

Aktuálne možnosti diagnostiky a liečby diabetickej polyneuropatie

MUDr. Milan Grofik, PhD.¹, MUDr. Michal Cibulka, PhD.²

¹Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica Martin

²BioMed – Martinské centrum pre biomedicínu, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica Martin

Diabetická polyneuropatia je najčastejšia komplikácia diabetu. Predstavuje najčastejšiu príčinu syndrómu diabetickej nohy a bolesti u pacientov s diabetes mellitus. V klinickej praxi ide stále o nedostatočne, resp. neskoro diagnostikované ochorenie, pričom práve terapeutický zásah v skorých štádiách ochorenia môže spomaliť progresiu polyneuropatie. Práca poskytuje prehľad o aktuálnych možnostiach včasnej diagnostiky, prevencie a liečby diabetickej polyneuropatie.

Kľúčové slová: diabetická polyneuropatia, neuropatická bolesť

Current possibilities of diagnosis, prevention and therapy of diabetic polyneuropathy

Diabetic polyneuropathy is the most frequent complication of diabetes mellitus and at the same time the most common cause of diabetic foot syndrome and pain in patients with diabetes. This disorder is still being diagnosed insufficiently and too late in many cases. Therapeutic intervention in early stages could slow down progression of the neuropathy. Presented paper reviews current possibilities of early diagnosis, prevention and therapy of diabetic polyneuropathy.

Key words: diabetic polyneuropathy, neuropatic pain

Via pract., 2020;17(6):263-268

Úvod

Diabetická polyneuropatia (DPN) je najčastejšia komplikácia diabetes mellitus (DM), ktorá postihuje približne 50 % pacientov (1). V Slovenskej republike (SR) bolo v roku 2017 registrovaných 354 726 diabetikov, u 92 608 z nich bola diagnostikovaná DPN, čo predstavuje 26 % (2). Z uvedeného vyplýva, že DPN je v našich podmienkach poddiagnostikovaná, čo súvisí najskôr s nedostatočným skríningom DPN. DPN sa tradične chápe ako neskorá komplikácia DM, avšak DPN je prítomná až u 20,0 % novodiagnostikovaných pacientov a u 11,2 % pacientov s prediabetom, čo zásadne mení pohľad na DPN ako neskorú komplikáciu DM (3).

DPN je najčastejšou príčinou syndrómu diabetickej nohy (a v konečnom dôsledku končatinových amputácií) a neuropatickej bolesti. Diabetologické spoločnosti jednotlivých krajín majú vypracované vlastné štandardy diagnostiky a liečby DPN. V SR sa používajú Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby DM a jeho komplikácií (4).

Klinická diagnostika DPN

Patofyziologickým podkladom DPN je chronická hyperglykémia, ktorá spúšťa celú kaskádu biochemických

procesov, ktoré v konečnom dôsledku vedú k poškodeniu periférnych nervov. Vo väčšine prípadov postihuje patofyziologický proces spočiatku tenké nervové vlákna a neskôr hrubé nervové vlákna. V konečnom dôsledku tak ide o proporcionálne poškodenie všetkých nervových vlákien. U časti pacientov je však uvedený proces výlučne lokalizovaný len na určitý typ nervových vlákien, hovoríme o neuropatii tenkých nervových vlákien a neuropatii hrubých nervových vlákien. Diagnostickým problémom býva práve neuropatia tenkých nervových vlákien, ktorá sa vyskytuje hlavne v úvodných štádiách DM. Ide o bolestivú formu DPN, pričom v klinickom obraze je objektívny nálež takmer v norme (normálne výbavné reflexy, normálny elektromyografický nálež, prítomná je len porucha termickej citlivosti a pozitívny Neurotest).

Klinické ťažkosti sa prejavujú na akrálnych častiach dolných končatín (DK), a to príznakmi poškodenia senzitivných (trpnutie, mravčenie, pálenie, bolesti DK), motorických (svalová slabosť, kŕče) a autonómnych vlákien (pocit opuchu).

