

DOPORUČENÝ POSTUP DIAGNOSTIKY A LÉČBY DIABETICKÉ NEUROPATIE (2016)

RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY. STANDARDS OF CZECH DIABETES ASSOCIATION (2016)

DOPORUČENÍ ČESKÉ DIABETOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP
DATUM REVIZE 23. 2. 2016

ZA ČDS: SILVIE LACIGOVÁ, ZDENĚK RUŠAVÝ, ALEXANDRA JIRKOVSKÁ, JAN ŠKRHA

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 (ADA, 2016; Boulton et al., 2005; Tesfaye et al., 2010).

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 **senzorikomotorická 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 do 90% diabetiků. Tento rozptyl je dán skutečností, že jak sensorikomotorická, 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, dyslipidemie, kouření a obezita). K dalším faktorům, které rovněž ovlivňují rozvoj DN, patří délka trvání diabetu, věk nemocného a jeho výška. Hyperglykemie a dyslipidemie 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 proteinkinázy C a poruše metabolismu ω -6 esenciálních mastných kyselin. Výsledkem těchto zmíněných metabolických pochodů je endotelová dysfunkce a endoneurální hypoxie. Redukce perfuze 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 progresse rozhodně záleží na kompenzaci diabetu a jeho včasné léčbě ihned po manifestaci. Dříve zmiňovaný význam chybějícího C-peptidu ustupuje do pozadí. Konfliktní výsledky přinášejí studie sledující glykemickou variabilitu a diabetické komplikace. Častěji než kauzální vztah je prokazována asociace, jak tomu bylo i ve studii provedené v České republice (Šoupal et al., 2014).

Příloha č. 1: Klasifikace a formy diabetické neuropatie

Symetrické polyneuropatie

Senzorikomotorická (dříve nazývaná senzitivně-motorická)
Autonomní neuropatie
Proximální a distální motorická
Akutní bolestivá – diabetická neuropatická kachexie
Rychle reverzibilní projevy

Fokální a multifokální neuropatie

Kraniální neuropatie
Torakoabdominální neuropatie
Neuropatie končetinových nervů

Směšené formy

Příloha č. 2: Klinický obraz autonomní neuropatie

SYSTÉM	PŘÍZNAKY
Kardiovaskulární	klidová tachykardie, zhoršení KV reakce na zátěž, ortostatická hypotenze, intolerance tepla, zhoršení vazodilatace, zhoršení venoarteriálního reflexu se vznikem otoků
Gastrointestinální	poruchy motility jícnu, žaludku i střev, gastroparéza, atonie žlučníku, funkční průjmy, zácpa, dysfunkce anorektálního sfinkteru (inkontinence)
Urogenitální	neurogení dysfunkce močového měchýře (pokles senzitivity, retence, inkontinence), sexuální dysfunkce (muži – poruchy erekce, retrogradní ejakulace, ženy – nedostatečná lubrikace)
Sudomotorický	anhidróza dolní poloviny těla, hyperhidróza horní poloviny těla, pocení po jídle
Oči	zmenšený poloměr zornice adaptované na tmu (míóza ve tmě)

4. Klinická charakteristika

4.1 Klinický obraz senzoricomotorické polyneuropatie

Senzoricomotorická polyneuropatie je charakterizována páli-vými, řezavými a palčivými bolestmi nohou a distálních partií bér-ců, pocitem neklidu v nohou, někdy mravenčením prstů. Bolesti jsou většinou v klidu a při zátěži se mírní. Často vyžadují léčbu anal-getiky a hypnotiky, výrazně snižují kvalitu života. Dalším projevem neuropatie je ztráta citlivosti nohou. Diabetik necítí tlakovou bo-lest ani bolest při vznikajícím zánětu. Je ohrožen rozvojem flegmo-ny, gangrény a amputací (syndrom diabetické nohy). Dalším proje-vem 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.

Klinické projevy AN jednotlivých systémů jsou uvedeny v tabulce (*Příloha č. 2: Klinický obraz autonomní neuropatie*).

