunologický profil, likvor, **autoprotiátky**
- **Detekcia amyloidu**
- Lieková a toxikologická anamnéza
- Vylúčenie malnutrície
- Rodinná anamnéza, **DNA analýzy**
- Vyšetrenie pečene, obličiek
- Vyšetrenie hormónov ŠŽ a hypofýzy
- Vylúčenie nádorového ochorenia

Výskyt autonómnej neuropatie

- **Cca 20% asymptomatických diabetikov**
- **Závisí od výberu pacientov, použitých testov a kritérií hodnotenia**
- **DM1-25,3%, DM2-34,3%** (Ziegler et al.1992)
- **DM1-29,1%, DM2-35,5%** (Krahulec,1987)
- **Často súčasne s inými komplikáciami, ale nezriedka izolovane**

Kardiovaskulárna AN

Kardiálna dysfunkcia

- **Tachykardia, strata variability rytmu**
- **Denervačná hypersenzitivita (arytmie)**
- **Intolerancia záťaže**
- **Bezpríznaková ischémia (infarkt) myokardu**
- **Perioperačná obehová instabilita**
- **Dysfunkcia ĽK**

Kardiovaskulárna AN

Ortostatická hypotenzia

- Pokles periférnej rezistencie
- Neschopnosť centralizácie obehu (GIT)
- Nízke cirkulujúce katecholamíny
- Alterácia renínovej odpovede
- Strata diurnálneho rytmu TK
- Kompenzačná hypertrofia LK

Kardiovaskulárna AN

Ortostatická hypotenzia

- analýza príčin hypotenzie
- vynechať antihypertenzíva
- zvýšiť príjem tekutín a solí
- režimová liečba (stravovanie, nevhodné činnosti, vyhýbanie sa teplu)
- ležanie a spánok s vyvýšenou hornou polovicou tela
- Fludrokortizón, midodrin, erytropoetin
- kompresívne punčochové nohavice

Kardiovaskulárna AN

■ Znížená variabilita rytmu, posturálna hypotenzia, intolerancia záťaže, tichá ischemia ...

