

DIABETICKÁ NEUROPATIA V DETSTVE A ADOLESCENCI

Gabriel Hajaš

Diabetická neuropatia (DN) je skupinou klinických a subklinických syndrómov, ktorú charakterizujú difúzne alebo fokálne poškodenia periférnych somatických alebo autonómnych nervových vlákien následkom diabetickej metabolickej poruchy. V detskej populácii, u ktorej prevažuje 1. typ diabetu, sa diabetická neuropatia vyskytuje v závislosti od dĺžky trvania diabetu a úrovne metabolickej kompenzácie. Z hľadiska veku je vo vývoji neuropatie dôležité najmä obdobie puberty, keď často dochádza k urýchleniu patogenetických procesov na úrovni periférneho nervu. Najčastejším typom diabetickej neuropatie je subklinická forma, ktorá je veľmi dôležitá z preventívneho hľadiska. Klinické (symptomatické) formy neuropatií sa u diabetických detí a adolescentov vyskytujú zriedkavo, najčastejšia z nich je distálna symetrická senzomotorická polyneuropatia. Patogenéza diabetickej neuropatie je komplikovaná a nie celkom objasnená, takisto nie sú známe možné špecifiká patogenézy v detskom veku. Základom je dlhodobá hyperglykémia, ktorá následne spúšťa kaskádu patogenetických dejov. Z hľadiska populácie detských diabetikov je mimoriadne dôležitá potreba včasnej diagnostiky neuropatie, pričom dominantnú úlohu zohrávajú elektrofyziologické metódy. Ide o snahu zistiť diabetickú neuropatiu v jej najčastejšom štádiu s možnosťou okamžite zlepšiť úroveň metabolickej kompenzácie u pacienta, začať edukáciu pacienta dieťaťa i jeho rodičov a začať liečbu neuropatie. Podľa súčasného pohľadu na problematiku včasnej diagnostiky by mali byť deti a mladí ľudia s diabetom dispenzarizovaní nielen diabetológmi (endokrinológmi), ale aj neurológmi, mal by sa robiť aktívny skrining neuropatických prejavov.

Kľúčové slová: periférna neuropatia, epidemiológia, klinické a subklinické formy, patogenéza, špecifiká u detí a adolescentov, elektrofyziológia, včasná diagnostika, skrining, terapia

DIABETIC NEUROPATHY IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Diabetic neuropathy is the group of clinic and subclinic syndromes characterized by diffused or focal lesions of peripheral somatic or autonomic nerve fibers as a result of diabetic metabolic disorder. In pediatric population there is a predominance of type 1 diabetes mellitus and diabetic neuropathy occurs in dependence of diabetes lasting and level of metabolic compensation. From the point of age there is very important the pubescent period in the development of neuropathy. In this period pathogenetic processes in the peripheral nerves very often accelerate. The most common type of diabetic neuropathy is the subclinical form, which is very important from the point of prevention. Clinical (symptomatic) forms of neuropathies are very rare in diabetic children and adolescents, from which the most frequent is the distal symmetric sensorimotor polyneuropathy. Pathogenesis of diabetic neuropathy is complicated and not fully elucidated. Until now, there are unknown some specificity of the pathogenesis in childhood. The base is the long-term hyperglycemia which consequently activates cascade of pathogenetic actions. In light of population of diabetic children, the necessity of early diagnostics of neuropathy becomes even more important. There is an effort for detection of neuropathy in its earliest stage, with the possibility of immediate improvement of level of metabolic compensation in patients, with immediate start of right education of pediatric patient and his/her parents and with initiation of adequate treatment of diabetic neuropathy. According to the present knowledge of problems of early diagnostics, it is recommended for diabetic children and adolescents to be dispensarized not only by diabetologists (endocrinologists), but also by neurologists, who should do the active screening of neuropathic symptoms and signs in patients.

