

Možnosti diagnostiky a liečby diabetickej autonómnej neuropatie

MUDr. Miriam Kozárová, PhD.¹, MUDr. Mária Rašiová, PhD.¹, prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, PhD.²

¹IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

²Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Diabetická autonómna neuropatia (DAN) je závažná, častá a zároveň najviac poddiagnostikovaná komplikácia diabetes mellitus. Diagnostike a liečbe DAN nie je ani v súčasnosti venovaná náležitá pozornosť, a to napriek opakovane potvrdenému vzťahu kardiálnej autonómnej neuropatie (KAN) k zvýšenej kardiovaskulárnej mortalite. DAN často koexistuje s inými periférnymi neuropatiami a ostatnými chronickými komplikáciami diabetu, avšak môže byť aj izolovaná a predchádzať manifestácii týchto komplikácií. DAN môže postihnúť ktorýkoľvek orgánový systém, najčastejšie však kardiovaskulárny, gastrointestinálny a urogenitálny trakt. Hlavnými klinickými manifestáciami DAN sú pokojová tachykardia, intolerancia námahy, ortostatická hypotenzia, obštipácia, gastroparéza, erektilná dysfunkcia a sudomotorická dysfunkcia.

Kľúčové slová: diabetická autonómna neuropatia, kardiálna autonómna neuropatia, pokojová tachykardia, gastroparéza, sudomotorická dysfunkcia.

Diagnosics and treatment of diabetic autonomic neuropathy

Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is serious, common and also the most underdiagnosed complication of diabetes mellitus. Even nowadays diagnosis and treatment of DAN has not been fully appreciated, despite reported relationship of cardiovascular autonomic neuropathy to an increased risk of cardiovascular mortality. DAN is frequently associated with other peripheral neuropathies and other diabetic complications, but it may be also isolated, frequently preceding the detection of other complications. DAN may affect many organ systems throughout body, the most common is involvement of cardiovascular, gastrointestinal and genitourinary system. Major clinical manifestations of DAN include resting tachycardia, exercise intolerance, orthostatic hypotension, constipation, gastroparesis, erectile dysfunction and sudomotoric dysfunction.

Key words: diabetic autonomic neuropathy, cardiovascular autonomic neuropathy, resting tachycardia, gastroparesis, sudomotoric dysfunction.

Neurol. prax 2013; 14(2): 98–102

Zoznam skratiek

CNS – centrálny nervový systém

DAN – diabetická autonómna neuropatia

DG – diabetická gastroparéza

DM – diabetes mellitus

GIT – gastrointestinálny trakt

KAN – kardiálna autonómna neuropatia

MM – močový mechúr

SF – srdcová frekvencia

TK – tlak krvi

Úvod

Diabetická autonómna neuropatia (DAN) je chronická komplikácia diabetes mellitus (DM). Je definovaná ako nezápalové poškodenie funkcie a štruktúry periférneho autonómneho nervového systému u pacientov s diabetes mellitus po vylúčení iných príčin neuropatie. V multifaktoriálnej patofyziológii DAN zohrávajú rozhodujúcu úlohu metabolické a vaskulárne faktory.

Prevalencia diabetickej autonómnej neuropatie (DAN) sa udáva od 16% do 45%, a to v závislosti od zvolenej vyšetrovacej metódy a diagnostických kritérií (Vinik et al., 2003).

DAN sa považuje za vážnu, ireverzibilnú komplikáciu diabetu. Klinický obraz DAN je značne heterogénny, čo podmieňuje potrebu medziodborovej spolupráce v rámci diagnostiky a liečby jednotlivých jej prejavov. Často sa vyskytuje súbežne so senzitivne-motorickou polyneuropatiou a je tesne asociovaná s inými mikrovaskulárnymi komplikáciami cukrovky (diabetickou retinopatiou a nefropatiou). Známkami subklinickej autonómnej dysfunkcie môžu byť prítomné už po dvoch rokoch od manifestácie DM 1. typu, pri DM 2. typu však aj v čase stanovenia diagnózy (Lacigová a Rušavý, 2009).

V diagnostike DAN hrá rozhodujúcu úlohu anamnéza pacienta, pričom anamnestické údaje možno získať prostredníctvom skríninových dotazníkov zameraných na jednotlivé autonómne funkcie. Takýto dotazník bol v Českej republike schválený Konsenzuálnou konferenciou v Žinkovoch v roku 1997 (Lacigová et al., 2012). Senzitivita a špecificita dotazníkových metód je však pomerne nízka (Sletten et al., 2012).