5. Diagnostika a diferenciální diagnostika

5.1 Diagnostika senzoricomotorické polyneuropatie

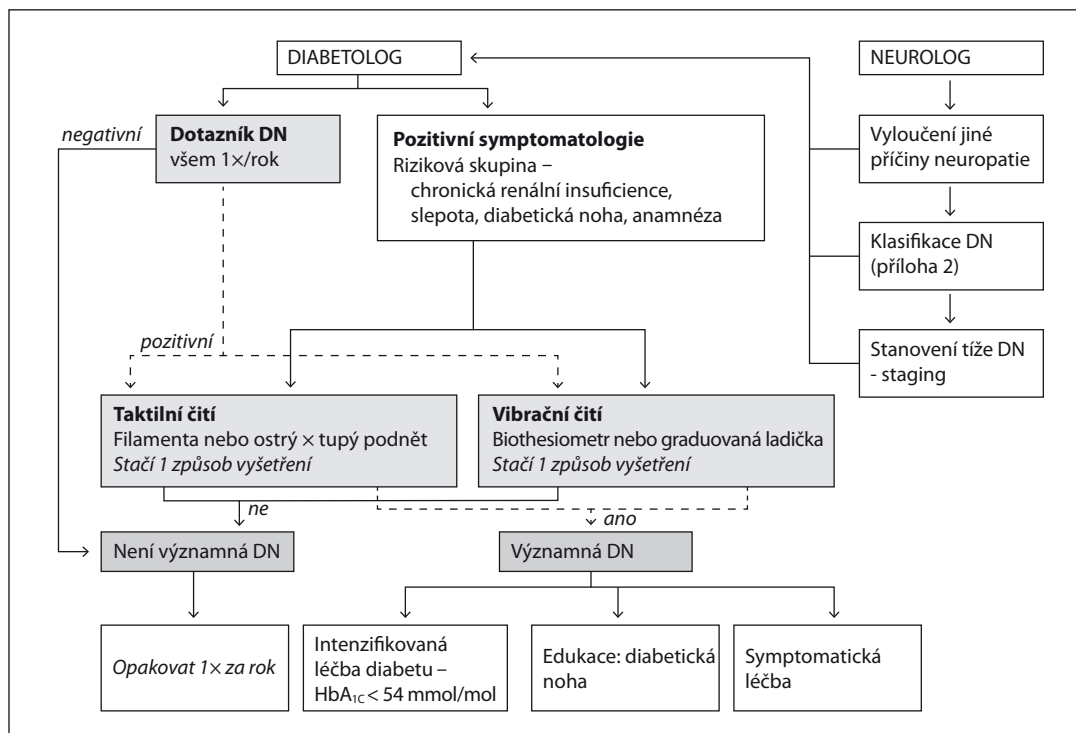
Diagnostika, klasifikace i terapie neuropatie je na rozhraní specializace diabetologa a neurologa. Prevence a léčba komplikací diabetické neuropatie je součástí práce diabetologa.

V diabetologické ordinaci nebo v ordinaci internisty či praktického lékaře je nutné minimálně 1× ročně provést vyšetření na průkaz senzoricomotorické neuropatie včetně pečlivého vyšetření nohou. (*Příloha č. 3: Diagnostika senzoricomotorické 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). Při manifestaci DM2 se provádí vyšetření ihned, v případě manifestace DM1 po 5 letech.

Diferenciální diagnostiku neuropatie provádí neurolog jen v případech atypického nálezu nebo průběhu neuropatie. Nutno pomýšlet na chronické demyelinizační onemocnění, borreliózu, chronické otravy kovy, léky, alkoholem, nedostatek vitamínu B₁₂ a podobně (Freeman, 2009).