Key words: peripheral neuropathy, epidemiology, clinical and subclinical forms, pathogenesis, specificity in children and adolescents, electrophysiology, early diagnosis, screening, therapy

Neurológia 2009; 4 (1): 7-12

Úvod

Diabetes mellitus (DM) predstavuje jedno z najzávažnejších a najčastejších chronických ochorení detského veku, drvivú väčšinu pacientov tvoria deti s diabetom 1. typu (DM1). Diabetes je závažným ochorením nielen svojimi metabolickými dôsledkami, ale najmä rozvojom neskorých orgánových komplikácií, z ktorých najčastejšia je diabetická neuropatia. Diabetická neuropatia (DN) je skupinou klinických a subklinických syndrómov, ktorú charakterizujú difúzne alebo fokálne poškodenia periférnych somatických alebo autonómnych nervových vlákien následkom diabetickej metabolickej poruchy. Aj keď neuropatia nebýva častým problémom počas detstva, treba túto diagnózu

zvažovať u detí a adolescentov s dlhším trvaním diabetu, u ktorých môžeme včasne dokázať jednak periférnu somatickú neuropatiu, ako aj autonómnu neuropatiu^(1,2).

Epidemiológia

Čo sa týka epidemiológie diabetickej neuropatie v detskej vekovej skupine, vládne tu výrazná neistota spôsobená chýbaním veľkých epidemiologických štúdií v tejto vekovej kategórii. V epidemiologických štúdiách zahrňujúcich dospelých aj detských pacientov sa percento periférnej neuropatie pohybuje v rozmedzí 7-57%^(3,4). V Pittsburskej štúdií (1992) sa zistila prevalencia symptomatickej diabetickej symetrickej polyneuropatie u adolescentov (18- až 29-roční)

s 1. typom DM na úrovni 18%. V posledných rokoch sa uskutočnili viaceré štúdie hodnotiace výskyt subklinickej formy diabetickej neuropatie u detí a adolescentov. Výsledky týchto štúdií výrazne kolíšu, s udávanou prevalenciou subklinickej formy somatickej neuropatie od 10 do 72%^(5,6). Čo sa týka subklinickej formy autonómnej neuropatie, jednotlivé štúdie udávajú percento autonómnych dysfunkcií (najmä na základe kardiovaskulárnych testov) v rozmedzí 0-40%.

Rizikové faktory diabetickej neuropatie

Z hľadiska identifikácie rizikových faktorov vzniku diabetickej neuropatie priniesla najkomplexnejšie výsledky multicentrická európska štúdia „The EURODIAB IDDM Complications Study“, ktorá vyhodnotila celkovo 3250 diabetikov 1. typu z 31 centier v 16 krajinách Európy s priemerným vekom pacientov $32,7 \pm 10,2$ roka a priemerným trvaním diabetu $14,7 \pm 9,3$ roka⁽³⁾. Potvrdil sa signifikantný vzťah medzi prítomnosťou periférnej neuropatie a vekom, trvaním diabetu, kvalitou metabolickej kontroly, telesnou výškou, súčasnou prítomnosťou retinopatie, fajčením, HDL-cholesterolom a existenciou kardiovaskulárneho ochorenia, čím sa potvrdili už predtým známe asociácie. Identifikovali sa však „nové“ rizikové faktory, ako zvýšenie diastolického krvného tlaku, prekonané epizódy ketoacidózy, zvýšená hladina „fasting“ triglyceridov a prítomnosť mikroalbuminúrie⁽³⁾.

Doteraz chýba rozsiahlejšia štúdia možných rizikových faktorov vzniku diabetickej neuropatie v detskej populácii. Polyneuropatia, zvyčajne považovaná za neskorú komplikáciu diabetu, sa môže u detí vyskytovať už skoro v priebehu choroby. Na druhej strane zlá kontrola diabetu je spojená so strmým nárastom incidencie polyneuropatie v závislosti od dĺžky trvania diabetu⁽⁷⁾ (tabuľka 1). Z jednotlivých vekových období detského a adolescentného veku má rozhodujúci vplyv na ďalší vývoj diabetickej neuropatie obdobie puberty⁽⁵⁾.