⊙ pokojové a záťažové EKG

⊙ pokojové a záťažové 2 DE

⊙ pokojový a záťažový thaliový SPECT

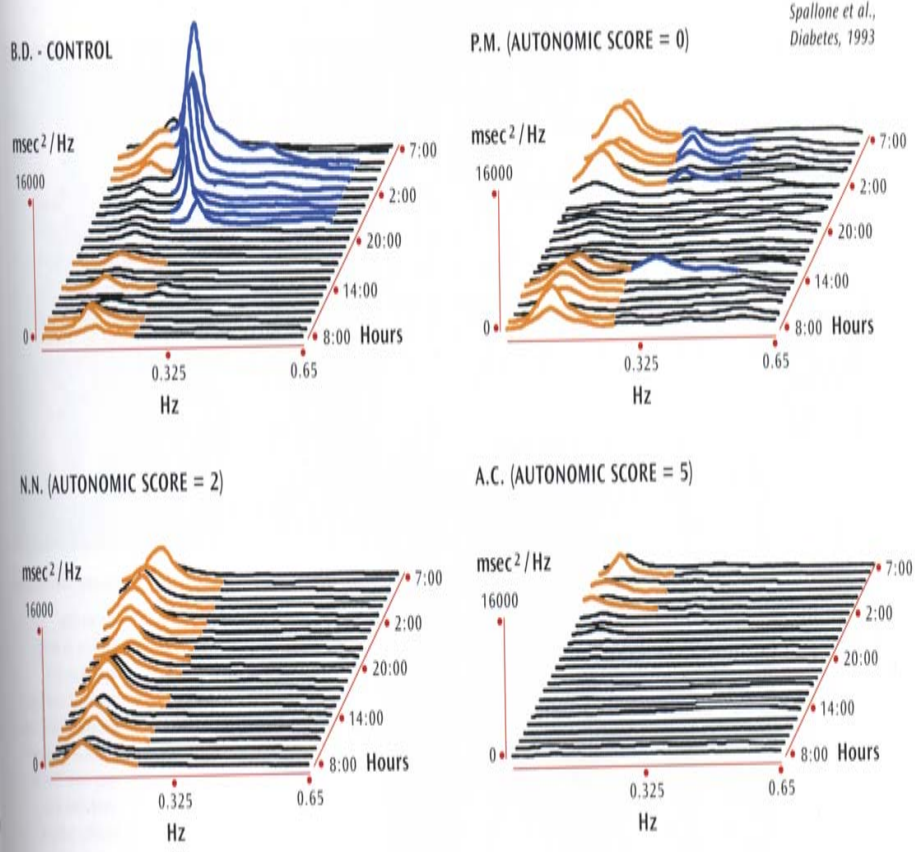
⊙ kardiovaskulárne reflexy

(variabilita rytmu v pokoji a pri hlbokom dýchaní, max – min 30:15 ratio, Valsalvov manéver, posturálna zmena systolického TK)

⊙ 24 hodinová spektrálna analýza variability srdcového rytmu

⊙ SPECT metaiodobenzylguanidínom (noradrenalinové receptory)

Kardiovaskulárna AN



Spallone et al.,
Diabetes, 1993



Figure 18c
Complete absence of MIBG uptake in the left ventricle in a patient with severe CAN. This patient died from sudden death one year after this cardiac imaging was performed.

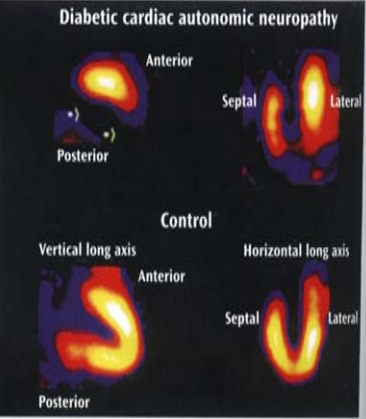
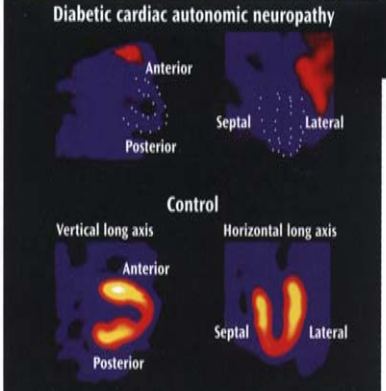


Figure 18b
Defects in MIBG uptake in the posterior and apical left ventricular segments in a patient with early CAN as compared with a healthy subject.

Gastrointestinálna AN

Pažerák, žalúdok, žlčník

- **Dysfágia, odynofágia ???**
- **Ťažoba, nafukovanie, nechutenstvo, „brittle“ diabetes**
- **Porucha vyprázdnenia, dyspepsia, kalkulóza ???**

Gastrointestinálna AN

Diarrhoe, obstipácia

- Hnačke predchádza ťažoba, nafukovanie
- Nočné vodnaté hnačky, bez bolestí, bez krvácania, bez malabsorpcie
- Medzizáchvatové obdobia s normálnou funkciou colon ev. s obstipačným syndrómom
- Obstipačný syndróm

Gastrointestinálna AN

Obstipácia

- **úprava stravy (objem, tekutiny, vláknina)**
- **zmäkčovanie stolice (Lafinol, Yal)**
- **Laktulóza**
- **pohybový režim**
- **vynechať anticholinergiká**
- **metoclopramid, distigmin, cisaprid, itoprid**
- **menej intenzívne dráždivé laxatíva**