Pri objektívnom vyšetrení je potrebné zamerať sa na 3 oblasti – stav trofiky kože, podkožia a kožných adnex, vyšetrenie reflexov a vyšetrenie citlivosti.

Aspekciou môžeme pozorovať trofické zmeny kože v zmysle suchej, popraskanej pokožky s rizikom vzniku ragád a defektov a dystrofické zmeny nechtov. Fyziologické reflexy na DK sú znížené až nevýbavné.

Z klinického hľadiska je najdôležitejšie vyšetrenie citlivosti. Vyšetruje sa dotyková citlivosť chumáčikom vaty, tlaková citlivosť pomocou monofilamenta, termická citlivosť pomocou Tip-Thermu, vibračná citlivosť pomocou vibračnej ladičky a rozlišovacia citlivosť medzi ostrým a tupým predmetom. Inštrumentárium používané na skríning DPN je znázornené na obrázku 1. Pacient s poruchou termickej citlivosti má zvýšené riziko omrzlín a popálenín, pacient s poruchou vibračnej citlivosti má proprioceptívnu ataxiu s poruchou rovnováhy a rizikom pádov a pacient s poruchou tlakovej citlivosti je rizikový z hľadiska vzniku otlakov v dôsledku nevhodnej obuvi. Porucha termickej citlivosti je často jediná objektívna klinická abnormalita pri tzv. neuropatii tenkých nervových vlákien.

Klinickú diagnózu DPN môžeme stanoviť:

- ak má pacient subjektívne príznaky a je prítomná minimálne jedna abnormalita pri klinickom vyšetrení

alebo

- ak pacient nemá subjektívne ťažkosti a sú prítomné aspoň dve abnormality pri klinickom vyšetrení.

Laboratórna diagnostika DPN

Z vyšetrovacích metód je možné využiť **elektromyografiu** (EMG). Štandardne sa realizujú tzv. kondukčné štúdie, pri ktorých sa meria rýchlosť vedenia senzitívnymi a motorickými vláknami periférnych nervov a amplitúda odpovede na daný elektrický stimul. EMG testuje výhradne hrubé myelinizované vlákna. V úvodných štádiách polyneuropatie a pri tzv. neuropatii tenkých nervových vlákien je EMG nález v norme.

Ďalšou možnosťou je využitie **Neurotestu**. Je to malá diagnostická náplast modrej farby, ktorá sa lepí na plochu nohy. Za fyziologických okolností vplyvom potu dôjde k chemickej reakcii a k zmene farby na ružovú. V prípade DPN vplyvom nižšej potivosti chodidla (prejav autonómnej neuropatie) nedôjde k chemickej reakcii a náplast nezmení farbu. Neurotest je pozitívny už v úvodných štádiách DPN, a to aj niekoľko rokov predtým, ako dokáže neuropatické zmeny detegovať EMG vyšetrenie.

Do úvahy prichádza aj vyšetrenie biothesiometrom (hodnotí vibračnú citlivosť) či inými prístrojmi na kvantitatívne vyšetrenie citlivosti, napr. NerveCheck Master (hodnotí vibračnú, termickú a algickú citlivosť) – obrázok 2.

Sofistikovanejšími diagnostickými nástrojmi na detekciu neuropatie tenkých nervových vlákien je kožná biopsia a konfokálna korneálna mikroskopia (hodnotia hustotu nervových vlákien v koži a v rohovke).

Farmakoterapia DPN

Kauzálna liečba

Kauzálnou liečbou rozumieme optimálnu liečbu DM a modifikáciu ovplyvniteľných rizikových faktorov DPN, ako je arteriálna hypertenzia, hyperlipidémia, obezita a fajčenie. Úlohu dobrej metabolickej kompenzácie DM presvedčivo potvrdzujú závery rozsiahlych klinických štúdií u pacientov s DM 1. typu, avšak u pacientov s DM 2. typu sú tieto výsledky už menej presvedčivé, resp. až kontroverzné.