Pro diagnostiku senzoricomotorické neuropatie svědčí přítomnost alespoň jednoho ze tří základních kritérií: 1. subjektivní příznaky, 2. objektivní nález a 3. elektrodiagnostika. V ambulancích diabetologů postačuje vyšetření prvních dvou. Při zjišťování subjektivních příznaků může

Příloha č. 3:



usnadnit diagnostiku i speciální dotazník (*Příloha č. 4: Dotazník na přítomnost senzoryckomotorické neuropatie*). Podle něj lze vyslovit podezření, ale jeho senzitivita, a především specifita je velmi nízká.

Vyšetření senzoryckomotorické neuropatie v ambulanci diabetologa (internisty, praktického lékaře)

- Přístrojové vybavení: 10g nylonové Semmesovo-Weinsteinovo filamentum, graduovaná ladička 128 Hz, 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 (10 g monofilamenta)

Vyšetření taktilního čítí je prováděno na 3 místech z planární 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 čítí 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) čítí (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 čítí nižší nebo rovný 5 a nad 50 let věku nižší nebo rovný 3. Alternativně lze použít vyšetření negraduovanou ladičkou 128 Hz – stačí opět 2 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

Příloha č. 4: Dotazník na přítomnost senzoryckomotorické neuropatie *Prosím, zamyslete se několik minut, než odpovíte na následující dotazy, které se týkají pocitu Vašich končetin a nohou. Zatrhněte „ANO“ nebo „NE“ podle toho, co obvykle cítíte.*

1. Máte pocit zhoršení citlivosti rukou nebo nohou?	ANO 1 bod	NE 2 body
2. Měl jste někdy pocit pálivé bolesti nohou?	ANO 1 bod	NE 2 body
3. Máte pocit těžkých a slabých nohou?	ANO 1 bod	NE 2 body
4. Jsou Vaše nohy přecitlivělé na dotyk?	ANO 1 bod	NE 2 body
5. Měl jste někdy píchání nebo bodání v nohou?	ANO 1 bod	NE 2 body
6. Vnímáte bolestivě i dotyk příkrývky na pokožku?	ANO 1 bod	NE 2 body
7. Jste schopen určit místo bolesti?	ANO 2 body	NE 1 bod
8. Jste schopen při koupání rozlišit teplou a studenou vodu?	ANO 2 body	NE 1 bod
9. Řekl Vám již někdy lékař, že máte diabetickou neuropatii?	ANO 1 bod	NE 2 body
10. Jsou Vaše příznaky horší v noci?	ANO 1 bod	NE 2 body
11. Máte na nohou tak suchou kůži, že vznikají praskliny?	ANO 1 bod	NE 2 body
12. Prodělal jste amputaci?	ANO 1 bod	NE 2 body
Hodnocení : /12		

Počet bodů / počet otázek ukazuje výsledné skóre. Skóre < 1,5 je suspektní pro přítomnost diabetické neuropatie.

Příloha č. 5: Dotazník na přítomnost autonomní neuropatie

I. Kardiovaskulární systém:

1. Míváte bušení srdce?
2. Omdléváte 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 udržením moče?
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?

Hodnocení se provádí individuálně. Jakákoliv kladná odpověď vede lékaře k verifikaci příčiny potíží (dif. dg. organická příčina nebo autonomní neuropatie).

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 vhodné aproximovat na věk. Na přítomnost neuropatie svědčí vibrační práh nad 10–15 V do 40 let, ale hodnotu nad 25 V lze považovat za kritickou již bez ohledu na věk! (Rušavý, 1998).

Příloha č. 6: Doporučené kardiovaskulární testy na autonomní neuropatii

Diabetologická ambulance	<ul style="list-style-type: none"> • Klidová tepová frekvence > 100 tepů/min • Reakce systolického tlaku na ortostázu • Neuropad
Dotazník +	
Diabetologické centrum	<ul style="list-style-type: none"> • VSF při hlubokém dýchání • VSF při ortostáze • Valsalvův manévr (CAVE: retinopatie!)
Dotazník + počítačové zpracování variability srdeční frekvence (VSF) přístrojem	<ul style="list-style-type: none"> • Reakce systolického krevního tlaku na ortostázu • Spektrální analýza VSF ve 3 polohách

Ke screeningovému vyšetření rizika diabetické nohy patří výše popsané vyšetření neuropatie, které má každý nemocný s diabetem podstoupit každoročně. Výkon má svůj zdravotní kód (130 24).

