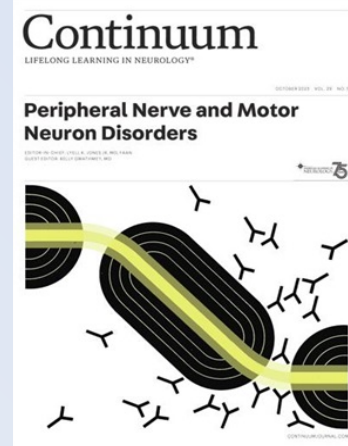


# DIABETICKÁ NEUROPATIE

Up-to-date v diagnostice a managementu  
American Academy of Neurology 2023

VERONIKA POTOČKOVÁ  
NEUROMUSKULÁRNÍ CENTRUM  
NEUROLOGICKÁ KLINIKA 2. LF UK A FN MOTOL



# Úvod I

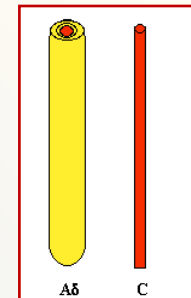


- **Diabetes mellitus (DM)** – nejčastější příčina neuropatií (Iqbal et al., 2018)
  - 500 miliónů osob s DM v roce 2021, rok 2045 – 783 miliónů osob s DM, ČR 9 % populace (International Diabetes Federation, 2021; Karen et al., 2020)
- **Diabetická neuropatie (DN)** – převažující sekundární komplikace T1DM i T2DM
  - **Heterogenní skupina** klinických syndromů, poškození periferního a autonomního nervového systému (Feldman et al., 2019)
  - **50 % pacientů** – až **50 % asymptomatických, 20–30 % bolestivá forma DN** (Abbott et al., 2011; Pop-Busui et al., 2012; Sloan et al., 2018)
  - **75 % distální symetrická polyneuropatie (DSPN), 20 % kardiální autonomní neuropatie (CAN)** (Dyck et al., 2011; Spallone et al., 2011)

# Úvod II



- DN – chronicky progresivní neurodegenerativní onemocnění periferního nervového systému, **stěžejní prevence a zpomalení progresu** (Boulton et al., 2013)
- **Tenká nervová vlákna zřejmě degenerují u diabetu jako první** (Burgess et al., 2021; Ziegler et al., 2014), **susp. regenerační potenciál** (Azmi et al., 2019; Smith et al., 2006)
- **Izolovaná neuropatie tenkých vláken u prediabetu!**
- **Tenká nervová vlákna – A-delta, B, C – termoalgické cití, autonomní**
  - 80 % vláken periferních nervů (Malik et al., 2005)
  - nemyelinizovaná a slabě myelinizovaná vlákna
- **Pokročilá stádia DSPN** → syndrom diabetické nohy, **amputace** končetin
- **Pokročilá stádia CAN** → ortostatická hypotenze, maligní arytmie, náhlá srdeční **smrt**



## A. DIFÚZNÍ NEUROPATIE

### A.1. Distální symetrická polyneuropatie

- převážně poškození tenkých/silných nervových vláken
- kombinace poškození tenkých i silných nervových vláken

### A.2. Autonomní neuropatie

- kardiovaskulární
- gastrointestinální
- urogenitální
- sudomotorická
- syndrom nerozpoznání hypoglykémie
- dysfunkce pupilárních reakcí

## B. MONONEUROPATIE

- kraniálních nervů (n. III, n. IV, n. VI, n. VII)
- periferních končetinových nervů  
(n. ulnaris, n. medianus, n. femoralis, n. peroneus)
- mononeuritis multiplex

## C. (POLY)RADIKULOPATIE

- **lumbosakrální radikuloplexopatie**  
(syn. proximální diabetická amyotrofie, Bruns-Garlandův syndrom)
- thorakoabdominální radikulopatie

# DSPN – diagnostika



- **Anamnéza + neurologické vyšetření** zaměřené na testování funkce silných i tenkých nervových vláken
- **Screening na DSPN u T2DM při stanovení dg. diabetu, u T1DM 5 let od stanovení diabetu, pacienti s prediabetem s neuropatickými příznaky, opakovat á 1 rok (monofilamentum, ladička, termoalgické)** (Pop-Busui et al., 2017)
- **Indikace EMG – (sub)akutní rozvoj, asymetrie, motorická predominance, non-length dependentní vzorec** (Pop-Busui et al., 2017), **EMG testuje pouze silná nervová vlákna A-alfa, A-beta**
- **Izolovaná somatická neuropatie tenkých vláken – kožní biopsie, CCM, TQST**

# Management DSPN

Absence efektivní DMD, parciálně thioktacid i.v., p.o., stěžejní prevence a zpomalení progresse

## Kompenzace diabetu

- **Stěžejní u T1DM**  
(Feldman et al., 2019)
- **HbA1c < 53 mmol/mol**  
(Prázný et al., 2022)

## Podiatrická péče

## Ovlivnění KV rizikových faktorů

- **Dyslipidémie (TAG, LDL, HDL)**
- **Arteriální hypertenze**
- **Stop kouření, alkohol**
- **Redukce hmotnosti**
- **Pravidelná aerobní fyzická aktivita**
  
- **Stěžejní pro T2DM, prevence rozvoje DSPN u prediabetu**  
(Callaghan et al., 2016)

## Terapie neuropatické bolesti

- **PGB, GBP**
- **SNRI – venlafaxin, duloxetin**
- **TCA – amitriptylin**
- **Na<sup>+</sup> blokátory – lamotrigine**
- **Kapsaicinové náplasti**
  