Obrázok 1. Inštrumentárium používané na skríning DPN



Zdá sa, že kľúčovú úlohu v prevencii a liečbe DPN majú pohybové režimové opatrenia. Klinické štúdie dokázali zvýšenie hustoty intraepidermálnych nervových vlákien (intraepidermal nerve fibre density – IENFD) pri kožnej biopsii u pacientov s neuropatiou, ktorí podstúpili dlhodobý program štruktúrovaného pohybového režimu, a to jednak u pacientov s prediabetom (5), u pacientov s DM 2. typu bez klinických prejavov DPN (6) a u pacientov s DM s klinickými prejavmi DPN (7). Uvedené štúdie potvrdzujú čiastočnú reverzibilitu DPN pri dodržiavaní diétnych a pohybových režimových opatrení v rôznych štádiách DPN, čo je veľmi dôležitý klinický fakt, a pacienti by mali byť o tejto nefarmakologickej intervencii poučení.

Patogenetická liečba

Pod patogenetickou liečbou rozumieme liečbu so zásahom do patogenézy DPN. Do tejto kategórie liekov by sme mohli z patofyziologického pohľadu zaradiť viacero molekúl, avšak podľa dostupných dát z klinických štúdií svoje uplatnenie v bežnej klinickej praxi našli len kyselina alfa-lipoová (kyselina tioktová) a tiamín.

Kyselina alfa-lipoová (ALA) má antioxidantné, metabolické (hypoglykemizujúce), vazodilatačné a neurotrofné efekty. Viaceré klinické štúdie potvrdili ústup klinických príznakov DPN a zlepšenie EMG parametrov pri dávkovaní ALA najmenej 600 mg denne (8). Podávanie ALA je súčasťou terapeutických algoritmov slovenskej, českej aj nemeckej diabetologickej spoločnosti. Na trhu sú v súčasnosti dostupné aj výživové doplnky s obsahom ALA, avšak s obsahom účinnej látky nižším ako 600 mg.