Gastrointestinálna AN

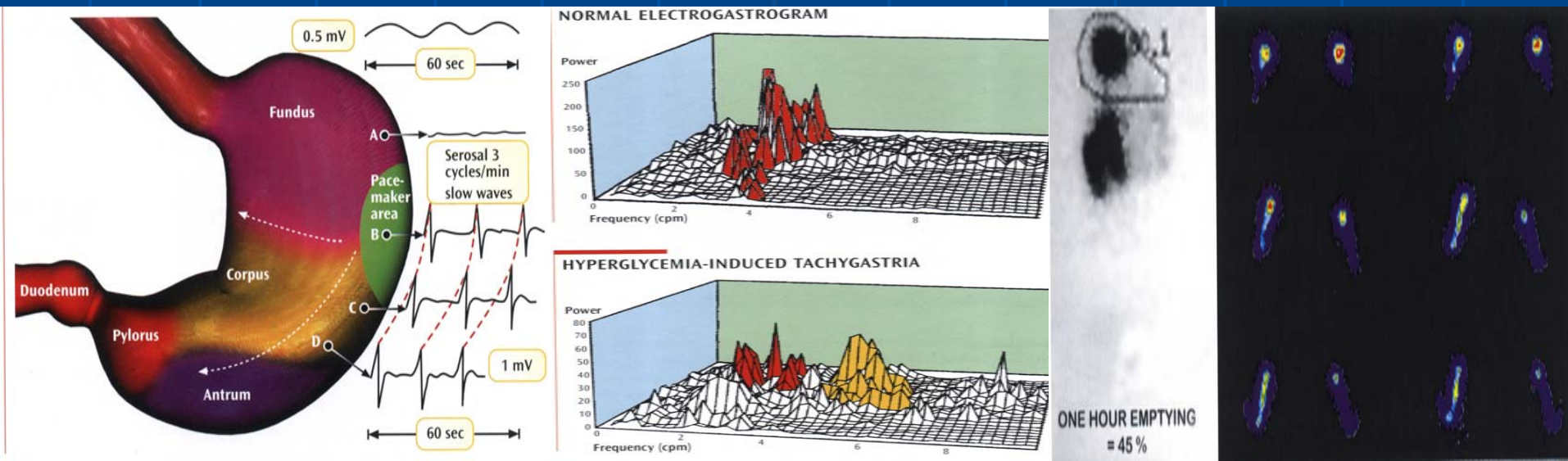
■ Hypomotilita pažeráka a žalúdka

⊙ vyš. pasáže (Ba, scintigrafia ...)

⊙ fibroskopia

⊙ elektrogastrografia

⊙ manometria + mechanogram + EMG



Gastrointestinálna AN

■ Diarrhoe a obstipácia

- ⊙ stravovacie návyky (alkohol ...), zahraničné cesty
- ⊙ kontrastné vyš. GIT
- ⊙ fibroskopia
- ⊙ vylúčenie bakteriálnych infekcií a parazitóz
- ⊙ biopsia steny hrubého čreva
- ⊙ vyš. séra (antigliadínové protilátky, folát, B₁₂ ...)
- ⊙ vyš. stolice (zvyšky – malabsorbcia, OK ...)
- ⊙ pankreas, žlčník, pečeň
- ⊙ anorektálna manometria

Urogenitálna AN

Obličky, močový mechúr

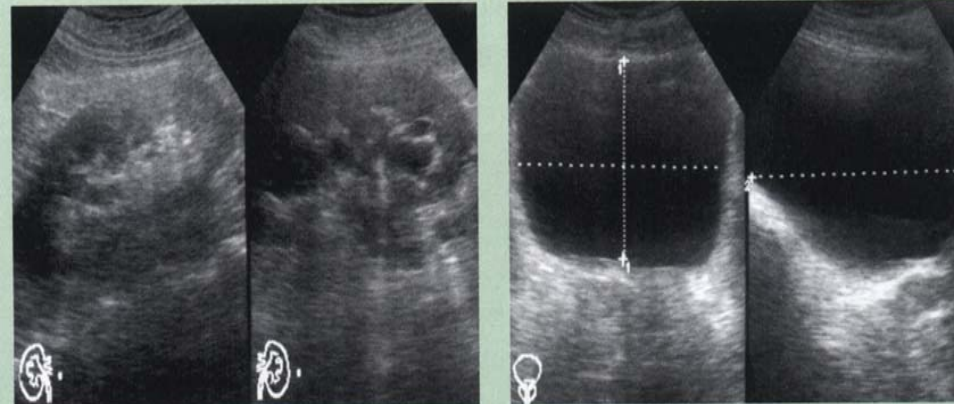
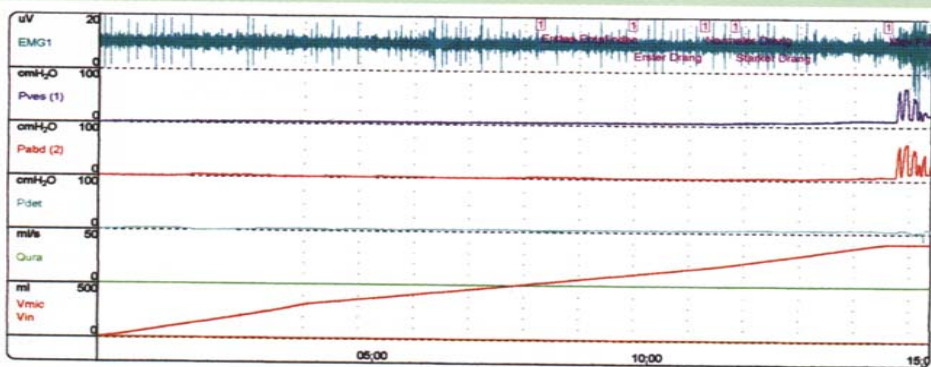
- Nefropatia
- Anémia pri hyposekrecii erytropoetínu
- Porucha vyprázdnenia, makrovesica
- Močové rezíduum, uroinfekt
- Stáza moču, hydronefróza
- Prerazenie zatváracieho mechanizmu (inkontinencia), ruptúra mechúra