- **Studie OPTION-DM prokázala srovnatelnou účinnost p.o. th, efekt kombinované terapie**  
(Tefaye et al., 2022; Price et al., 2022)
  
- **Opioid-free strategie**
- **CBT, mindfulness, aerobní cvičení**

# Proximální diabetická amyotrofie – diagnostika



- Diabetická lumbosakrální radikuloplexopatie, Bruns-Garlandův syndrom
- **Vzácný typ DN, ↑T2DM**, recentní váhový úbytek, slušná kompenzace diabetu (Dyck et al., 1999; Ng et al., 2019)
- **Subakutní rozvoj, asymetrická svalová slabost, max pletencově DK, časná atrofie, absence rr. L2/S2, krutá neuropatická bolest zejména stehen, +/- DSPN**
- CSF – ↑ CB (porucha HEB, léze radixů)
- **EMG – ↑ patologická spontánní aktivita PSW, fibs**
- MRI LS plexů – ↑ signál, enlargement v T2W (McCormack et al., 2018)
- MRI svalů – edém, atrofie, později tuková přestavba svalů stehen (Ku et al., 2021)



# Diabetická proximální amyotrofie – terapie

- **Mikrovaskulitida jednotlivých nervových struktur, zkoušena TH KS, IVIg**



**Nebyl prokázán efekt imunomodulační terapie na výsledný funkční stav pacientů (Chan et al., 2017)**

- **Analgetický efekt i.v. KS u pacientů s refrakterní neuropatickou bolestí (Tracy et al., 2009), CAVE glykémie a kortikoterapie!**
- **Stěžejní efektivní terapie neuropatické bolesti a RHB**
- **Často reziduální motorický deficit, max funkční úprava do 2 let od onsetu**



# TIND – Treatment Induced Neuropathy of Diabetes

- **Akutní bolestivá neuropatie indukovaná příliš agresivní antidiabetickou léčbou u dlouhodobě špatně kompenzovaných diabetiků**
- Částečně reverzibilní, length-dependentní nebo difúzní **neuropatie tenkých vláken** (somatická + autonomní)
- **Alodynies, hyperalgezie, pálivé dysestázie, pocit elektrických výbojů + OH, ED, hyperhidróza, EMG obvykle v normě**
- **Patogeneze není objasněna** – teorie nadměrné produkce prozánětlivých cytokinů (Gibbons et al., 2015)
- **Screening retinopatie a nefropatie** (Gibbons, 2017)
- **Udržovat stabilní glykémie, léčba neuropatické bolesti, PREVENCE VZNIKU TIND!**

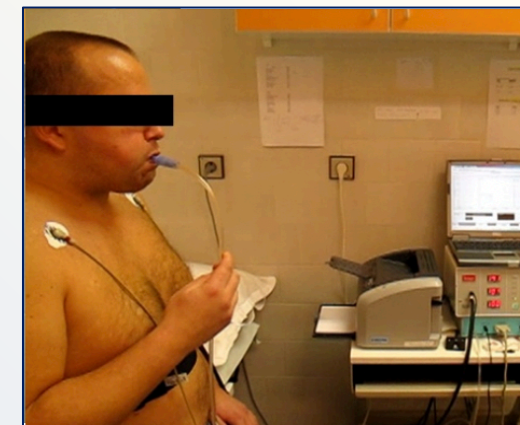
# Kardiální autonomní neuropatie (CAN)

- **Cca 20 % DN** (Spallone et al., 2011) , **CAVE až 10 % pac. s prediabetem** (Ziegler et al., 2015)
- **Incipientní CAN** – **klidová tachykardie**, fixovaná TF, intolerance zátěže, absence fyziologického poklesu TK během spánku
  - **relativní převaha fce sympatiku**, iniciálně léze nejdelších tj. vagových parasympatických vláken
- **Pokročilá CAN** – **ortostatická hypotenze**, supinní arteriální hypertenze, riziko **maligní arytmie**, němá ischemie myokardu
  - sympatická denervace srdce, kardiomyopatie



# Testy kardiovaskulárních autonomních reflexů (CARTs)

- **Analýza variability srdeční frekvence**
  - **Ortostatický test** (5 min leh + 5 min stoj)
  - **Test hlubokého dýchání** (f = 6, t = 3 min)
  - **Valsalvův manévr** (výdech proti odporu 40 mmHg)
  - **Reakce TK na ortostázu** (ortostatická hypotenze?)
- **Diagnóza CAN – alespoň 1 abnormální výsledek parametrů CARTs** (Boulton et al., 2005)
- **Screening na CAN u DM s retinopatií, nefropatií, DSPN, recidivující epizody nerozpoznané hypoglykémie**
  - **40 min, standardizované podmínky** (Spallone, 2019)