Tabuľka 1. Rizikové faktory vzniku diabetickej neuropatie v detstve a adolescencii

Preukázané
Úroveň metabolickej kompenzácie (HbA1C)
Dĺžka trvania diabetu
Pravdepodobné
Vek
Telesná výška
Súčasná prítomnosť diabetickej retinopatie
Fajčenie
Hladina HDL-cholesterolu
Možné
Prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia
Zvýšenie diastolického krvného tlaku
Prekonané ataky ťažkej ketoacidózy
Zvýšenie hladiny „fasting“ triglyceridov
Mikroalbuminúria

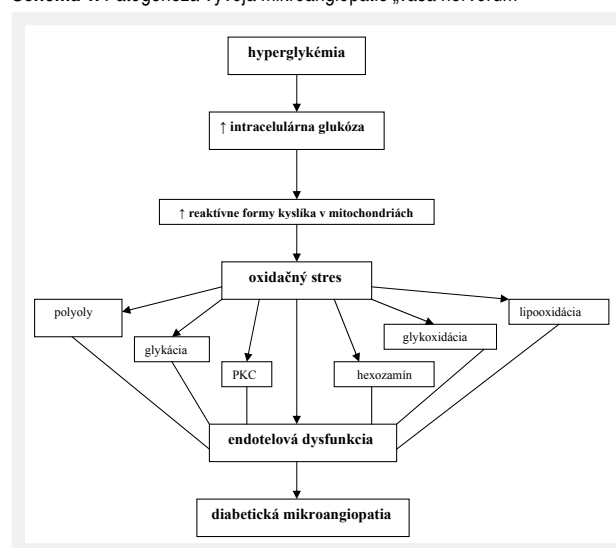
Patogenéza

Doteraz neexistujú presvedčivé dôkazy o odlišnosti etiopatogenézy diabetickej neuropatie v detskom, adolescentnom a dospelom veku. Rozhodujúcu úlohu v patogenéze hrá samotná hyperglykémia, čo potvrdili viaceré veľké experimentálne štúdie⁽⁴⁾. Hyperglykémia má za následok zvýšenie intracelulárnej hladiny glukózy, ktorá privádza ďalšie patologické javy, ako sú oxidačný stres, osmotický stres, glykácia proteínov, aktivácia proteínkinázy C, znížená dostupnosť oxidu dusnatého, pokles tvorby myoinozitolu a zmena aktivity Na-K-ATPázy⁽⁸⁾ (schéma 1).

Okrem hyperglykémie sa v patogenéze diabetickej neuropatie podieľajú ďalšie dva dôležité faktory, a to hypoxia a znížený prietok krvi nervom. Účast' mikroangiopatie postihujúcej vasa nervorum sa v súčasnosti považuje za základnú príčinu vývoja patologických zmien periférneho nervového tkaniva. Endotelová a neuronálna dysfunkcia sú na seba úzko viazané už vo včasnej fáze rozvoja DN. Patofyziologické mechanizmy periférneho nervového a mikrovaskulárneho systému sú navzájom neoddeliteľne prepletené na základe ich fyziologickej spoluzávislosti.

Pri diabete a všeobecne pri hyperglykémii dochádza k zvýšenej tvorbe voľných kyslíkových radikálov. Oxidačný stres porušuje funkciu nervu jednak priamym toxickým pôsobením alebo znížením prietoku krvi nervovým tkanivom a zníženou tvorbou oxidu dusnatého (NO) (schéma 2). Väzba glukózy na proteín, ku ktorej dochádza bez katalýzy enzýmom, sa tiež považuje za dôležitý moment v rozvoji diabetickej mikroangiopatie. Touto cestou vznikajú produkty pokročilej glykácie (AGE), ktoré modulujú aktivity makrofágov a endotelových buniek. Akútne vyvolaný experimentálny diabetes mellitus vedie k zvýšeniu koncentrácie sorbitolu v periférnych nervoch na základe zvýšenej aktivity enzýmu aldózo-reduktázy. Premena glukózy na sorbitol je pritom závislá od jej koncentrácie. Súčasne sa znižuje množstvo inozitolu, čo má za následok obmedzenú syntézu inozitol obsahujúcich membránových fosfoinozítidov, zodpovedných

