

Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie

Předmětem standardu je včasná diagnostika diabetické neuropatie v rámci diabetologického vyšetření a vymezení hranic spolupráce diabetologa a neurologa při diagnostice a léčbě této mezioborové komplikace.

1. Charakteristika standardu

Definice. Diabetická neuropatie (DN) je chronickou komplikací diabetu. Na základě mezinárodního konsenzu lze diabetickou neuropatii definovat jako nezánnětlivé poškození funkce a struktury periferních somatických nebo autonomních nervů na podkladě metabolicko-vaskulární patofyziologie. Vždy je nutné vyloučit jinou příčinu vzniku než diabetes. Onemocnění je značně heterogenní. Postihuje různé části nervového systému, a proto se prezentuje různými klinickými projevy. Podle závažnosti onemocnění jsou přítomné subjektivní a/nebo objektivní příznaky poruchy funkce nervu.

Klasifikace. Nejčastější a nejracionalnější je dělení na neuropatii symetrickou a asymetrickou. Obě skupiny se mohou vzájemně kombinovat. V příloze č.1 je uvedena klasifikace DN (Příloha č. 1. Klasifikace DN) . Nejčastější formou diabetické neuropatie je symetrická **senzorickomotorická polyneuropatie** (synonymum: somatická) a **autonomní neuropatie**. Těmto dvěma formám je věnována podstatná část standardu.

2. Epidemiologická charakteristika

Údaje o postižení diabetickou neuropatií se v literatuře značně liší a pohybují se v rozmezí od 25-90% diabetiků. Tento rozptyl je dán skutečností, že jak senzorickomotorická , tak autonomní neuropatie může probíhat dlouho asymptomaticky. Prevalence dále záleží na složení zkoumané populace diabetiků a v neposlední míře na metodice vyšetřování neuropatie. DN se může manifestovat v různé fázi trvání diabetu. Některé fokální typy nebo neuropatie tenkých vláken mohou dokonce předcházet stanovení diagnózy diabetu.

3. Stručný patofyziologický princip

Patogeneze DN je multifaktoriální. Je důležitý jak vaskulární, tak metabolický faktor. S rozvojem DN se spojují rizikové faktory, které jsou typické i pro ostatní mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace (hypertenzní nemoc, dyslipidémie, kouření a obezita). K dalším faktorům, které rovněž ovlivňují rozvoj DN patří délka trvání diabetu, věk nemocného a jeho výška. Hyperglykémie a dyslipidémie u diabetu nastartuje oxidační stres se všemi následky. Na poškození nervu se podílí neenzymová glykace, pozdní glykační produkty a aktivovaná polyolová metabolická cesta. Zároveň dochází k aktivaci protein kinázy C a poruše metabolismu ω -6 esenciálních mastných kyselin. Výsledkem těchto zmíněných metabolických pochodů je endoteliální dysfunkce a endoneurální hypoxie. Redukce perfúze nervu vede k dalšímu zhoršení jeho funkce. Lze tedy shrnout, že metabolické změny, které jsou typické pro diabetes, nastartují vaskulární dysfunkci, která přes vasa nervorum poškodí nerv . DN a její progrese rozhodně záleží na kompenzaci diabetu a jeho včasné léčbě ihned po manifestaci. Význam variability glykémie se opouští. Do pozadí ustupuje i vliv chybějícího C-peptidu na rozdílnost DN u obou typu diabetu.

4. Klinická charakteristika

4.1. Klinický obraz senzorickomotorické polyneuropatie

Senzorickomotorická polyneuropatie je charakterizována pálivými, řezavými a palčivými bolestmi nohou a distálních partií bérců, pocitem neklidu v nohou někdy

mravenčením prstů. Bolesti jsou většinou v klidu a při zátěži se mírní. Bolesti výrazně snižují kvalitu života diabetika a vyžadují analgetickou léčbu a léčbu hypnotiky. Dalším projevem neuropatie je ztráta citlivosti nohou. Diabetik necítí tlakovou bolest ani bolest při vznikajícím zánětu. Je ohrožen rozvojem flegmóny, gangrény a amputací (syndrom diabetické nohy). Dalším projevem neuropatie je svalová slabost a zhoršená kloubní pohyblivost nohou, ale i dalších tělesných partií (motorická neuropatie).