# Hlavní faktory zkreslující výsledky CARTs

Upraveno dle Spallone et al., 2011

ZKRESLUJICI FAKTORY	DOPORUCENI
<b>Věk</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• výsledky CARTs hodnotit dle věkově vázaných norem</li></ul>
<b>Fyzická aktivita</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• vyvarovat se zvýšené fyzické aktivitě nejméně 24 hod před CARTs</li></ul>
<b>Jídlo, pití, abusus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• vyšetřovat nalačno, nekouřit, nepít alkohol a kofeinové nápoje alespoň 2 hod před CARTs</li></ul>
<b>Interkurentní onemocnění</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• nevyšetřovat při akutním infektu, horečce, dehydrataci, zvýšeném stresu</li></ul>
<b>Medikace</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• vysadit léky ovlivňující srdeční frekvenci a TK (diuretika, sympatolytika, psychofarmaka) nejméně 24 hod před CARTs</li><li>• vyšetřovat minimálně 2 hod po poslední aplikaci krátkodobého inzulínu</li></ul>
<b>Hladina glykémie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• nevyšetřovat při glykémii <math>&lt; 3</math> a <math>&gt; 10</math> mmol/l</li></ul>

# Standardizované podmínky pro vyšetření CARTs

- LAČNÝ PACIENT
- Vyšetření v dopoledních hodinách, tichá, temná místnost
- Žádná akutně probíhající infekce
- MIN 24 HODIN PŘED VYŠETŘENÍM
  - nekouřit, nepít kávu a alkohol
  - úprava farmakoterapie



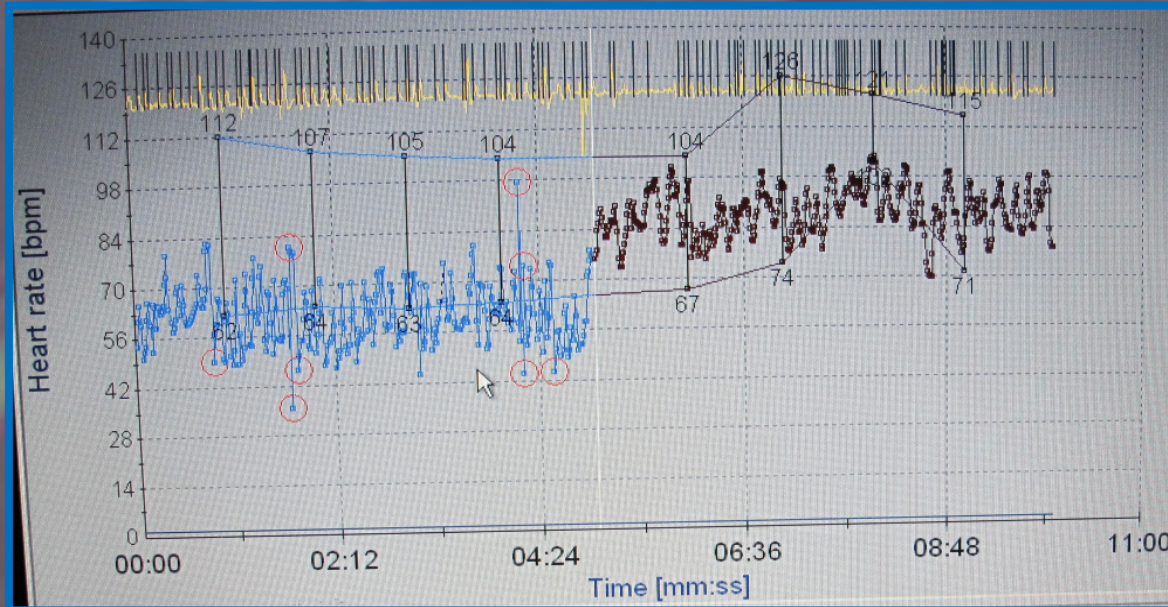
~~Psychofarmaka~~

~~Antihypertenziva (BB)~~

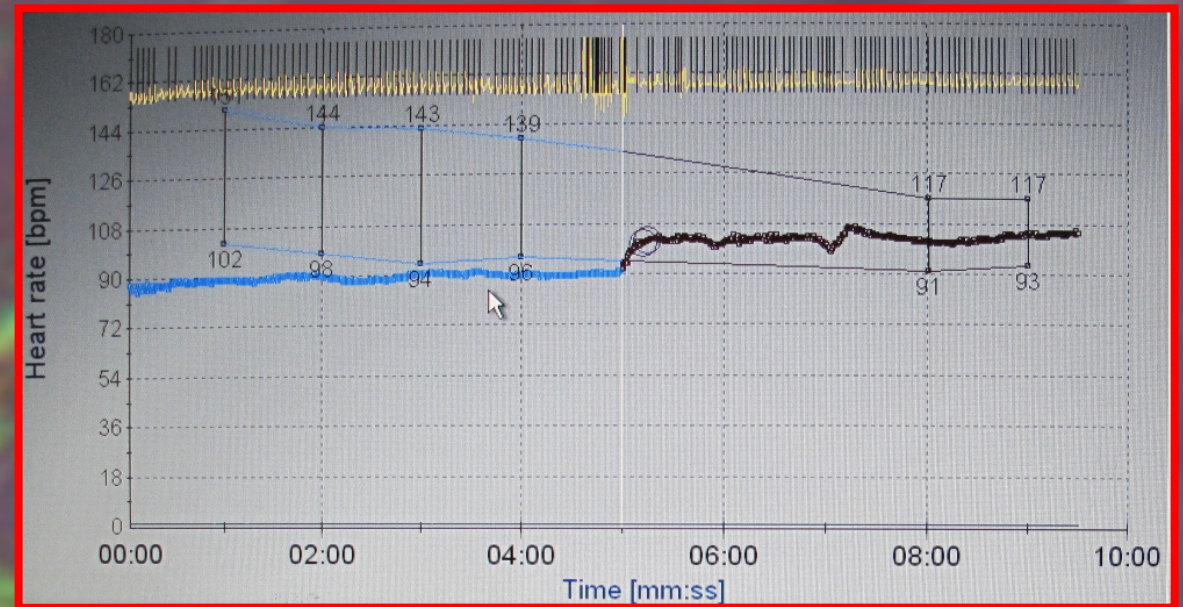
**NELZE HODNOTIT HRV u pacientů s FiS a se stimulovaným kardiálním rytmem!!!**