Schéma 1. Patogenéza vývoja mikroangiopatie „vasa nervorum“



*PKC – proteínkináza C.

za reguláciu Na-K-ATPázy. Znížená aktivita Na-K-ATPázy vedie až k štvornásobnému zvýšeniu intraaxonálneho nátría, k inaktivácii sodíkových kanálov a selektívnemu bloku vedenia v najväčších vláknoch⁽⁹⁾. Nemožno opomenúť ani úlohu proteínkinázy C, esenciálnych mastných kyselín a rastových faktorov v patogenéze diabetickej neuropatie.

Patofyziológia

Z patofyziologického hľadiska sa na rozvoji diabetickej neuropatie podieľa jednak axonálna lézia, ako aj poruchy myelinovej pošvy. Pri najčastejšej forme DN, distálnej symetrickej senzitivno-motorickej neuropatii, je primárnou poruchou axonálna lézia a až neskôr sa pridáva porucha myelinovej pošvy. Axonálna lézia sa pri DN vyznačuje poruchou obrátky axonálneho transportu a defektným retrográdnym transportom, s následným deficitom štrukturálnych proteínov v konečnom úseku najdlhších axónov a nálezom inklúzií v terminálnych úsekoch vlákien⁽¹⁰⁾. Pri progresii axonálnej lézie dochádza k „vychudnutiu“ alebo až k strate axónov (**obrázok 1**). Pri lézii myelinovej pošvy vzniknú zmeny najprv v paranodálnom úseku (oblasť myelinizovaného úseku vlákna susediaca s Ranvierovým zárezom, ktorý nie je pokrytý pošvou), ktoré sa vyznačujú uvoľnením pevných axo-gliálnych spojení (ukotvenie jednotlivých vrstiev myelinovej pošvy) s následným rozšírením výskytu nátriových kanálov aj na tento nedostatočne izolovaný paranodálny úsek⁽¹¹⁾. Týmto mechanizmom dochádza k vzniku veľkých strát prúdu, k zníženiu gradientu polarizácie membrány a k poruche vedenia vzruchov vláknami s porušenou myelinovou pošvou.

Klinický obraz

Diabetická polyneuropatia sa typicky začína ako generalizovaná asymptomatická dysfunkcia periférnych nervových vlákien. Ako prvé sa objavujú abnormality nervového

vedenia (poruchy vodivosti) alebo abnormality srdcového rytmu pri hlbokom dýchaní a pri Valsalvovom manévri. Prvými klinickými príznakmi, ktoré sa vyvinú o niečo neskôr alebo súčasne s poruchami vodivosti, sú pokles alebo strata reflexov Achillovej šľachy a pokles alebo strata vibračnej citlivosti v oblasti palca nohy.

Symptómy (subjektívne príznaky) sa vyvinú až po vzniku funkčných vodivostných porúch a po vzniku miernych klinických (objektívnych) príznakov. Symptómy rozdeľujeme na dva druhy:

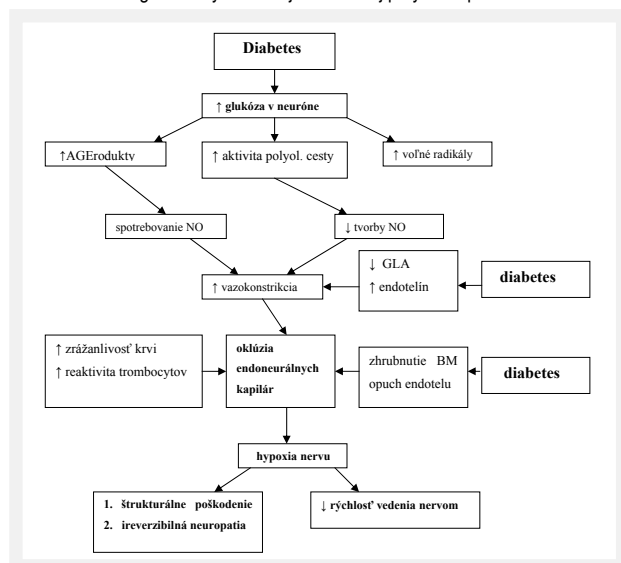
- Negatívne symptómy** sú výsledkom neurálnej hypofunkcie vrátane straty taktilnej citlivosti. Vyvíjajú sa senzoricke ataxia, strata citlivosti pre teplo a bolesť, autonómne poruchy (gastroparéza, strata sudomotorickej funkcie), svalová slabosť a atrofie.
- Pozitívne symptómy** sú výsledkom neurálnej hyperfunkcie. Ide o bodavé alebo pichavé pocity („pichanie“ špendlíkom, pocity tesného omotania nôh, pocity tesných ponožiek) rôzne typy bolesti (lancinujúca, páľivá, tupá, hlboká), precitlivosť na stlačenie lýtkových svalov. Medzi pozitívne motorické symptómy patria krampy, ktoré sa typicky objavujú v oblasti lýtok.

Prehľad diabetickej neuropatie v detstve a adolescencii

Napriek mnohým pokusom dodnes neexistuje jednotná a všeobecne uznávaná klasifikácia diabetickej neuropatie. Jednotlivé klasifikácie sa líšia podľa jednotlivých autorov, ale aj z hľadiska svojho zamerania (podľa patofyziológie, distribúcie nervového poškodenia, typu postihnutých nervových vlákien). Symptomatická diabetická neuropatia je zriedkavým ochorením u mladých ľudí s diabetom I. typu⁽¹²⁾ (**tabuľka 2**).

Subklinická neuropatia, pri ktorej pacient nemá subjektívne ťažkosti, je najčastejším typom diabetickej neuropatie u detí a adolescentov s diabetom I. typu. Pri náhodnom vyšetrení sa u pacienta zistí šľachovo-okosticová hyporeflexia alebo areflexia (najčastejšie reflexu Achillovej šľachy),

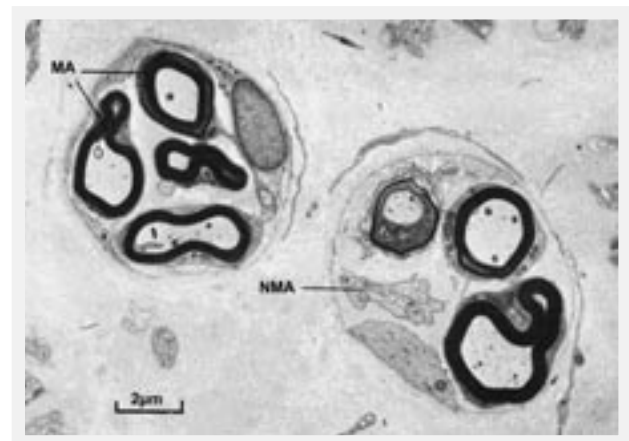
Schéma 2. Patogenéza symetrickej diabetickej polyneuropatie



Legenda:

AGE – neskoré produkty glykácie, BM – bazálna membrána, NO – oxid dusnatý, GLA – kyselina gama-linolénová.

obrázok 1. Transverzálny rez n. suralis u pacienta s DPN. Zachytené sú dve regenerujúce sa vlákna, s viditeľným pučaním skupiny myelinizovaných axónov a nemyelinizovaných axónov (NMA).