Kardiovaskulárna autonómna neuropatia (KAN)

Kardiovaskulárna autonómna neuropatia (KAN) je najvážnejší prejav diabetickej autonómnej neuropatie. KAN zvyšuje relatívne riziko fatálnych aj nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, intraoperačnú mortalitu diabetikov, riziko malígnych arytmií a náhlejšej smrti (Vinik et al., 2010). Vzniká postihnutím autonómnych vlákien inervujúcich srdce a cievy. V neselektovanej populácii diabetikov 1. a 2. typu bola prevalencia KAN od 16,6 do 20%, pričom zo všetkých diabetických autonómnych neuropatií sa KAN manifestovala najskôr (Valensi et al., 2003). KAN je charakterizovaná iniciálne rôznym stupňom parasimpatikovej denervácie a relatívnou prevahou sympatika. Neskôr však dochádza aj k významnému postihnutiu sympatikového nervového systému. KAN postihuje dlhé nervové vlákna, preto sa najskôr manifestuje postihnutím n.vagus, ktorý je zodpovedný približne za 95% parasimpatikovej aktivity (Pop-Busui, 2010).

KAN sa vyskytuje nezávisle od veku pacienta, typu diabetu a riziko jej rozvoja výrazne zvyšuje nedostatočná glykemická kontrola (Spallone

Tabuľka 1. Symptomatická terapia autonómnej neuropatie (upravené podľa Lacigová et Rušavý, 2009)

Systém	Príznak	Terapia
Kardiovaskulárny	tachykardia	selektívne betablokátoary, verapamil
	intolerancia fyzickej aktivity	vytrvalostný tréning pod dozorom
	ortostatická hypotenzia	bandáže DK, tekutiny pred postavením sa, pred jedlom, zvýšený príjem soli, fyzikálne manévry – prekriženie nôh, spánok v polosede, fludrokortizón, midodrin
Gastrointestinálny	gastroparéza	prokinetiká – metoklopramid, domperidón, itoprid, erytromycín
	diabetická zápcha	úprava stravy, dostatočná hydratácia, pohyb, laktulóza, metoklopramid
	diabetická hnačka	loperamid, kodeín, difenoxylát, klonidín, ondasetrón
Potné žľazy	profúzne potenie	lokálne antiperspiranty
	anhidróza	premasťujúce krémy
Urogenitálny	diabetická cystopatia s hypotonickým až atonickým močovým mechúrom	anticholinergiká – oxybutinín, solifenacín, darifenacín
	hyperaktívny detruzor a inkontinencia	u mužov prichádza do úvahy kondómová drenáž, u žien epicystostómia
	erektilná dysfunkcia, impotencia	vardeafil, tadalafil, sildenafil, alprostadil intrakavernózne a intrauretrálne, vákuové pumpy
	dyspareunia	lokálne lubrikanty
Porucha reakcie na hypoglykémii	nepoznané hypoglykémie	edukácia, uvoľnenie glykemickej kompenzácie, vyvarovanie sa hypoglykémiam, glukagón
Skelet	Charcotova osteoartropatia	odľahčenie končatiny, bisfosfonáty

et al., 2011). Metaanalýza 15 štúdií dokumentovala 3,45-krát vyššie relatívne riziko mortality u diabetikov s KAN charakterizovanou dvoma a viacerými abnormalitami v testoch KAN v porovnaní s 1,20-násobným relatívnym rizikom u diabetikov s jedným patologickým testom KAN (Maser et al., 2003). V štúdiu ACCORD bola tiež mortalita pacientov s KAN v porovnaní s pacientmi bez KAN signifikantne vyššia (HR 1,30). KAN však nebola nezávislým determinantom vyššej mortality pacientov v intenzívne liečenom ramene štúdie ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008).

Hlavnými klinickými prejavmi KAN sú pretrvávajúca tachykardia, intolerancia cvičenia, ortostatická hypotenzia, tichá ischémia myokardu, strata reflexných zmien pulzovej frekvencie, postprandiálna hypotenzia, strata cirkadiálneho rytmu krvného tlaku, zvýšená perioperačná nestabilita pacientov, predĺženie QT intervalu na EKG. KAN je nezávisle asociovaná aj s rozvojom diabetickej kardiomyopatie (Vinik et al., 2003; Spallone et al., 2011).

Dotazník ani klinické vyšetrenie nie sú pre včasnú diagnostiku KAN vhodné. Prítomnosť KAN zhodnocujeme vyšetrením autonómnych funkcií, v ktorých sledujeme zmeny srdcovej frekvencie (SF) a tlaku krvi (TK) v štandardizovaných skúškach, z ktorých sa najviac využíva tzv. Ewingova batéria testov (Ewing et al., 1985). Podmienkou validity týchto testov je ich štandardizácia, keďže autonómny nervový systém je modulovaný mnohými

vonkajšími aj vnútornými faktormi. Pacient má byť v pokoji, metabolicky stabilizovaný, bez akútneho interkurentného ochorenia, s upravenou medikáciou a diétou bez kofeínu, alkoholu či fajčenia. U diabetika 2. typu prítomnosť, respektíve neprítomnosť KAN testujeme v čase diagnózy DM, u diabetika 1. typu do 5 rokov od diagnózy. Diagnostiku KAN nie je účelné vykonávať u polymorbídnych diabetikov a alkoholikov. Pretestovanie je vhodné v ročných intervaloch (Khandoker et al., 2008).