# Záznam ortostatického testu

**NORMA**



**CAN**

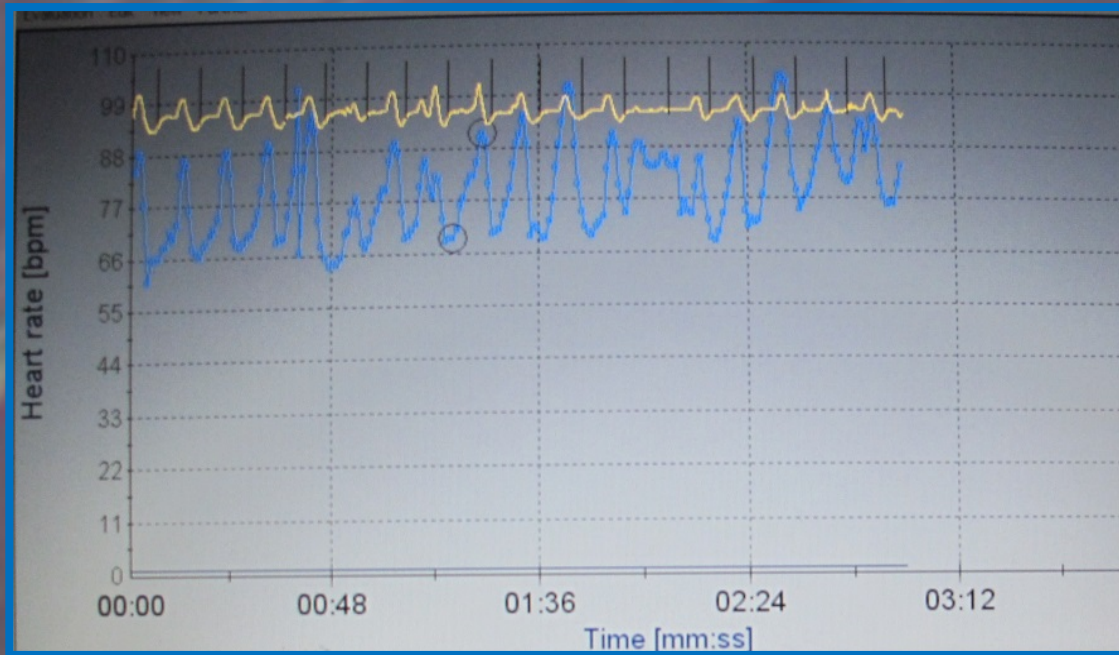


- **30:15 Ewingův poměr**  
– poměr  $R-R_{max}$  kolem 30. tepu po postavení a  $R-R_{min}$  v 15. tepu po postavení

- ↓ Variabilita srdeční frekvence
- ↓ Ewingův poměr
- Ortostatická hypotenze

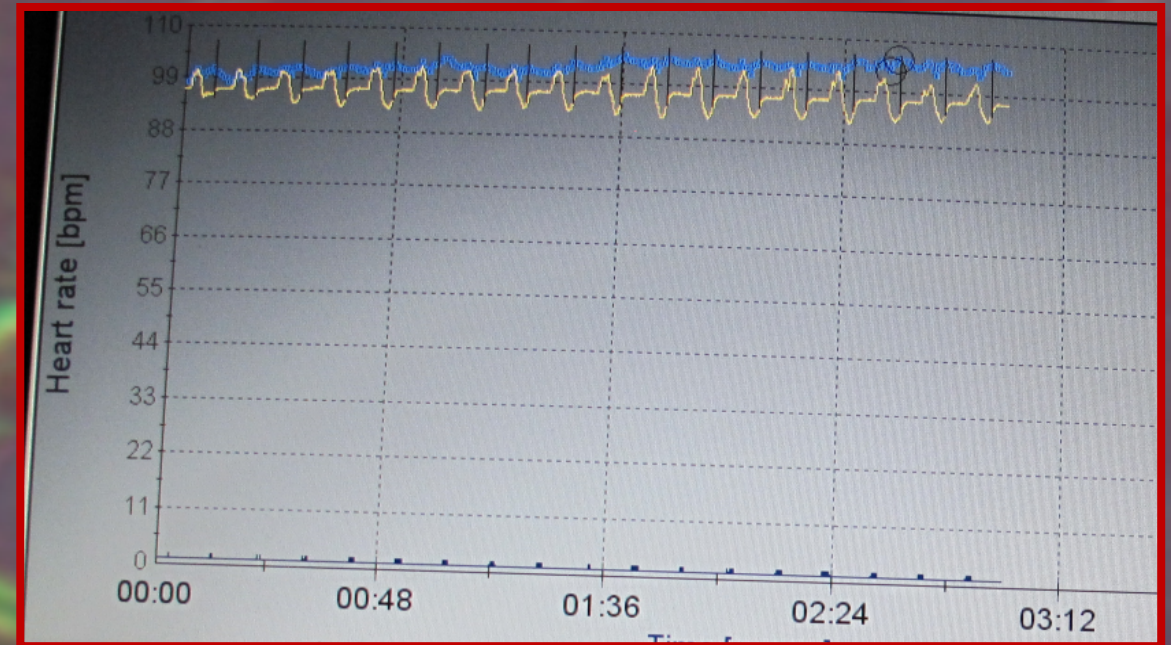
# Záznam testu hlubokého dýchání ( $f = 6/\text{min}$ , $t = 3 \text{ min}$ )