4.2. Klinický obraz autonomní neuropatie

Klinický obraz autonomní neuropatie (AN) se odvíjí od postižení jednotlivých systémů. Většinou se jako první manifestuje postižení kardiovaskulárního systému. Pro přehled jsou uvedeny klinické projevy AN u jednotlivých systémů v tabulce v příloze č.2. (Tabulka: Klinický obraz autonomní neuropatie)

5. Diagnostika a diferenciální diagnostika

5.1. Diagnostika senzomotorické polyneuropatie

Diagnostika, klasifikace, stanovení tíže - staging i terapie neuropatie je na rozhraní specializace diabetologa a neurologa. Prevence a léčba komplikací diabetické neuropatie je součástí práce diabetologa. Diferenciální diagnostiku neuropatie provádí neurolog (chronické demyelizační onemocnění, borelióza, chronické otravy, alkohol...).

Pro diagnostiku senzomotorické neuropatie svědčí přítomnost tří základních kritérií: 1. subjektivní příznaky, 2. objektivní nález a 3. elektrodiagnostika.

V ambulancích diabetologů postačuje vyšetření prvních dvou kritérií.

Při zjišťování **subjektivních příznaků** může usnadnit diagnostiku i speciální **dotazník** (Příloha č. 3). Již podle něj lze vyslovit podezření, ale jeho senzitivita a především specifita je velmi nízká. V diabetologické ordinaci, nebo v ordinaci internisty či praktického lékaře je nutné minimálně 1x ročně provést vyšetření na průkaz senzomotorické neuropatie včetně pečlivého vyšetření nohou. (Příloha č.4: Diagnostika senzomotorické neuropatie). Toto přesně definované vyšetření je předmětem nového zdravotního výkonu, jehož cílem je redukovat počet syndromu diabetické nohy (viz. Standard Vyšetření a léčba syndromu diabetické nohy)

Vyšetření senzomotorické polyneuropatie v ambulanci diabetologa (internisty, praktického lékaře)

- *Přístrojové vybavení: 10g nylonové Semmesovo-Weinsteinovo filamentum, graduovaná ladička 128Hz, případně negraduovaná ladička nebo biothesiometr.*
- *Personální zajištění: vyšetření provádí zaškolený pracovník, hodnotí lékař*
- *Časová náročnost: 15 - 20 minut*

Povrchové čítí (lze použít pouze jedno z uvedených vyšetření).

Taktilní čítí (10g monofilamenta)

Vyšetření taktilního čítí je prováděno na 3 místech z plantární strany nohy (1., 3. a 5. metatarzofalangeální kloub). Filamenta jsou přikládána mimo oblast hyperkeratóz na obě nohy. Dohromady je vyšetřováno 6 bodů. Každý bod je testován třikrát, přičemž jedna aplikace musí být slepá. Pozitivní nález pro neuropatii je, když pacient nesprávně odpoví na 2 ze 3 otázek v jednom bodě.

Diferenciace ostrých a tupých podnětů

Nejlépe je rozlišovat mezi vjemem "ostrým" - (tupá jehla) a "tupým" - (ploška, např. sirka). Výsledek je vyjadřován počtem správných odpovědí, lomených počtem

stimulací. Za abnormální je považováno 6 a méně správných odpovědí z 10 stimulací.

Vyšetření povrchového cití je nesmírně důležité, protože při jeho poruše je průkazně vysoké riziko vzniku diabetické nohy. Ukazuje na poškození převážně tenkých vláken. Pacienta je třeba okamžitě edukovat, vybavit vhodnou preventivní obuví a vložkami do ní.