V diagnostike KAN sa odporúča používať tieto testy (prehľadne v tabuľke 2):

1. Test variability srdcovej frekvencie pri hlbokom dýchaní

Pacient dýcha frekvenciou 6 dychov za minútu, pričom maximálny nádych nasleduje pomalý maximálny výdych. Vypočíta sa expiračno/inspiračný pomer (E/I pomer) – teda pomer medzi 3 najdlhšími R-R intervalmi na EKG počas výdychu a 3 najkratšími R-R intervalmi počas nádychu.

2. Reakcia systolického tlaku krvi na postavenie sa (tzv. posturálny test)

Hodnotíme reakciu systolického tlaku krvi na postavenie sa z horizontálnej polohy v prvej a druhej minúte. Za normálnu reakciu je konsenzom považovaný pokles systolického TK do 20 mmHg, väčší pokles tlaku považujeme za ortostatickú hypotenziu (Consensus statement on the

definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy, 1996).

3. Odpoveď srdcovej frekvencie na ortostázu

Hodnotí sa reakcia srdcovej frekvencie na náhle postavenie sa. Pomer 30: 15 vyjadruje pomer najdlhšieho R-R intervalu na EKG pacienta medzi 25. a 35. pulzom po postavení sa a najkratšieho R-R intervalu medzi 10. a 20. pulzom od začiatku vstávania.

4. Valsalvov manéver

Pacient dýcha proti konštantnému odporu uzavretých hlasiviek 15 sekúnd, to však len v tom prípade pokiaľ nie je kontraindikácia prevedenia testu. Valsalvov manéver je totiž spojený s miernym rizikom retinálnej hemorágie u pacientov s proliferatívnou retinopatiou (Spallone, 2011).

Výpočtom stanovíme podiel maximálneho R-R intervalu na EKG po uvoľnení k R-R intervalu počas Valsalvovho manévru.

Existuje aj zjednodušený bodovací systém testovania KAN. V každom z testov sa za každú patologickú hodnotu počíta 1 bod a za normálnu hodnotu 0 bodov. Za hraničný nález KAN sa považuje skóre 1 bod, za manifestnú KAN skóre 2 – 3 body, za závažnú KAN skóre 3 – 4 body.

Test hlbokého dýchania, Valsalvov manéver a posturálny test sú testy na posúdenie srdcovej frekvencie, ortostatický test posudzuje tlakovú reakciu (Vinik et al., 2003).

Ďalšími možnosťami diagnostiky KAN sú: reakcia tlaku krvi na izometrický úchop (hand-grip test) alebo test na naklonenej rovine (head-up tilt test, t. j. test pasívnej ortostázy). Vyhodnotenie týchto testov je rovnaké ako pri ortostatickom teste, ich použitie však nie je vždy integrálnou súčasťou platných odporúčaní na diagnostiku KAN (Vinik et al., 2003).

Vyšetrenie variability srdcovej frekvencie zahŕňa časovú alebo frekvenčnú analýzu z 24hodinového záznamu alebo z krátkeho vyšetrenia trvajúceho 5–30 minút. Opakovane bola potvrdená korelácia medzi znížením variability srdcovej frekvencie a zvýšeným rizikom morbidity a mortality diabetikov (Ziegler, 1994). V porovnaní s lacnými a jednoduchými Ewingovými testami technické vybavenie na vyšetrenie spektrálnej analýzy zahŕňa investíciu do prístrojového vybavenia. Ekonomický dôsledok včasnej diagnostiky KAN je však jednoznačný. Kardiovaskulárne testy na autonómnu neuropatiu sú časovo nenáročné. Test hlbokého dýchania trvá 10 minút, test reakcie TK na postavenie 8 minút, Valsalvov manéver 5 minút, spektrálna analýza 20 minút. Napriek tomu

Tabuľka 2. Hodnoty ukazovateľov kardiovaskulárnych autonómnych funkčných testov bez korelácie s vekom (upravené podľa Opavský, 2008)

Skúška	Ukazovateľ	Hodnoty		
		normálne	hraničné	abnormálne
Valsalvov manéver	Valsalvov pomer	> 1,21	1,11–1,2	< 1,1
Ortostatická skúška	pomer 30 : 15	> 1,04	1,01–1,03	< 1,00
Skúška hlbokého dýchania	rozdiel max. a min. SF počas hlbokého dýchania	> 15 tepov/min.	11–14 tepov/min.	< 10 tepov/min.
Zmena systolickeho TK po postavení	zníženie systolickeho TK v mmHg	< 10	11–29	≥ 30

je ich realizácia viazaná dominantne na diabetologické centrá.