**NORMA**



- Nádech  $\uparrow$  TF, výdech  $\downarrow$  TF
- E:I poměr  
– poměr  $R-R_{\text{max}}$  během expíria k  $R-R_{\text{min}}$  během inspíria

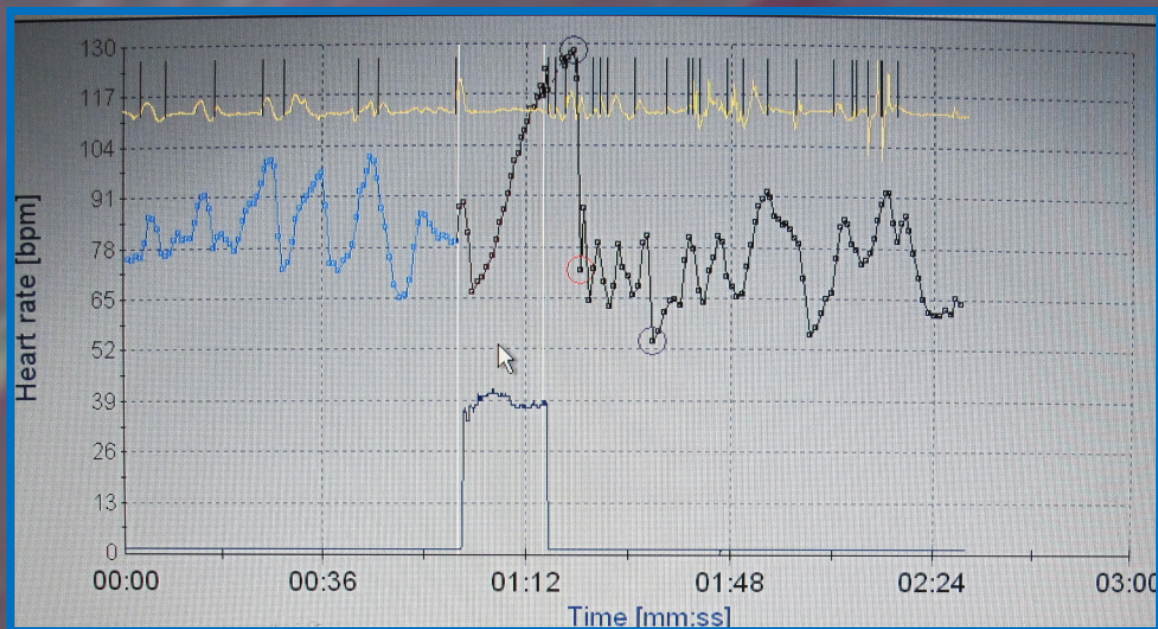
**CAN**



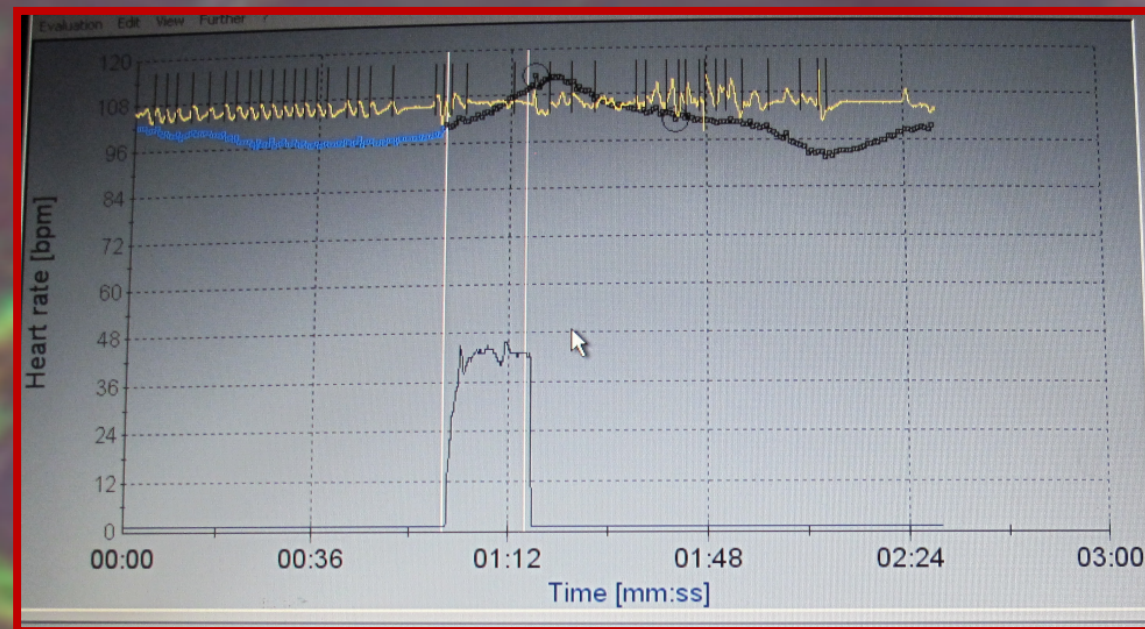
- $\downarrow$  Variabilita srdeční frekvence
- $\downarrow$  E:I poměr