Obrázok 2. Vyšetrenie vibračnej, termickej a algickej citlivosti

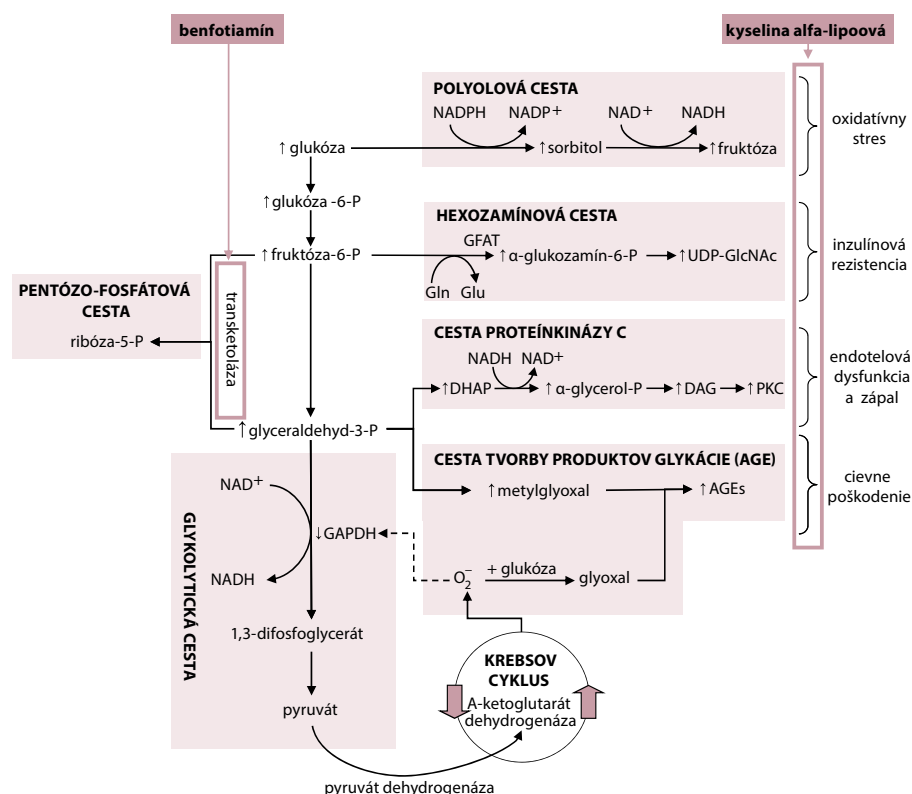


Tiamín (vitamín B1) aktiváciou transketolázy dokáže odkloniť časť metabolismu glukózy do pentózo-fosfátovej dráhy a tým zmierniť chorobné dôsledky chronickej hyperglykémie. Pacienti s DM liečení metformínom môžu mať problém so vstrebávaním tiamínu, keďže tiamín a metformín zdieľajú rovnaký transportér pri črevnej absorpcii (9). Z tohto dôvodu je výhodnejšia v tuku rozpustná forma tiamínu – benfotiamín, ktorý sa vstrebáva z tráviaceho systému nezávisle od metformínu a má aj vyššiu biologickú aktivitu. Účinok benfotiamínu na symptómy DPN bol potvrdený pri dávkovaní v rozsahu 300 – 600 mg/deň (10, 11). Recentne publikovaná práca poukazuje na priaznivé ovplyvnenie príznakov DPN pri kombinovanej terapii ALA s benfotiamínom (12). Zásah uvedených liekov do patogenézy DPN je schematicky znázornený na obrázku 3.

Dlhotrvajúci výskum celého radu molekúl s potenciálom zasiahnuť do patogenézy DPN priniesol opakované sklamanie. Viaceré látky vykazovali účinnosť na zvieracích modeloch, ale ich efektivita nebola potvrdená v humánných klinických štúdiách. Druhú skupinu liekov predstavujú látky, ktorých účinnosť v humánných klinických štúdiách bola potvrdená, ale len v súboroch s malým počtom pacientov. Ide o kyselinu folovú, uridín monofosfát, myoinozitol a kyselinu gama-linolénovú, ktoré sú bežne dostupné vo forme potravinových doplnkov.

Klinické štúdie s podstatne väčším počtom pacientov (študujúce napr. acetyl-L-karnitín, inhibítory aldózoreduktázy a C-peptid) nepriniesli očakávané pozitívne výsledky.

V súčasnosti je najviac klinicky relevantných dát o vitamínoch skupiny B (najmä vitamín B12). Pacienti s DM 2. typu (hlavne pokiaľ dlhodobo užívajú metfor-

Obrázok 3. Zásah kombinovanej terapie ALA s benfotiamínom do patogenézy DPN (26)**Tabuľka 1.** Prehľad aktuálne prebiehajúcich klinických štúdií na DPN (22)

Fáza	Liek	Mechanizmus účinku lieku	Stav
1	SYHA1402	neuroprotektívum	príprava
1	BOL-DP-o-04	kanabinoid	nábor
1	Niagen	niacín (nikotínamid, vitamín B3)	nábor
1, 2	mentol sám vs. mentol + manitol	lokálna liečba	nábor
2	VM-202	plazmid	príprava
2	IGIV-C	intravenózný imunoglobulín	nábor
2	lakosamid	antiepileptikum	nábor
2	pirenzepín	lokálna liečba	nábor
2	L-karnitín	aminokyselina	nábor
2	NYX-2925	modulátor NMDA receptora	nábor
2	LAT8881	peptid	prebieha
3	mirogabalín	antiepileptikum	nábor
4	pregabalín, duloxetín	antiepileptikum	nábor

mín) majú častú deficienciu vitamínu B12. V tejto skupine pacientov je pomerne vysoká prevalencia DPN (14). Avšak metaanalýza klinických štúdií sledujúcich účinnosť vitamínu B12 samotného, ev. v kombinácii s ďalšími vitamínmi skupiny B nepotvrdila zlepšenie klinických symptómov DPN a väčšina štúdií ani zlepšenie EMG parametrov DPN (15).