Liečba KAN

Symptomatická liečba KAN zahŕňa pri ortostatickej hypotenzii nefarmakologické postupy – prijímanie potravy častejšie a menších množstvách, prekriženie nôh pri dlhšom státi, spánok posediačky, elastické pančuchy, zvýšený príjem soli 2 – 6 g/deň, dôslednú hydratáciu. Intolerancia fyzickej námahy môže byť zmierená vytrvalostným tréningom pod dozorom.

Kauzálnou liečbou KAN je dôsledná metabolická kompenzácia diabetu. Patogeneticky podmienená liečba zahŕňala inhibitory aldózo-reduktázy (tolrestat, epalrestat), ktoré sa však v Európe nedostali do bežnej klinickej praxe. Liečba kyselinou alfa-lipoovou bola spojená so spomalením progresie KAN (Maser a Lenhard, 2005). V štúdií DEGAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) podávanie 800 mg kyseliny alfa-lipoovej počas 4 mesiacov viedlo k zlepšeniu variability srdcovej frekvencie a normalizácii QT intervalu na EKG (Ziegler et al., 1997). Variabilitu srdcovej frekvencie zvyšoval aj spironolaktón (Maser a Lenhard, 2005). Sympatovagálnu dysbalanciu pravdepodobne rovnako priaznivo moduluje metformín (Manzella et al., 2004).

Medikamentózna liečba ortostatickej hypotenzie zahŕňa midodrin (periférny alfa-1 agonista), fludrokortizón (jeho indikácia je síce nejednoznačná, ale efektívnosť potvrdená). Ostatné liečivá ako erythropoetín, klonidín, analógy somatostatínu majú inkonzistentné dáta o svojej účinnosti a bezpečnosti v liečbe ortostatickej hypotenzie podmienenej KAN. V liečbe pokojovej tachykardie majú svoje miesto kardioselektívne betablokátory, respektíve pri ich kontraindikácii verapamil.

Odporúčania pre diagnostiku a liečbu KAN

- zhodnotiť individuálny rizikový profil pacienta s DM1 a DM2 a jeho komorbidity
- základnou preventívnou intervenciou sú režimové opatrenia

- vyhýbať sa farmakoterapii, ktorá redukuje variabilitu srdcovej frekvencie
- pokojová tachykardia asociovaná s KAN by mala byť liečená kardioselektívnymi β -blokátormi
- terapeutickým prístupom 1.volby pri symptomatickej ortostatickej hypotenzii by malo byť vylúčenie medikácie potencujúcej ortostatickú hypotenzii, korekcia eventuálnej volumovej deplécie a iné nefarmakologické postupy
- farmakoterapia symptomatickej ortostatickej hypotenzie by mala zahŕňať midodrin alebo fludrokortizón, respektíve kombináciu oboch liečiv u non-respondérov pri monoterapii
- skríning KAN by sa mal stať integrálnou súčasťou predanestetického vyšetrenia aj u asymptomatických pacientov s DM pred väčšími operačnými výkonmi
- vzhľadom na malé množstvo dôkazov z klinických štúdií by každá farmakoterapia mala byť posúdená z hľadiska prínosu verzus rizika pre individuálneho pacienta (Spallone et al., 2011).

Gastrointestinálny trakt a DAN

Porucha gastrointestinálnej motility v dôsledku DAN sa prejavuje spektrom gastrointestinálnych symptómov, poruchou vstrebávania potravy ako aj liečiv a následnou zlou metabolickou kompenzáciou až labilitou diabetu, prípadne rozvojom malnutrie.

Prevalencia gastrointestinálnej autonómnej neuropatie sa v jednotlivých štúdiách významne líši, a to najmä v závislosti od zvolenej metodiky ako aj študovanej populácie. Zdá sa, že jednotlivé symptómy gastrointestinálnej (GIT) autonómnej neuropatie významne ovplyvňujú kvalitu života, a že ženy sú častejšie postihnuté ako muži (Kempler et al., 2011).

Symptómy GIT neuropatie zahŕňajú spomalenie pasáže potravy, následnú regurgitáciu a dysfágiu ako aj vyššie percento erózií pažeráka v dôsledku stagnácie liečiv v tejto časti GIT. **Diabetická gastroparéza** (DG) definovaná ako spomalenie vyprázdňovania žalúdka bez dôkazu jeho obštrukcie predstavuje najdôležitejšiu manifestáciu GIT

neuropatie. Gastroparéza je prítomná u 30 – 50% pacientov s DM1 alebo DM2 (Kempler et al., 2011). Prejavuje sa postprandiálnym pocitom nasýtenia v dôsledku poruchy relaxácie žalúdka, respektíve hypersenzitivity na jeho distenziu. Symptómy sú zvlášť vyjadrené u pacientov s dlhodobou zlou metabolickou kontrolou. Vyprázdňovanie žalúdka sa významnou mierou podieľa na postprandiálnej glykémii a zodpovedá približne za tretinu variability jej iniciálneho vzostupu ako aj maxima po sacharidovom jedle. Aj malé zmeny vyprázdňovania žalúdka spôsobené gastroparézou teda narušujú zladenie vrcholu účinku exogénneho inzulínu s maximálnou postprandiálnou glykémiou, čo následne môže viesť k hypoglykémii.