5.2 Diagnostika autonomní neuropatie

Diagnóza přítomnosti AN se provádí u rizikové skupiny a u diabetiků 1. a 2. typu s přítomností symptomů 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

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 konference v Žinkovech v roce 1997 schválen jednoduchý **dotazník na přítomnost autonomní neuropatie** (Příloha č. 5: Dotazník na přítomnost autonomní neuropatie). Týká se přítomnosti (resp. nepřítomnosti) symptomů postižení jednotlivých orgánů. Senzitivita i specifita dotazníku je nízká. Symptomy nemusí korelovat s autonomní neuropatií! 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: Doporučené kardiovaskulární testy na autonomní neuropatii).

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 ani dotazník nejsou vhodné pro diagnostiku **časné, incipientní formy kardiovaskulární autonomní**

neuropatie (KAN). Zde pomohou jen speciální **kardiovaskulární testy**, které mohou být pozitivní i v případě, že nejsou ještě přítomny typické symptomy. Na základě Konsenzuální konference českých a slovenských diabetologů a neurologů byly doporučeny kardiovaskulární testy pro diabetologickou ambulanci a pro diabetologické centrum (Freeman, 2009). Doporučené testy korespondují s doporučením Pracovní skupiny EASD (Neurodiab) a Americké diabetologické společnosti. Celosvětově je velká tendence k zjednodušení diagnostiky. Největší senzitivitu pro diagnostiku KAN má test hodnotící variabilitu srdeční frekvence při hlubokém dýchání (Spallone et al., 2011a; Spallone et al., 2011b).

Standardizace testu

Protože autonomní nervový systém je ovlivňován řadou zevních i vnitřních faktorů, je nutné při provádění kardiovaskulárních testů dodržovat určité standardní podmínky. Vyšetřování se provádí nalačno (u inzulínovaných diabetiků po ranní aplikaci inzulínu, asi 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, antihypertenziva (diuretika, betablokátory, ACE inhibitory, alfa-lytika – prazosin, kombinovaná alfa- a beta-lytika – labetalol a nepřímá sympatolytika), kardiotonika, kortikosteroidy. Je proto žádoucí je 12 hodin před testem vysadit, pokud je to možné. Výsledek vyšetření může zkreslit i proběhlá hypoglykemie. Vyšetřovaný má být v klidu, metabolicky stabilizovaný, 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 tepů/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. Již v ambulanci terénního diabetologa ale nejdříve vždy vyloučíme organickou příčinu potíží.

Reakce systolického krevního tlaku na ortostázu

(odhalení poruchy sympatiku)

Provedení testu: 3 minuty klid na lůžku, změřit bazální TK, pak se vyšetřovaný bez pomoci jiné osoby během 2–4 sekund postaví. Měří se TK po 1 a po 5 minutách po postavení. Za patologii se považuje pokles systolického TK o více než o 30 mmHg.

DOPORUČENÍ PRO VYŠETŘENÍ AUTONOMNÍ NEUROPATIE PRO DIABETOLOGICKÉ CENTRUM

Vyšetření kardiovaskulární autonomní neuropatie pomocí kardiovaskulárních 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),
 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 kardiovaskulárních testů, definice vybraných parametrů Ewingovy baterie, normy, jejich aproximace na věk a interpretace výsledků KAN jsou uvedeny v příloze 7a–c. (Příloha č. 7a–c: Vybrané testy a parametry z Ewingovy baterie kardiovaskulárních testů).

Časová náročnost vyšetření kardiovaskulárních testů přístrojem: Ewingova baterie + spektrální analýza: 40min záznam a asi 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 – kyselina oktanová) 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 níž těsně koreluje (Quattrini et al., 2008; Tentolouris et al., 2008). Testy jsou přehledně uvedeny v příloze č. 8 (Příloha č. 8: Možnosti diagnostiky autonomní neuropatie).