Zaujímavé sú informácie o magnézii. Na relatívne početných súborov pacientov s DM 1. a 2. typu bolo preukázané, že nižšie sérové koncentrácie Mg boli asociované s vyšším výskytom DPN (16, 17) a jeho suplementácia priaznivo vplývala na vývoj neuropatie (18).

Symptomatická liečba

Ako symptomatickú liečbu označujeme terapiu bolesti podmienenej DPN. Ide o tzv. neuropatickú bolesť, ktorá je na rozdiel od nociceptívnej bolesti akcentovaná v pokoji a hlavne v nočných hodinách, pričom často pacient bolestivé vnemy interpretuje ako pálenie, elektrizovanie, nervozitu atď. Základom liečby sú tzv. lieky na neuropatickú bolesť. Neuropatická bolesť nereaguje alebo nedostatočne reaguje na nesteroidné antiflogistiká, ako ani na väčšinu tzv. bežných základných analgetík. Liekmi prvej voľby sú antiepileptiká – gabapentínoidy, konkrétne gabapentín (1 200 –

3 600 mg denne) a pregabalín (150 – 600 mg denne), a antidepresíva – tricyklické antidepresívum (TCA) amitriptylín (25 – 75 mg denne) a inhibitor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) duloxetín (60 – 120 mg denne). Liekmi druhej voľby sú slabé opioidy, hlavne tramadol (200 – 400 mg denne), a liekmi tretej voľby silné opioidy, ako tapentadol (200 – 500 mg denne) (19, 20).

V prípade nedostatočného efektu monoterapie je možné využiť kombinovanú terapiu. Na prvom mieste prichádza do úvahy vzájomná kombinácia liekov prvej voľby, teda gabapentínoidov s antidepresívami (TCA alebo SNRI), a druhom mieste kombinácia liekov prvej voľby (gabapentínoidy alebo antidepresíva) s opioidmi.

Zaujímavou molekulou je N-acetyl-cysteín (NAC). Je to antioxidant, známy aj ako mukolytikum, antidotum pre paracetamol a obľúbený výživový doplnok pre športovcov. Pri liečbe bolestivej DPN bol preukázaný jeho aditívny analgetický efekt k pregabalínu (21).

V tabuľke 1 je prehľad v súčasnosti prebiehajúcich farmakologických klinických štúdií s DPN. Väčšina z nich má ako primárny cieľ stanovené ovplyvnenie bolesti.

Lokálna liečba

V lokálnej terapii DPN má dominantné postavenie kapsaicín. Ide o alkaloid z čili papričiek, ktorý sa selektívne viaže na TRPV receptory (transient receptor potential – vanilloid) exprimované na nervových zakončeníach A-delta a C-vláken, ktoré sú zodpovedné za vedenie bolesti. Kapsaicín vo vysokej koncentrácii (8 %) už po jednorazovej aplikácii spôsobí štrukturálne poškodenie uvedených nociceptorov, ktoré pretrváva až 3 mesiace. V nižších koncentráciách (0,025 – 0,075 %) pri opakovanej pravidelnej aplikácii spôsobuje funkčnú desenzitizáciu nociceptorov. Účinnosť 8 % kapsaicínovej náplasti na bolesť pri DPN nedávno potvrdila pomerne rozsiahla klinická štúdia na súbore 369 pacientov (23). V prípade nízkokonzentrovanej kapsaicínu väčšina klinických štúdií potvrdila jeho účinnosť na bolesť pri DPN (24). Masti a krémy s obsahom nesteroidných antiflogistik sú na neuropatickú

bolesť neúčinné. Viaceré klinické štúdie preukázali aj účinok náplasti s 5 % lidokaínom na rôzne typy neuropatickej bolesti vrátane DPN (25).