V diagnostike diabetickej gastrointestinálnej autonómnej neuropatie využívame rôzne vyššetrovania pasáže GIT-om, fibroskopické techniky, manometriu. Nevyhnutné je však zdôrazniť zásadu realizovať diagnostiku diabetickej gastroparézy v období dobrej metabolickej kontroly diabetu a po úprave sprievodnej medikácie (48 – 72 hodín pred vyššetrením vysadiť opiáty, anticholinergiká, blokátory kalciových kanálov, L-DOPA, betablokátory, alkohol). Priebeh vyšetrenia ovplyvňuje aj fajčenie v deň vyšetrenia. Zlatým štandardom v diagnostike diabetickej gastroparézy sú scintigrafické metódy – nízkotuková strava značená Tc99 s kontrolou vyprázdňovania žalúdka 4 hodiny po štandardizovanom teste. Osobitné postavenie v diagnostike diabetickej gastroparézy má paracetamolový test.

Cieľom liečby DG je jednak úľava od symptómov, zlepšenie nutričného stavu a optimalizácia glykemického kontroly. V liečbe DG okrem režimových opatrení (menšie porcie jedla, zníženie obsahu vlákniny a tuku, zvýšenie podielu tekutých súčastí stravy) majú svoje miesto prokinetiká – metoklopramid v dávke 4 x 10 mg (blokátor centrálnych aj periférnych dopamínových receptorov alebo účinnejší cisaprid (zvyšuje však riziko predĺženia QT intervalu na EKG, a teda má proarytmogénny potenciál), itoprid (antagonista D2 receptorov) a erytromycín (stimulátor motilínových receptorov). Vhodný je aj domperidón, hoci nie ako liek prvej voľby v dávke 4 x 20 mg. Intrapylorické podanie botulotoxínu nemalo v klinických štúdiách žiadny efekt, elektrická stimulácia žalúdka (napríklad systém TANTALUS) však potvrdila zlepšenie glykemického kompenzácie a dokonca aj redukcii hmotnosti (Rosak a Weiner, 2006). U pacientov s DG je nezriedka potrebná aj úprava diabetickej liečby, zvlášť inzulínoterapie. Pacienti s DG profitujú z prechodu na inzulínoterapiu, diabetici 1. typu z liečby inzulínovou pumpou. DG súvisí aj s častejšou

prevalenciou depresie, gastroezofágového refluxu a cholecystolitiázy (Bloomgarden, 2008).

Diabetes mellitus je asociovaný aj s vysokou prevalenciou dyspeptických ťažkostí dolného typu (t. j. dysmotilitou tenkého, hrubého čreva a anorektálnej oblasti). Zrýchlený, ale aj spomalený tranzit tenkým črevom následne ovplyvňuje vstrebávanie sacharidov. Diabetická hnačka je popisovaná približne u 20% pacientov a je asociovaná aj s bakteriálnym premožením. Diabetická zápcha sa vyskytuje až u 60% pacientov s dlhotrvajúcim diabetom. Fekálna inkontinencia, zvlášť nočná, je spôsobená zníženým tonusom vnútorného análneho sfinktera. Typický je výskyt intermitentných záchvatov hnačiek (dni až týždne) ako aj striedanie hnačiek so zápchami. Závažnými, život ohrožujúcimi komplikáciami sú megakolón, ulcerácia či perforácia čreva. V rámci diagnostiky je nevyhnutné najskôr endoskopickými metodami vylúčiť malignitu či striktúru čreva, infekčnú etiológiu hnačiek, koincidenciu s celiakiou, nadmerné používanie umelých sladidiel (manitol, sorbitol, xylitol), ktoré vyvolávajú osmotickú hnačku či prítomnosť insuficiencie exokrinnej časti pankreasu. Z antidiabetickej medicíny hnačku môže spôsobovať liečba metformínom, akarbózou či exenatidom. V liečbe diabetickej hnačky je prvým opatrením optimalizácia metabolickej kompenzácie diabetu. Medikamentózna liečba zahŕňa cyklickú antibiotickú liečbu zacielenú proti premoženiu baktérií v hrubom čreve (metronidazol alebo tetracyklín), liečbu antiidiaroiikami (loperamid, difenoxylát + atropín, diosmektit). Skúšaný bol aj prínos liečby klonidínom a oktreotidom. Liečba diabetickej zápchy spočíva v úprave stravy hlavne s vyšším podielom vlákniny, v dostatočnej hydratácii, pohybe, podávaní laktulózy respektíve aj metoklopramidu (Kempler et al., 2011). Prínos liečby probiotikami je v štádiu klinických štúdií.