6. Léčebný postup

Patogeneze DN naznačuje, kterými cestami by se měla ubírat prevence i léčba neuropatie. Teorie léčby je stále vzdálená od praxe a v současné době (2015) lze jen konstatovat, že stále neexistuje spolehlivý lék na DN. V praxi používané léky jsou cílené pouze proti doprovodným symptomům neuropatie, především proti bolesti.

Příloha č. 7a: Vybrané testy a parametry z Ewingovy baterie kardiovaskulárních testů

	DRUH TESTU	PARAMETR
1.	Hluboké dýchání	I-E, I/E
2.	Ortostatická zkouška	RRmax/RRmin
3.	Valsalvův manévr	VR
4.	Ortostatický pokles TK syst.	Pokles TK syst.

I-E (1/min): rozdíl průměrné hodnoty TF v inspiriu a expiriu. I/E: poměr průměrné hodnoty TF v inspiriu a expiriu. RRmax/RRmin: poměr nejdelšího k nejkratšímu úseku R-R po vertikalizaci. VR (Valsalvovo ratio): poměr hodnoty nejdelšího R-R intervalu po skončení výdechu k hodnotě nejkratšího R-R intervalu v průběhu výdechu proti odporu 40 mmHg.

Pozn.: bodování: norma = 0, patologická hodnota = 1 bod
 pokles TK syst. v 0' a 5' min. o = 30 mmHg = 1 bod
 za každý druh testu max. 1 bod, i v případě, že oba parametry jsou patologické

Příloha č. 7b: Aproximace na věk

VĚK	HLUBOKÉ DÝCHÁNÍ		VALSALV	ORTOSTÁZA
	I-E	I/E	VR	RRmax/RRmin
20–29	≥ 20	≥ 1,36	≥ 1,30	≥ 1,28
30–39	≥ 15	≥ 1,23	≥ 1,24	≥ 1,20
40–49	≥ 15	≥ 1,14	≥ 1,20	≥ 1,20
50–59	≥ 12	≥ 1,10	≥ 1,15	≥ 1,13
60–70	≥ 12	≥ 1,06	≥ 1,09	≥ 1,13

Obecná léčba: Snaha o optimální kompenzaci diabetu. Cíle jsou individuální, ideálně co nejbližší normálu (tj. HbA_{1c} 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 může přispět k ústupu symptomů nemocného. Efekt léčby nebývá okamžitý, nastoupí za několik měsíců. Efekt intenzivní a hlavně časně léčby potvrdily zásadní diabetologické studie především u nemocných s DM1 (studie DCCT/EDIC). Důkazy pro podobný efekt u DM2 jsou slabé, často jde jen o zpomalení progresu neuropatie (Ang et al., 2014; Martin et al., 2014; Albers et al., 2010; Pop-Busui et al., 2009; Holman et al., 2008).

Kauzální léčba: V současné době neexistuje žádný lék na senzorykomotorickou ani na autonomní neuropatii. Z experimentu se do praxe zatím nejvíce rozšířila kyselina alfa-lipoová, jejíž účinek je podložen metaanalýzou klinických studií v roce 2004 (Ziegler et al., 2004). Poslední rozsáhlá, dvojité slepá, placebem kontrolovaná, 4 roky trvající studie NATHAN 1 prokázala pozitivní efekt p. o. podávání

Příloha č. 7c: Hodnocení závažnosti KAN

STUPEŇ KAN	POČET BODŮ	VYSVĚTLENÍ
I. HRANIČNÍ KAN	1	patologie v 1.–3. testu Ewingovy baterie
II. MANIFESTNÍ KAN	2–3	patologie v 1.–3. testu
III. ZÁVAŽNÁ KAN	3–4	jako předchozí + patologie ve 4. testu

Pozn.: 3 body v testech č. 1–3 znamenají II. stupeň KAN (MANIFESTNÍ), tzn. jde o poškození parasymptiku. Jsou-li ale 3 body získané ze 2 patologických testů 1–3 a jeden bod ze 4. testu, je stav hodnocen jako III. stupeň KAN (ZÁVAŽNÁ), jde o postižení parasymptiku i sympatiku.