Hluboké (vibrační) cití (lze použít pouze jedno z uvedených vyšetření)

Graduovaná ladička 128 Hz

Měření pacienta probíhá vleže v klidném prostředí po předchozím vysvětlení charakteru vjemu. Pacient je relaxovaný a má zavřené oči. Ladička je přikládána z dorzální strany na bazi distální falangy z nehtové strany, nebo na 1. metatarz, dále na distální interfalangeální kloub II. a III. prstu. Bere se v úvahu průměr ze 3 po sobě následujících měření pro každou končetinu zvlášť. Ladička je graduována do 8 stupňů. Za jednoznačně abnormní nález ve věkové skupině do 50 let je považován práh vibračního cití nižší nebo rovný 5 a nad 50 let věku nižší nebo rovný 3.

Alternativně lze použít vyšetření negraduovanou ladičkou 128 Hz – stačí opět dvě nesprávné ze 3 odpovědí, jeden pokus má být slepý.

Biothesiometr (elektrický vibrometr)

Měření pacienta probíhá vleže v klidném prostředí. Pacient je relaxovaný a má zavřené oči. Nejprve je nutno pacienta seznámit s charakterem vjemu přiložením přístroje na metakarp ruky. Potom se přiloží vibrační sonda na bazi distální falangy z nehtové strany tak, aby vytvářela stabilní tlak vyvolaný hmotností přístroje. Pozvolna je zvyšována amplituda přidáváním voltáže. Ve chvíli, kdy pacient pocítí vibrace, oznámí to slovem "nyní". Hodnotí se průměr 3 po sobě jdoucích měření prahu vnímání vibrace (VPT- vibratory perception threshold) na obou končetinách. Výsledek je nutné aproximovat na věk. Na přítomnost neuropatie svědčí vibrační práh nad 10 - 15 V do 40 let, nad 25 V do 50 let věku a 30 V u osob starších 50 let.

5.2. Diagnostika autonomní neuropatie

Diagnóza na přítomnost AN se provádí u rizikové skupiny a u diabetiků 1. a 2. typu s přítomností symptomů od postižení jednotlivých systémů.

Riziková skupina vhodná k pravidelnému vyšetřování AN

- -při první manifestaci periferní neuropatie
- -při trvání diabetu více než 10 let
- -při nejasné klidové tachykardii, při ortostatických hypotenzích
- -před operací v celkové anestezii u rizikových pacientů
- -při anamnéze němé ischemie myokardu
- -při vzniku syndromu diabetická noha
- -při 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
- -při nepoznaných hypoglykemiích

Pozn.: Vyšetření na autonomní neuropatii není účelné provádět u polymorbidních diabetiků, alkoholiků, nebo po předchozí hypoglykémii, kdy jsou výsledky testů ovlivněny jinými faktory.

Pro první kontakt s nemocným byl Konsenzuální konferencí v Žinkovech v r.1997, schválen jednoduchý **dotazník na přítomnost autonomní neuropatie** (Příloha č. 5). Týká se přítomnosti (resp. nepřítomnosti) symptomů postižení jednotlivých orgánů. Senzitivita i specificita dotazníku je nízká. Je nezbytné vždy vyloučit organickou příčinu symptomů nemocného. Pokud není přítomná organická příčina popisovaných symptomů, je vhodné potvrdit přítomnost autonomní neuropatie speciálními testy (Příloha č. 6).

Diferenciální diagnostika. Autonomní neuropatie u diabetiků může být rovněž způsobena jinými vlivy, např. chronickou renální insuficiencí, alkoholismem, amyloidózou. Diferenciální diagnostiku provádí internista, diabetolog.

Vyšetření kardiovaskulární autonomní neuropatie v diabetologii

Klinické vyšetření diabetika ani dotazník není vhodný pro **včasnou** diagnostiku. Z těchto důvodů je vhodné provádět speciální **kardiovaskulární testy (KV)**, které mohou být pozitivní i v případě, že nejsou ještě přítomné typické symptomy. Na základě Konsenzuální konference českých a slovenských diabetologů a neurologů (Žinkovy, březen 1997) byly doporučeny kardiovaskulární testy pro diabetologickou ambulanci a pro diabetologické centrum. Doporučené testy korespondují s doporučením Neurodiab a Americké diabetologické společnosti a poslední konsenzus v podstatě nepřinesl zásadní rozdíly pro praxi. Přehled vybraných KV testů je uveden v příloze č. 6. Největší senzitivitu pro diagnostiku KAN má test hodnotící variabilitu srdeční frekvence při hlubokém dýchání.