Urogenitálny systém a DAN

Klinický obraz DAN urogenitálneho systému je polymorfny, pričom zahŕňa neurogénny močový mechúr (diabetickú cystopatiu), erektilnú dysfunkciu, retrográdnú ejakuláciu a sexuálnu dysfunkciu u žien (Hunter a Moore, 2003).

Dysfunkcia močového mechúra

Poruchy mikcie sa vyskytujú až u 80% diabetikov. Diabetická cystopatia sa prejavuje znížením citlivosti močového mechúra (MM), jeho zvýšenou kapacitou a narušenou kontraktilitou detrusora. Dôsledkom je hypotónia až atónia močového mechúra s postmikčným reziduom. Začiatok ťažkostí je nenápadný, charakterizovaný

predĺžením času medzi jednotlivými mikciami (Grofik et al., 2005). K ďalším prejavom dysfunkcie močového mechúra patrí oneskorenie močenia, neúplné vyprázdnenie MM, inkontinencia z pretekania, odkvapkávanie moča po vymočení, respektíve urgencia pri hyperreflexii detrusora. Poruchy mikcie sa často komplikujú uroinfekciou (Gomez et al., 2011). Diagnostika neurogénneho močového mechúra zahŕňa urodynamické vyšetrenie, ktoré je považované za zlatý štandard, ale aj viaceré ultrazvukové techniky vrátane merania objemu rezidua v močovom mechúre a cystoskopiu. Samozrejmosťou je komplexné vyšetrenie moča a biochemických parametrov. Nefarmakologická liečba zahŕňa tréning pelvickej svalov a mikciu v pravidelných intervaloch.

V medikamentóznej liečbe diabetickej cystopatie sa uplatňujú anticholinergiká (oxybutinín, solifenacín, darifenacín). U mužov s hyperaktívnym detruzorom a inkontinenciou prichádza do úvahy kondómová drenáž, u žien epicystostómia. U pacientov s inkompletným vyprázdňovaním močového mechúra a veľkou kapacitou MM je vhodná intermitentná katetrizácia. Tá sa vykonáva 4-krát denne a indikovaná je pri postmikčnom reziduú viac ako 100 ml.

Sexuálne poruchy

Sympatikový nervový systém sa zúčastňuje na ejakulácii, parasympatikový na erekcii a vaginálnej lubrikácii. Impotencia je najčastejšia sexuálna porucha u diabetikov. Objavuje sa aj o 15 rokov skôr ako v ostatnej populácii a postihuje až 35–75% diabetikov (Grofik et al., 2005). Znížené vnímanie bolesti v semenníkoch bolo opísané ako včasný príznak autonómnej neuropatie. V diagnostike erektilnej dysfunkcie sa zohľadňuje aj možná psychologická zložka, toxické, endokrinné faktory, poškodenie cievného alebo nervového systému. Farmakologickú liečbu riadi urológ, respektíve sexuológ. V liečbe erektilnej dysfunkcie má svoje uplatnenie aj test intrakavernózneho aplikácie prostaglandínu E1 ako aj farmakologická liečba inhibítormi fosfodiesterázy-5 (sildenafilom, vardenafilom či tadalafilom), ktoré predstavujú prvú líniu liečby ED. Mechanické pomôcky predstavujú vákuové pumpky, respektíve zriedkavo používané intrakavernózne protézy. Menej známym, ale veľmi častým prejavom autonómnej neuropatie je retrográdna ejakulácia. Úplná nemožnosť ejakulácie vždy signalizuje rozsiahle postihnutie panvového sympatika.

Najčastejšou príčinou sexuálnych porúch u žien sú zníženie vaginálnej lubrikácie, vaginitída, pokles libida a predĺženie času do dosiahnutia orgazmu (Krahulec, 2008).

Ostatné prejavy DAN

Postihnutie sudomotorickej funkcie

U diabetikov s rozvinutou DAN býva prítomná znížená potivosť, čo prispieva k intolerancii tepla (Vinik et al., 2003). Dôsledkom anhidrózy je suchá koža na chodidlách, ktorá je náchylnejšia na poranenie, infekciu, tvorbu hyperkeratóz, čím sa zvyšuje riziko vzniku kožných defektov (Lacigová a Rušavý, 2009). Naopak, pre hornú polovicu tela je typické profúzne potenie, hlavne po jedle, ale aj bez zjavnej príčiny a nočné potenie. Presná diagnostika diabetickej sudomotorickej autonómnej neuropatie vyžaduje špecifické sofistikované testy. V klinickej praxi sú však úplne postačujúce finančne nenáročné kožné testy (napríklad Neuropad), pri ktorých sa mení farba v závislosti od množstva vylúčeného potu. V liečbe profúzneho potenia majú svoje miesto lokálne antiperspiranty, pri anhidróze typickej pre dolné končatiny zasa premasťujúce krémy.