Urologická AN

■ Hypotonický dilatovaný mechúr

- ⊙ urodynamické vyš.
- ⊙ UZ vyš. obličiek a mechúra
- ⊙ reziduálna náplň mechúra po vymočení
- ⊙ vyš. moča (biochémia, sediment, kultivácia ...)
- ⊙ vyš. séra (urea, kreatinín, kys. močová ...)
- ⊙ cystoskopia

Complete course



Urogenitálna AN

Erektilná dysfunkcia

- pozornosť mužom - erektilná dysfunkcia
- podrobné vyšetrenie (cievne, endokrinné, psychologické - liečba depresie)
- prehodnotenie užívaných liekov (napr. digoxin, H2 blokátory, anxiolytiká)
- vylúčenie toxických vplyvov (etanol, nikotín, drogy)
- liečba (perorálna - sildenafil, lokálna - alprostadil, chirurgická - protézy, revaskularizácia, iná - vákuové pumpy, škrtiace pásy)

Genitálna AN

■ Erektálna dysfunkcia

- ⊙ psychologické vyš., erotické stimulácie, spánkové štúdie
- ⊙ UZ, AG, kavernoziometria, kavernoziografia, penile-brachial index
- ⊙ zobrazenie mozgu, miechy, kaudy a malej panvy (CT, MR), elektrofyziológia (pudendalis SEP, BC reflex ...)
- ⊙ endokrinologické vyš. (ŠŽ, prolaktín ...)
- ⊙ lieková a toxikologická anamnéza
- ⊙ sildenafil perorálne, papaverin intrakavernózne

Pupilárna AN

- **Adieho syndróm**
- **Iritis**
 - ⊙ latencia pupilárneho reflexu
 - ⊙ miera poklesu plochy zrenice
 - ⊙ farmakologické testy – Foerster –Gagelova schéma (atropín, kokaín, adrenalín)

Sudomotorická AN

- Hypohidróza
- „Gustatory sweating“
 - ⊙ QSART (quantitative sudomotor axon reflex test)
 - ⊙ TST (thermoregulatory sweat test)
 - ⊙ sweat imprint (škrob)

Koža a kĺby

- **Hyposekrécia potných a mazových žliaz**
- **Znížené vnímanie bolesti**
- **Deformácia chodidla**
- **Cievne faktory**
- **Trofika kože**
- **Trofika kosti a chrupavky**
- **Aseptická nekróza kosti**
- **Infekčný faktor ???**

Respirácia

- **Nedostatočné dýchanie (ev. zástava)**
- **Provokačné faktory (lieky, bronchopneumonia, celková anestézia)**
- **Možný podiel na syndróme náhleho úmrtia**

Prognóza pacientov

- **Smrť v dôsledku zlyhania obličiek alebo srdcového zlyhania (infarkt myokardu, malígna arytmia)**
- **V časti prípadov smrť v dôsledku respiračného zlyhania**
- **5x vyššia úmrtnosť pacientov s kardiovaskulárnou AN v priebehu 5 rokov**

Endokrinná AN ???

- Neuvedomenie si hypoglykémie
 - ⊙ definovanou dávkou inzulínu navodená hypoglykémia
 - ⊙ stanovenie reaktívnej hladiny glukagónu a adrenalínu