Standardizace testu

Protože autonomní nervový systém je ovlivňován řadou zevních i vnitřních faktorů, je nutné při provádění KV testů dodržovat určité standardní podmínky. Vyšetřování se provádí nalačno (u inzulinovaných diabetiků po ranní aplikaci inzulínu, cca. 2 hodiny po posledním jídle). Dvanáct hodin před testem je zakázáno kouřit, pít kávu i alkohol. Test ovlivňují léky s anticholinergními účinky (např.: některá spasmolytika, antidepressiva, antihistaminika), dále sympatikomimetika, parasympatikomimetika, antihypertenzíva (diuretika, beta-blokátory, ACE-inhibitory, alfa-1 blokátory /prazosin/, kombinovaná alfa- a betalytika /labetalol/ a nepřímá sympatolytika), kardiotonika, kortikosteroidy, a proto je žádoucí je po zvažení 12 hodin před testem vysadit. Výsledek vyšetření může zkreslit i proběhlá hypoglykémie. Vyšetřovaný má být v klidu, metabolicky stabilizován, bez akutního interkurentního onemocnění v posledních 48 hodinách.

Doporučení pro vyšetření autonomní neuropatie pro diabetologickou ambulanci.

Diabetolog vysloví podezření na autonomní neuropatii na základě **dotazníku**, dále podle **klidové tachykardie více než 100/min** zachycené na EKG křivce nebo při Holterovské monitoraci EKG. Provádí vyšetření **reakce systolického krevního tlaku na ortostázu**. Od roku 2004 lze pomocí **Neuropadu** zjistit poruchu sudomotorické funkce na nohách. Při přítomnosti symptomů a pozitivitě těchto jednoduchých testů (*popis následuje*) je vhodné doporučit vyšetření KAN speciálním přístrojem v nejbližším Diabetologickém centru. I v ambulanci terénního diabetologa nejdříve vždy vyloučíme organickou příčinu potíží.

Reakce systolického krevního tlaku na ortostázu

(odhalení poruchy sympatiku)

Provedení testu :3 minuty klid na lůžku, změřit basální TK, pak se vyšetřovaný bez pomoci jiné osoby během 2-4 sekund postaví a měří se TK po 1 a po 5 minutách po

postavení. Za patologii se považuje pokles systolického TK o více než o 30 mm Hg.

Doporučení pro vyšetření autonomní neuropatie pro diabetologické centrum

Vyšetření kardiovaskulární autonomní neuropatie pomocí KV testů

Předpokladem kvalitně provedeného vyšetření kardiovaskulární AN jsou v současné době **telemetrické přístroje** sloužící k počítačovému zpracování variability srdeční frekvence (VSF). (např. *VariaPulseTF3, VariaCarioTF4, VarCor PF7*).

Přístroje vyhodnotí : A) časovou analýzu variability srdeční frekvence (tzv. Ewingova baterie : 1. test klidového dýchání, 2. test hlubokého dýchání, 3. Valsalvův manévr, 4. reakce tepové frekvence (TF) na ortostázu a 5. izometrický úchop). B) Spektrální analýzu variability srdeční frekvence z polohy leh-stoj-leh. Spektrální analýza je pro nemocného i zdravotnický personál jednodušší, ale stále chybí celosvětově uznávané normy pro posouzení závažnosti KAN.

Popis KV testů, definice vybraných parametrů Ewingovy baterie, normy, jejich aproximace na věk a interpretace výsledků kardiovaskulární autonomní neuropatie jsou v příloze 7a-c.

Časová náročnost vyšetření KV testů přístrojem: Ewingova baterie + spektrální analýza: 40 min záznam a cca 5 minut interpretace lékařem.