Periférna vaskulárna autonómna neuropatia

Dôsledkom sympatikovej denervácie je mediokalcinóza tepien a otvorenie arteriovenózných spojok, ktoré steal fenoménom zhoršujú prekrvenie periférie a kože. Teplota kože je zvýšená, noha je zdanlivo dobre prekrvená, žily na dorze sú dilatované (Opavský, 2008). Mediokalcinóza sa dá diagnostikovať na základe vysokých členkovo-brachiálnych indexov nameraných Dopplerovou metódou (ABI>1,4, respektíve nekomprimovateľnosť artérií tlakom manžety nad 300 mm Hg) a natívnou RTG snímku, ktorá potvrdí skalcifikované artérie. Keďže mediokalcinóza môže zastierať prítomnosť periférneho artériového ochorenia dolných končatín, je nevyhnutné u týchto pacientov realizovať komplexné angiologické vyšetrenie vrátane merania prstových tlakov (digitálne tepny totiž nebvávajú mediokalcinózou postihnuté), transkutánnej oxymetrie a duplexného Doppler vyšetrenia s príslušnými terapeutickými výstupmi.

Sudomotorická dysfunkcia spolu s periférnou vaskulárnou autonómnu neuropatiou významnou mierou prispievajú k rozvoju syndrómu diabetickej nohy, ktorý je závažnou komplikáciou diabetu veľmi často vedúcou až k amputácii dolnej končatiny.

Charcotova osteoartropatia

Je progresívne deštruktívne ochorenie kostí a kĺbov nohy. I keď presný patogenetický mechanizmus Charcotovej osteoartropatie nie je známy, zdá sa, že celý process iniciuje autonómna neuropatia a drobné traumy, ktoré vedú k lokálnej osteoporóze a osteolýze s následným zrútením klenby nohy. Diagnostika Charcotovej osteoartropatie je pre-

dovšetkým klinická, svoje miesto v diagnostikovaní algoritme však má RTG, izotopové zobrazovacie metódy, denzitometria a ďalšie laboratórne metódy, napríklad stanovenie markerov zvýšeného kostného obratu. Základom liečby Charcotovej osteoartropatie je odľahčenie končatiny a antiresorpčná liečba bisfosfonátmi. Len včasná liečba môže zabrániť deformáciám a ulceráciám ohrozujúcim končatiny (Jirkovská, 2010).

Pupilárna autonómna neuropatia

Prejavuje sa poruchou činnosti m.sphincter a m.dilatator pupillae a m.ciliaris, čo vedie k paralytickým až fixovaným zvyčajne úzkym zreničkám (Adieho syndróm) a poruche akomodácie šošovky (Grofik et al., 2005). Postihnutí diabetici môžu mať ťažkosti s videním v šere a tme a pri pohľade do blízka (napríklad pri čítaní). DAN môže prispievať aj k častejšiemu vzniku glaukómu u diabetikov (Lacigová a Rušavý, 2009). V diagnostike diabetickej pupilárnej autonómnej neuropatie postačuje klinické vyšetrenie pupilárneho reflexu. Vyšetrenie latencie pupilárneho reflexu vyžaduje osobitné technické vybavenie. V rámci edukácie je dôležité upozorniť diabetikov s touto formou autonómnej neuropatie na riziká spojené so šoférom v šere a tme.

Syndróm nevedomenia si hypoglykémie

Bol donedávna považovaný tiež za prejav autonómnej neuropatie podmienený poruchou sympatikovej inervácie drene nadobličiek s následným chýbaním sekrécie katecholamínov pri hypoglykémii (Krahulec, 2008). Novšie poznatky však syndróm nevedomenia si hypoglykémie neasociujú s autonómny zlyhaním, ale dávajú ho do vzťahu s primárnou poruchou CNS, pričom suspektnou sa javí oblasť ventromediálneho hypotalamu (Mokáň a Galajda, 2011). V rámci predchádzania syndrómu nevedomenia si hypoglykémie je podstatná edukácia pacienta, mierne uvoľnenie tesnej glykemickej kompenzácie a vybavenie pacienta glukagónovým kitom. Syndróm nevedomenia si hypoglykémie je zároveň jednou z indikácií na liečbu inzulínovou pumpou.