Záver

DPN je stále nedostatočne, resp. neskoro diagnostikovaná komplikácia DM. Včasnou diagnostikou a liečbou DPN je možné spomaliť, prípadne zastaviť progresiu neuropatie. Za zásadné protektívne faktory môžeme považovať optimálnu metabolickú kompenzáciu DM a diétne a pohybové režimové opatrenia. Napriek tomu, že v klinických štúdiách boli a naďalej sú extenzívne testované rôzne molekuly s potenciálom zasiahnuť do patogenézy DPN, môžeme konštatovať, že zatiaľ prakticky iba ALA (ideálne zrejme v kombinácii s benfotiamínom) predstavuje jedinú patofyziologicky a klinickými štúdiami dobre zdokumentovanú terapiu DPN. Významnou súčasťou komplexnej liečby DPN je symptomatická liečba neuropatickej bolesti, pretože práve bolesť je jedným zo zásadných determinantov kvality života pacientov s DPN.

Vyhlásenie o konflikte záujmov:

M. Grofik: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante pre spoločnosti AbbVie, Alkahest; prednášajúci pre spoločnosti: Wörwag Pharma, o. z., Sandoz, Krka, Mylan

M. Cibulka: participácia na klinických štúdiách/firemnom grante spoločnosti NuOmix Research, k. s.; prednášajúci pre spoločnosť Wörwag Pharma, o. z.

Literatúra

1. Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy. *J Diabetes Investig.* 2011;2(1):33-42.
2. NCZI – Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2017. [online] Available from: <http://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/Cinnost-diabetologickych-ambulanci-v-SR-2017.aspx>.
3. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2017;8(5):646-655.
4. Dókušová S, Fábryová L, Galajda P, et al. Interdisciplinárne štandardizované diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum diabetologicum* 2018;7(2):5-153.
5. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29(6):1294-9.
6. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(10):844-9.
7. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2012;26(5):424-29.
8. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(18):2721-31.
9. Liang X, Chien HC, Yee SW, et al. Metformin is a substrate and inhibitor of the human thiamine transporter, THTR-2 (SLC19A3). *Molecular Pharmaceutics* 2015;12(12):4301-10.
10. Haupt E, Lederemann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP Study). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43(02):71-77.
11. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(10):600-5.
12. Popa AR, Bungau S, Vesa CM, et al. Evaluating the efficacy of the treatment with benfotiamine and α -lipoic acid in distal symmetric painful diabetic polyneuropathy. *Revista de Chimie* 2019;70(9):3108-14.
13. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: The SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26(3):770-76.
14. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, et al. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr Connect.* 2019 Oct 1;8(10):1324-1329.
15. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* 2016 Feb;57(2):55-9.
16. Engelen W, Bouten A, De Leeuw I, et al. Are low magnesium levels in type 1 diabetes associated with electromyographical signs of polyneuropathy? *Magnes Res.* 2000;13(3):197-203.
17. Chu C, Zhao W, Zhang Y, et al. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients. *Sci Rep.* 2016;6(1):32623.
18. De Leeuw I, Engelen E, De Block C, et al. Long-term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1DM). *Magnes Res.* 2004;17(2):109-14.
19. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-173.
20. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and nonpharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol.* 2020;176(5):325-352.
21. Heidari N, Sajedi F, Mohammadi Y, et al. Ameliorative effects of N-acetylcysteine as adjunct therapy on symptoms of painful diabetic neuropathy. *Journal of Pain Research* 2019;12:3147-59.
22. Grofik M, Cibulka M, Kurča E. Liečba diabetickej polyneuropatie. *Neurol. praxi* 2020; 21(6): v tlači.
23. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain* 2017;18(1):42-53.
24. Yang XD, Fang PF, Xiang DX, et al. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1963-1976.
25. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, et al. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(21-22):297-306.
26. Grofik M, Cibulka M. Praktické aspekty diagnostiky a liečby diabetickej polyneuropatie. *Súč Klin Pr.* 2020;1:11-16.

MUDr. Milan Grofik, PhD.

Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta UK a Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
milangrofik@gmail.com