# Valsalvův manévr - záznam testu (výdech proti odporu 40 mmHg)

**NORMA**



**CAN**

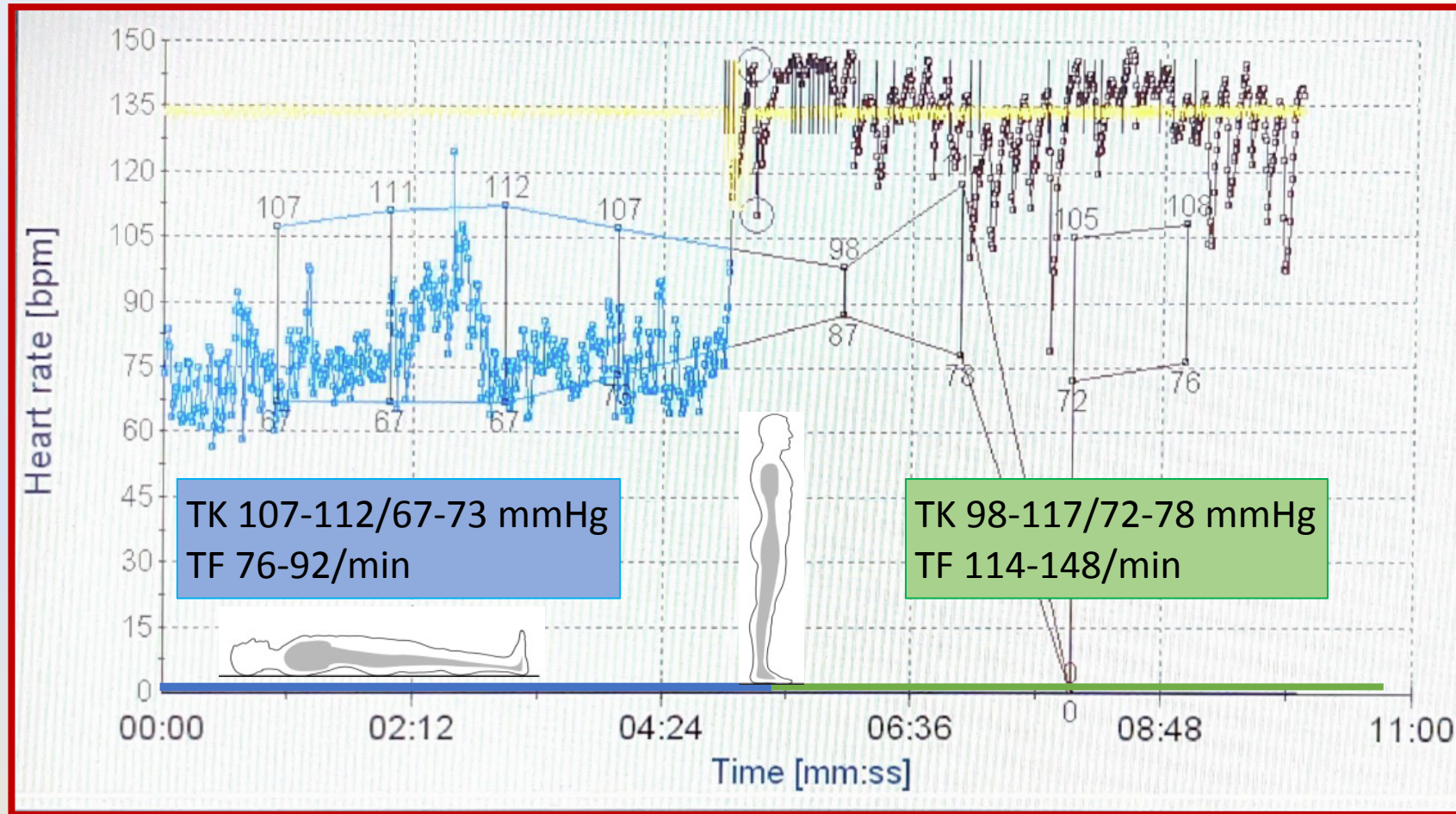


- **Valsalvův poměr**  
– poměr nejdelšího R-R intervalu těsně po ukončení manévru k nejkratšímu R-R intervalu v průběhu manévru