Záver

Diabetická autonómna neuropatia (DAN) je závažná, častá a zároveň najviac poddiagnostikovaná komplikácia diabetes mellitus. Dysbalancia autonómneho nervového systému, t. j. nerov-

nováha medzi sympatikom a parasympatikom, sa na úrovni kardiovaskulárneho systému klinicky manifestuje pokojovou tachykardiou, tichou ischémiou myokardu, intoleranciou námahy, intraoperačnou kardiovaskulárnou labilitou, ortostatickou hypotenziou a môže viesť až k život ohrozujúcim stavom. Skorá detekcia KAN ešte v subklinickom štádiu a následné terapeutické intervencie sú dôležité z hľadiska prevencie náhle kardiálnej smrti. Výsledky zo štúdie ACCORD nás presvedčili o rizikovosti diabetikov s rozvinutou KAN. V budúcnosti by sa mali zhodnotiť ďalšie longitudinálne štúdie, v ktorých by sa overil prognostický potenciál kardiovaskulárnej autonómnej neuropatie ku kardiovaskulárnym výsledným ukazovateľom u pacientov s diabetes mellitus.

Aj ostatné systémové prejavy diabetickej autonómnej neuropatie zhoršujú kvalitu života pacientov s diabetom. Ich liečba je interdisciplinárnym problémom pre tím špecialistov, pričom základom kauzálnej liečby DAN je dobrá metabolická kontrola diabetu. Symptomatická liečba prejavov DAN je v kompetencii jednotlivých špecialistov, pretože patogenetická liečba autonómnej neuropatie nie je v súčasnosti k dispozícii.

Táto práca vznikla realizáciou projektu „Centrum excelentnosti pre výskum aterosklerózy (CEVA)“ na základe podpory Operačného programu Výskum a vývoj financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja (číslo zmluvy 034/2009/2.1/OPVaV) (100%).

Literatúra

1. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of Intensive Glucose Lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
2. Bloomgarden ZT. Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 616–621.
3. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46: 1470.
4. Ewing DJ, Martyn CJ, Young RJ. The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491–498.
5. Grofik M, Nosál V, Kurča E, Kučera P. Neurologické prejavy diabetes mellitus. *Neurol prax* 2005; 6(1): 28–33.
6. Gomez CS, Kanagarajah P, Gousse AE. Bladder dysfunction in patients with diabetes. *Curr Urol Rep*. 2011; 12(6): 419–426.
7. Hunter KF, Moore KN. Diabetes-associated bladder dysfunction in the older adult. *Geriatr Nurs*. 2003; 24(3): 138–145.
8. Jirkovská A. Diabetická noha. In: Pelikánová T, Bartoš V. *Praktická diabetologie*. 4. vydanie. Praha: Maxdorf 2010: 490–512.
9. Kempler P, Amarengo G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, Low P, Pop-Busui R, Tahrani AA, Tesfaye S, Várkonyi T, Ziegler D, Valensi P on behalf of The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 665–677.

10. Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Heart rate variability and complexity in people with diabetes associated cardiac autonomic neuropathy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008; 2008: 4696–4699.

11. Krahulec B. Diabetická neuropatie. In: Mokáň, Martinka, Galajda a kol. *Diabetes mellitus*. 1. vydanie. Martin: Vyd. P+M 2008: 588–608.

12. Lacigová S, Rušavý Z. Autonómni neuropatie. In: Škrha J. *Diabetologie*. 1. vydanie, Praha 5. vyd. Praha: Galén 2009: 209–215.

13. Lacigová S, Tomešová J, Gruberová J. Diabetická autonómni neuropatie. *Neurologie pro praxi* 2012; 13(Suppl. E4–7).

14. Manzella D, Grella R, Esposito K, et al. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *American Journal of Hypertension* 2004; 17: 223–227.

15. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1895–1901.

16. Maser R, Lenhard JM. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(10): 5896–5903.

17. Mokáň M, Galajda P. Hypoglykémia pri vybraných vnútorných chorobách. 1. vydanie. Martin: Quickprint 2011.

18. Opavský J. Autonómni neuropatie u diabetes mellitus. In: Perušičová J. *Diabetes mellitus 1. typu*. 2. vydanie. Praha: GEUM 2008: 467–481.

19. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 434–441.

20. Rosak C, Weiner R. Glucose metabolism improvement by gastric electrical stimulation in morbidly obese 2 type diabetes patients – interim results. *Diabetologia* 2006; 4(1): 480.

21. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(12): 1196–1201.

22. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P on behalf of The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7): 639–653.

23. Valensi P, Pariès J, Attali JR, French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications – the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52: 815–820.

24. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.

25. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: The crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1688–1690.

26. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes and Metabolism Reviews* 1994; 10: 339–383.

27. Ziegler D, Schatz D, Conrad F. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 369–373.

Článek doručen redakci: 1. 1. 2013

Článek prijat k publikaci: 31. 3. 2013

MUDr. Miriam Kozárová, PhD.

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP
Rastislavova 43, 041 90 Košice
miriam.kozarova@gmail.com