Personální zajištění : záznam provádí zaškolený personál, interpretaci výsledků lékař

Poznámka - pro nespecifičnost, nejednotnost v hodnocení, resp. pro limitující kontraindikace nezařazujeme do základní série vyšetření Valsalvův manévr (CAVE retinopatie!), test izometrického úchopu, i hodnocení QTc intervalu na EKG křivce.

Vyšetřování ostatních testů na autonomní neuropatii se provádí jen vzácně, nadstandardně podle zaměření pracoviště. Patří sem např. vyšetřování rychlosti žaludečního vyprazdňování (scintigrafické vyšetření hodnotící rychlost postupu izotopem značené rýže, dechový test-k. octanová) nebo různé manometrické testy zkoumající funkce gastrointestinálního a urologického traktu.

Od roku 2004 se začala k diagnostice poruchy sudomotoriky screeningově využívat speciální náplast **Neuropad**. Náplast se umístí na 10 minut na planty obou nohou. Při poruše funkce potních žláz nedojde ke změně barvy náplasti. Jde o přínosné vyšetření, které odhalí nejen poruchu autonomní inervace (porucha sudomotoriky), ale i časnou manifestaci senzorykomotorické neuropatie, s jejíž testy výsledek těsně koreluje. Ostatní testy jsou přehledně uvedeny v příloze č. 8.

6. Léčebný postup

Pochopení patogeneze DN naznačuje, kterými cestami by se měla ubírat prevence i léčba neuropatie. Teorie je stále vzdálená od praxe a v současné době lze jen konstatovat, že dosud neexistuje spolehlivý lék na DN. V praxi používané léky jsou stále cílené pouze proti doprovodným symptomům neuropatie.

Obecná léčba: Snaha o optimální kompenzaci diabetu. Cíle jsou individuální, ideálně co nejbližší normálu (t.j HbA1c do 45 mmol/mol, prakticky do 53 mmol/mol), bez hypoglykemií . U diabetiků 1. typu je samozřejmostí intenzifikovaný inzulinový režim. U diabetiků 2.

typu je zásadní dosažení optimální kompenzace, léčba inzulinem není nutností, ale často přispívá k ústupu symptomů nemocného. Efekt léčby nebývá okamžitý, ale

nastoupí za několik měsíců. Efekt intenzivní a hlavně časné léčby potvrdily zásadní diabetologické studie DCCT/EDIC u nemocných s diabetem 1. typu a UKPDS Follow up u nemocných s diabetem 2. typu.

Kauzální léčba: v současné době neexistuje žádný lék na senzoricomotorickou ani na autonomní neuropatii. Z experimentu se do praxe zatím nejvíce rozšířila kyselina alfa-lipoová, jejíž účinek je podložen meta-analýzou klinických studií. Slibná skupina inhibitorů aldózoreduktázy se pro vedlejší účinky přestala používat. V naší republice nebyla nikdy registrována

Symptomatická léčba: diabetická neuropatie zhoršuje kvalitu života diabetika a ohrožuje ho svými komplikacemi. V tomto směru může pomoci dobře zvolena symptomatická léčba. Je naší povinností nemocným co nejvíce pomoci. Tabulka v příloze č. 9 představuje algoritmus symptomatické léčby senzoricomotorické neuropatie. Části nemocným mohou alespoň na určitý čas pomoci některé nefarmakologické metody.

Symptomatická léčba autonomní neuropatie záleží na systému, který je postižen. V příloze č. 10 je tabulka prezentující možnosti léčby symptomů autonomní neuropatie jednotlivých orgánů.

7. Prognóza

Diabetická neuropatie je chronickou komplikací s relapsy a remisemi s pozvolnou progresí, která závisí na kompenzaci diabetu. Až 50% pacientů s neuropatií zůstává bez symptomů. Tito pacienti jsou paradoxně nejvíce ohrožení syndromem diabetické nohy a je nutné jim věnovat zvláštní péči. Přítomnost autonomní neuropatie zhoršuje kvalitu života diabetika (ortostatická hypotenze, impotence, gastroparéza) nebo jej přímo ohrožuje na životě (maligní poruchy rytmu, náhlá smrt při závažné kardiovaskulární neuropatii). Během 10 let umírá 29 % diabetiků se závažnou kardiovaskulární autonomní neuropatií (KAN) oproti 6 % diabetiků bez ní.