- ↓ Variabilita srdeční frekvence
- ↓ Valsalvův poměr



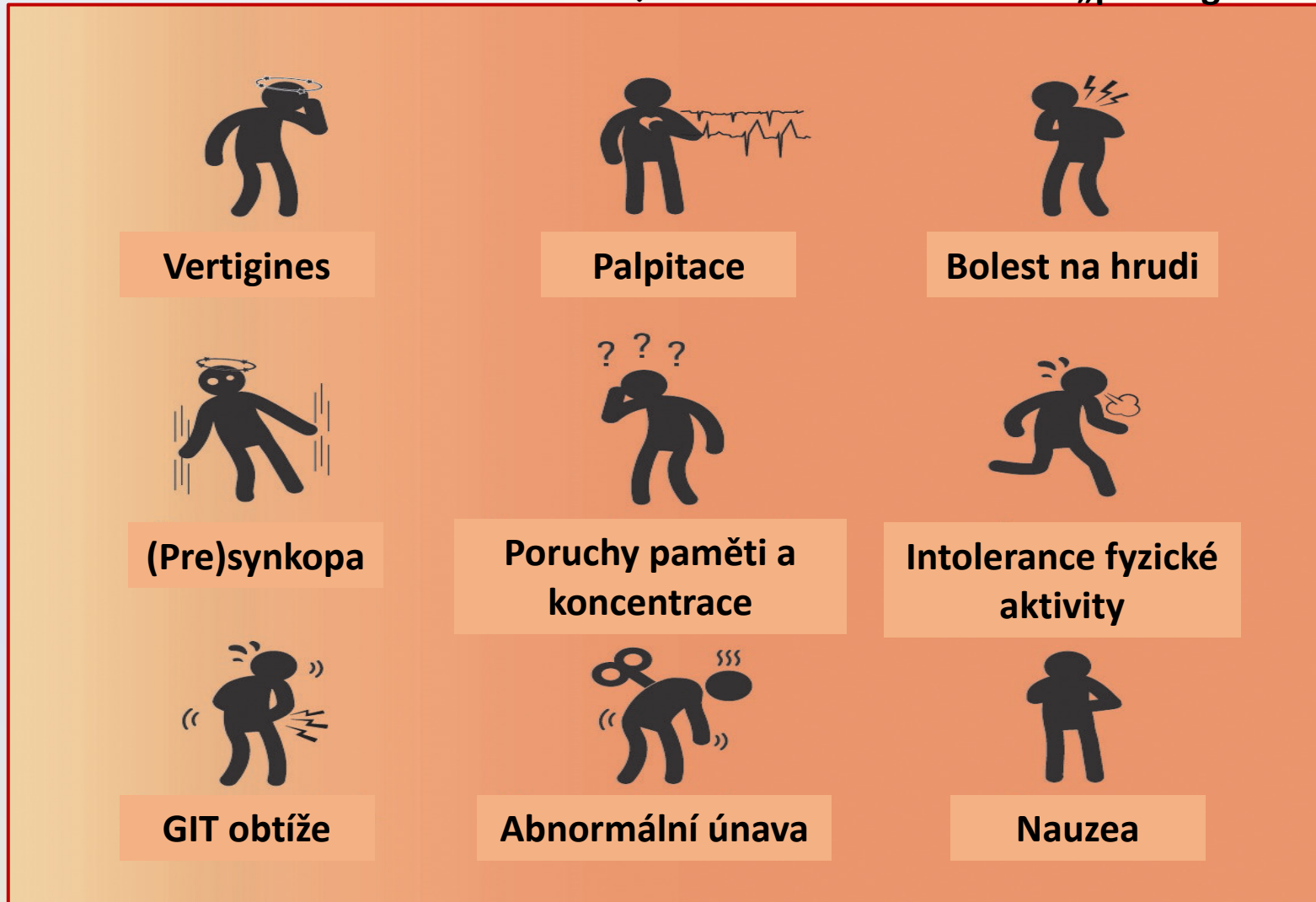
# POTS – Syndrom Posturální Ortostatické Tachykardie



Zvýšení TF po postavení o  $> 30$  tepů/min nebo TF  $> 120$  tepů/min během iniciálních 10 minut stoje za absence ortostatické hypotenze

# Symptomy POTS

**NEUROGENNÍ** – autonomní neuropatie – SYM denervace DK  
– ↓ vazokonstikce – venózní „pooling“



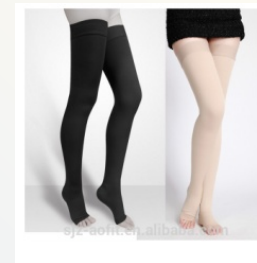
# Obecná opatření

- **Edukace pacienta** – rozpoznat symptomy POTS, OH
  - pomalá vertikalizace
  - fyzická aktivita (start leh, sed)
- **Eliminovat pobyt v teplém a vlhkém prostředí** (vazodilatace kůže)
- **CAVE FA!** (amfetaminy, SSRI, SNRI, TCA, CCB, diuretika, opioidy aj.)