Příloha č. 8: Možnosti diagnostiky autonomní neuropatie

SYSTÉM	DIAGNOSTICKÉ MOŽNOSTI
Kardiovaskulární	Kardiovaskulární testy (Ewing, spektrální analýza) Radionuklidové metody (123 I MIBG) Stanovení hladiny katecholaminů
Gastrointestinální	Scintigrafické metody (Tc99, I111, dechový test – kyselina oktanová), sonografie, paracetamolový test, manometrické metody
Urogenitální	Test na intrakavernózní aplikace prostaglandinu PG E1 Urodynamometry Kontrola rezidua v močovém měchýři
Sudomotorický	Termoregulační potní testy, Neuropad Testy kožních otisků
Oči	Pupilometrie

kyseliny alfa-lipoové v dávce 600 mg denně na NIS (neuropathy impairment score) a rovněž na variabilitu srdeční frekvence při hlubokém dýchání. Nepodařilo se prokázat ovlivnění některých neurofyziologických testů (Ziegler et al., 2011). Tím lze tuto skupinu řadit spíše k symptomatické léčbě, kde může sehrát svou pozitivní úlohu. Slibná skupina inhibitorů aldózoreduktázy se pro vedlejší účinky přestala používat.

Symptomatická léčba: Diabetická neuropatie zhoršuje kvalitu života diabetika a ohrožuje ho svými komplikacemi. V tomto směru může pomoci dobře zvolená symptomatická léčba (Bril et al., 2011; Bednařík et al., 2011; Snedecor et al., 2014). Tabulka v příloze č. 9 představuje algoritmus symptomatické léčby senzorykomotorické neuropatie (*Příloha č. 9: Algoritmus symptomatické léčby senzorykomotorické neuropatie*). Neuropatická bolest je špatně léčitelná. Často ani kombinace doporučených léků kompletně neuleví od bolesti. Ke každému nemocnému je proto nutné přistupovat individuálně. Ve volbě léků někdy pomůže taktika „pokusu a omylu“. Části nemocným mohou alespoň přechodně pomoci některé nefarmakologické metody.

V příloze č. 10 je tabulka prezentující možnosti léčby symptomů autonomní neuropatie jednotlivých systémů (*Příloha č. 10: Symptomatická léčba autonomní neuropatie jednotlivých systémů*). Důležitou změnou oproti minulým doporučením je striktní zákaz použití metoclopramidu z indikace gastroparézy, s výjimkou pro první dny. Důvodem bylo nakupení extrapyramidových symptomů.

Příloha č. 10: Symptomatická léčba autonomní neuropatie jednotlivých systémů

SYSTÉM	PŘÍZNAK	LÉČBA
Kardiovaskulární	Tachykardie Náhla smrt Ortostatická hypotenze	Selektivní betablokátory (verapamil) Selektivní betablokátory, ACE inhibitory, bandáže DK, dostatek tekutin, zvýšit příjem soli, spát vsedě, cvičení. Medikamenty: fludrokortison, midodrin (Gutron), dihydroergotamin, erythropoetin
Gastrointestinální	Gastroparéza Průjem	Prokinetika – metoclopramid (CAVE: max. 5 dní!!!), itoprid (Kinito) kodein, loperamid (Imodium), Hylak ggt.
Potní žlázy	Profuzní pocení	dietní intervence catapresan (Clonidin), oxybutinin (Ditrop), lokální antiperspirační léky
Erektivní dysfunkce	Impotence	alprostadil intrakavernózně (Caverject, Karon), sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), tadalafil (Cialis), avanafil (Spedra)