8. Prevence

Prevence vzniku a progresu DN spočívá v dosažení dlouhodobé normoglykémie, bez kolísání hodnot v průběhu 24 hodin. Důležitá je těsná spolupráce s neurologem při diagnostice časných stádií neuropatie. Pacienti se zjištěnou neuropatií musí být komplexně edukováni za účelem prevence vzniku diabetické nohy. Včas zahájená léčba ACE- inhibitory a beta-blokátory je efektivní u nemocných s incipientním stupněm kardiovaskulární autonomní neuropatie. Zvýšená perioperační péče může zabránit akutním hemodynamickým komplikacím nemocných s KAN.

9. Posudková hlediska

Těžké formy diabetické **senzoricomotorické neuropatie** výrazně snižují pracovní schopnost. Trvalá bolest vyžaduje léčbu analgetiky, je spojena se sníženou pozorností, depresivitou a podrážděností. Velice silné somatické obtíže nemusí mít korelát v EMG vyšetření, které může být dokonce normální. Ztráta citlivosti nohou je spojená se vznikem neuroischemických defektů v místě zvýšeného tlaku, rozvíjí se syndrom diabetické nohy se všemi důsledky, který rovněž výrazně snižuje pracovní schopnost nemocného. Motorické postižení zhoršuje mobilitu nemocného a přispívá k rozvoji vzniku diabetické nohy.

Přítomnost závažné **autonomní neuropatie** zhoršuje kvalitu života diabetika např. ortostatickou hypotenzí, močovou inkontinencí, chronickými průjmy, zvracením při

gastroparéze, enormním pocením horní poloviny těla. Jde o stavy, které vylučují možnost soustavné vředělečné činnosti a jsou indikací k přiznání invalidního důchodu. Individuální přístup je nutný při zvažování odebrání řidičského oprávnění.

Literatura:

1. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*, 1995, 122, p. 561-568.
2. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES —2011. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Diabetes Care* 2011; 34: SUPPLEMENT 1, S11-S61.
3. AMBLER, Z., BEDNÁŘÍK, J., KELLER, O. Polyneuropatie. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ 5390-3. 2001; 1-8.
4. BOULTON, AJ., VINIK, AI., AREZZO, JC., et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005, 28, p. 956-962.
5. CAMERON, NE., BATON, SEM., COTTER, MA., TESFAYE, S. Vascular factors and metabolite interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2001, 44, p.1973-1988.
6. HOLMAN RR. et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589
7. LACIGOVÁ, S., RUŠAVÝ, Z. Autonomní neuropatie u diabetiků. *DMEV*, 1998, 1, s. 105-112.
8. MARTIN CL. et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. *Diabetes Care* 2006; 29:340–344.
9. OPAVSKÝ, J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. *Klinické aspekty a diagnostika*. Galén, 2002, s. 11-304.
10. POP-BUSUJ et al. DCCT/EDIC study group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic function in type 1 diabetes mellitus: *Circulation* 2009; 119: 2886-2893
11. QUATTRINI C. et al. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2008; 51:1046–1050
12. RUŠAVÝ, Z., et al. Diagnostika a klasifikace diabetické neuropatie. In: *Diabetická neuropatie*. Konsensuální konference, Žinkovy, 20.-22.března 1997. Galén, 1998, s. 1-74.
13. TENTOLOURIS N. et al. Evaluation of the self-administered indicator plaster neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):236-7.
14. TESFAYE, S. Diabetic neuropathy. In: Wass, J.A.H. et al. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford: Oxford University Press, 2002, p. 1789-1798.
15. TESFAYE S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.
16. VINIK, AI., PARK, TS., STANSBERRY, KB. et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*, 2000, 43, p. 957 - 973.
17. VINIK AI., ZIEGLER D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-397.
18. ZIEGLER, D., NOWAK, H., KEMPLER, P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alfa-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*, 2004, 21, p. 114-121.

Schváleno výborem České diabetologické společnosti ČLS JEP dne.....