- **Kompresní punčochy, břišní pás**



Podpora žilního návratu



- **Spát s elevovanou hlavou – 15 až 30 cm**



Prevence supinní HT  
Aktivace RAAS  
Zlepšení ranní tolerance  
ortostázy



# Dietní opatření

- Jíst malé porce vícekrát denně



Splanchnická vazodilatace

- Vyvarovat se alkoholu



Systemová vazodilatace

- Dostatečný příjem sodíku (10 g/d) a draslíku

- Dostatečný příjem tekutin 2-2,5 litru denně



Volumová expanze

- Vyvarovat se kofeinu u POTs



↑ Diuréza...hypovolémie

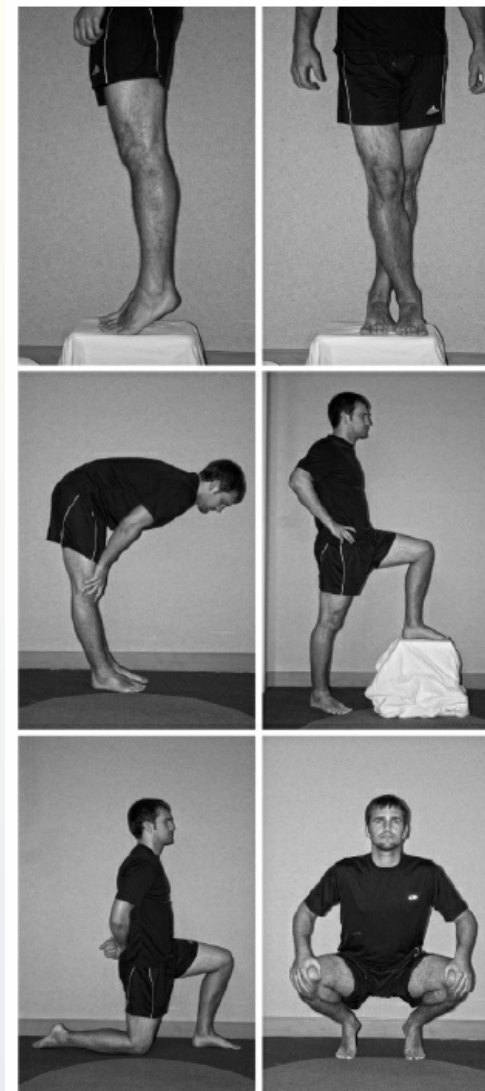
# Posturální kontramanévry

- Stoj na špičkách
- Překřížení nohou
- Předklon s rovnými zády
- Výstupy na stoličku
- Klek
- Dřep



**ZLEPŠENÍ TOLERANCE ORTOSTÁZY**

**ZVÝŠENÍ MOZKOVÉ PERFÚZE**



# Farmakoterapie ortostatické hypotenze (AAN, 2023)

Medikace a mechanismus účinku	Dávkování	Nežádoucí účinky
<b>MIDODRIN</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• alfa1-agonista</li></ul>	2,5–10 mg 3x denně, poslední dávka 4 hod před spaním (supinní HT)	Supinní HT, piloerekce, močová retence
<b>FLUDROKORTISON</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• mineralokortikoid</li></ul>	0,1–0,2 mg denně	Hypokalémie, supinní HT, edémy, renální selhání
<b>PYRIDOSTIGMIN</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• inhibitor AchE</li></ul>	30–60 mg 3x denně	Křeče, diarea, hyperhidróza
<b>DROXIDOPA</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• prekurzor NORA</li></ul>	100–600 mg 3x denně  Není registrace EMA!	Cefalea, HT, nauzea, exhausce

# Symptomatická farmakoterapie POTS

- **Betablokátory** – **metoprolol**, např. Betaloc ZOK start 12,5 mg 1x d, **propranolol** 20 mg 1x d, CAVE u pacientů s tendencí k hypotenzi
- **Midodrin** – alfa1-agonista – vazokonstrikce, ↑ venózního návratu, hypovolemický typ POTS, NÚ močová retence, urgencye, supinní HT
- **Fludrokortison** – volumoexpanze, start 0,1 mg denně, NÚ hypoK, HT, cefalea, edémy
- **Ivabradin** – ↓TF, inhibice kardiálního pacemakerového If proudu Na<sup>+</sup> SA uzlu, NÚ fosfény, 2,5 mg 2x denně, zanedbatelný vliv na TK
- **Clonidin** – centrálně působící alfa2-agonista, hyperadrenergní POTS
- **Pyridostigmin** – inhibitor AChE v autonomních ggl., NÚ diarea, křeče

# Take home message

- **Absence kauzální terapie DN, ireverzibilní neurodegenerace, stěžejní prevence rozvoje a zpomalení progresu DN**
- **Role neurologa – léčba neuropatické bolesti, diagnostika atypických forem DN, diferenciální diagnostika**
- **Testovat funkci tenkých nervových vláken** – orientačně termoalgické čítí zejména distálně na DK, DN u prediabetu
- **CARTS u pacientů se známými sekundárními komplikacemi a recidivujícími epizodami nerozpoznaných hypoglykemií, u všech diabetiků měřit TF, TK vleže, po postavení – POT, OH, klidová tachykardie?**
- **Imunomodulační terapie (KS, IVIg) u diabetické proximální amyotrofie není indikována**

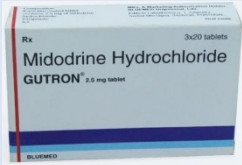






# Ortostatická hypotenze

- **OH:** **MIDODRIN** (periferní alfa1 agonista) - 1. volba



- start 2,5 mg tbl ráno a v poledne, do max dávky 30 mg/den, 3-5x denně,
- poslední denní dávka 4 hod před ulehnutím - prevence supinční HT

**FLUDROCORTISON** - přídatná terapie, 0,1 mg tbl, 1-2x/den, účinek za 1-2 T

**Droxidopa, pyridostigmin, erythropoetin, desmopressin, octreotid, kofein**

- **POTS, klidová tachykardie** - nízké dávky **BB** - metoprolol, propranolol...

- **Supinní hypertenze** - dominantně obecná a režimová opatření

- rychle působící **vazodilatancia** - nifedipin, captopril

- **Dia CAN** - kyselina thioktová 800mg p.o./4měsíce - zpomalení  
progrese, zvýšení HRV (Ziegler et al. 1997)

- **metformin** - modulace sympatovagální dysbalance (Manzella et. al 2004)

# Dietní opatření OH

- **Jíst malé porce vícekrát denně s nízkým obsahem cukrů**
  - Splanchnická vazodilatace
- **Vyvarovat se alkoholu**
  - Systémová vazodilatace
- **Dostatečný příjem sodíku (10 g/d) a draslíku**
- **Dostatečný příjem tekutin 2-2,5 litru denně**
  - Volumová expanze
- **Rychle vypít 500 ml studené vody, ochlazení obličeje**
  - Excitace sympatiku
- Svačina se **sacharidy během noci**
  - Prevence supinní HT