Příloha č. 9: Algoritmus symptomatické léčby senzorykomotorické neuropatie

- Vyloučit ostatní příčiny vzniku neuropatie** (nesouvisející s diabetem)
- Snažit se o optimální kompenzaci diabetu** (inzulín u DM 2. typu není vždy nutný)
 - Tricyklická a jiná antidepressiva** (např. amitriptylin 25–150 mg večer; duloxetin 60 mg 1× 1)
 - Antikonvulziva** (např. gabapentin postupně až 1800 mg/den ve 3 dávkách nebo pregabalín 150–600 mg ve 2–3 denních dávkách)
 - Kyselina alfa-lipoová** (600 mg i. v. 1× denně po dobu 2–4 týdnů, následně dlouhodobě 600mg tbl. 1× denně. Event. od začátku možno použít pouze p. o. formu)
 - Opioidy nebo opioidům podobná analgetika** (tramadol, oxycodon, tapentadol, ...dávkování individuální)
 - Ambulance chronické bolesti**

Pozn: na každém stupni tohoto algoritmu lze zkusit nefarmakologickou, lokální nebo fyzikální léčbu (akupunktura, sprej s glycerol trinitrátem, koupele...)
(modifikace algoritmu dle Boultona, 2005, ADA)

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 ohroženi 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 KAN oproti 6 % diabetiků bez ní (Ziegler, 1994; Vinik a Ziegler, 2007; Pop-Busui et al., 2010; Riddle et al., 2010).

8. Prevence

Prevence vzniku a progresu DN spočívá v dosažení dlouhodobé normoglykemie, bez kolísání hodnot v průběhu 24 hodin (Callaghan et al., 2012). Důležitý je časný záchyt DN, k němuž slouží jednoduché vyšetření, které

musí provádět pravidelně každý lékař, který se o nemocné s diabetem stará. Pacienti se zjištěnou neuropatií musí být komplexně edukováni za účelem prevence vzniku diabetické nohy. Zvýšená perioperační péče může zabránit akutním hemodynamickým komplikacím nemocných s KAN.

9. Posudková hlediska

Těžké formy diabetické **senzorikomotorické neuropatie** výrazně snižují pracovní schopnost. Trvalá bolest vyžaduje léčbu analgetiky, je spojena se sníženou pozorností, depresivní náladou a podrážděností. I velice silné somatické obtíže nemusí mít korelát v EMG vyšetření, které může být dokonce normální. Ztráta citlivosti nohou je spojená se vznikem syndromu diabetické nohy se všemi důsledky, který rovněž výrazně snižuje pracovní schopnost nemocného. Motorické postižení zhoršuje mobilitu nemocného a přispívá rovněž 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 řídičského oprávnění.

LITERATURA

- Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39 (suppl. 1):S76–78.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956–962.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic Neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–2293.
- Šoupal J, Škrha J Jr, Fajmon M, et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2014 Apr;16(4):198–203.
- Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009;9:423–31.
- Rušavý Z. Diagnostika a klasifikace diabetické neuropatie. In: *Diabetická neuropatie. Konsensuální konference, Žinkovy, 20.–22. března 1997.* Praha: Galén, 1998:33–50.
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. (Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy). Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639–53.
- Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al. (Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology). Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:69–78.
- Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, et al. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2008;51:1046–1050.
- Tentolouris N, Achtsidis V, Marinou K, et al. Evaluation of the self-administered indicator plaster neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:236–7.
- Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014;14:528.
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. (DCCT/EDIC Research Group). Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31–8.
- Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. (Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group). Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–6.
- Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, 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.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
- 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;21:114–121.
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34:2054–60.
- Bril V, England J, Franklin GM, et al. (American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. 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. *Neurology* 2011;76:1758–65.
- Bednařík J, Rokyta R, Ambler Z, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti, verze 1,0, 2011, dostupné z: <http://www.czech-neuro.cz/data/C/U/y/KS-pro-farmakoterapii-neuropat.pdf>
- Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014;14:167–84.
- Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339–83.
- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy *Circulation* 2007;115:387–397.
- Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–84.
- Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983–90.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;13:CD007543.