Legenda:

MA – myelinizované axóny, NMA – nemyelinizované axóny, DPN – diabetická polyneuropatia.

prípadne diskretná porucha citlivosti (napr. iba vibračnej alebo polohocitu) alebo len abnormálny elektromyografický nález. Tieto subklinické formy sú neobyčajne dôležité z preventívneho hľadiska.

Distálna symetrická senzomotorická polyneuropatia (DPN) je zo symptomatických foriem v detskom a adolescentom veku najčastejšia. Typicky sa začína abnormalitami vedenia alebo abnormalitami srdcového rytmu pri hlbokom dýchaní. O niečo neskôr dochádza k znižovaniu až vymiznutiu reflexu Achillovej šľachy a zníženiu vibračnej citlivosti v oblasti palca. Viscerálne autonómne príznaky sú v mladom veku vídané len výnimočne.

Lumbosakrálna plexopatia. Táto forma diabetickej neuropatie má viacero, dnes už len historických názvov, ako sú proximálna diabetická amyotrofia, Brunsov-Garlandov syndróm a ďalšie. Vyskytuje sa prevažne u ľudí starších ako 50 rokov a s 2. typom DM. U mladých diabetikov ju prakticky nevidíme.

Neuropatia n. oculomotorius. Porucha sa prezentuje náhlym vznikom diplopie, ptózy a divergentného strabizmu, zväčša u ľudí nad 50 rokov. Vo väčšej časti pacientov tomuto vývoju predchádza 3 až 7 dní trvajúca intenzívna ipsilaterálna bolesť periorbitálne alebo retroorbitálne, ktorej príčina nie je presne objasnená.

Diabetická autonómna neuropatia (DAN). Je subtypom periférnych polyneuropatií, môže byť súčasťou DPN alebo sa vyskytuje izolovane. Autonómne vazomotorické, visceromotorické a senzorické vlákna inervujú každý orgán a DAN môže byť buď klinicky zrejma alebo subklinická. U detí a adolescentov sa takmer výlučne stretávame so subklinickou formou DAN.

Kardiovaskulárna autonómna neuropatia (CAN) je najzávažnejšia zo spomínaných autonómnych abnormalít, ale u diabetikov by sa malo myslieť aj na neuropatie postihujúce iné orgánové systémy. Pokročilé štádiá CAN sú klinicky dôležité najmä pre zvýšené riziko náhlych úmrtí a asymptomatických infarktov myokardu, našťastie v detskej populácii sa s nimi prakticky nestretávame.

Syndróm neuvedomovania si hypoglykémie predstavuje pre lekára výrazný liečebný problém, najmä u pacientov – detí a adolescentov.

Tabuľka 2. Typy diabetickej neuropatie u detí a adolescentov

Subklinické formy (časté)
Elektrofyziológické abnormality (spomalenie rýchlostí vedenia senzitívnych a motorických vlákien, patologické kardiovaskulárne reflexy)
Hyporeflexia až areflexia RŠA
Poruchy citlivosti akrálne na dolných končatinách (vibračná citlivosť)
Klinické formy (zriedkavé)
Distálna symetrická senzomotorická polyneuropatia
Hypoglykemická neuropatia
Hyperglykemická neuropatia
Lumbosakrálna radikuloplexus neuropatia (proximálna diabetická amyotrofia)
Torakolumbálna radikuloneuropatia (trunkálna radikulopatia)
Neuropatia n. medianus v oblasti zápästia (syndróm karpálneho tunela)
Neuropatia n. ulnaris v oblasti lakťa (syndróm kubitálneho kanála)
Brachiálna plexus neuropatia
Neuropatia n. oculomotorius
Syndróm neuvedomovania si hypoglykémie

Hyperglykemická neuropatia. Ide o reverzibilný syndróm prevažne pozitívnych senzitívnych symptómov, ktorý sa vyskytuje u pacientov s novozisteným diabetom a u pacientov s nestabilnou diabeticou kompenzáciou. Práve tento typ neuropatie sa pomerne často vyskytuje u detských pacientov s diabetom. Pacienti sa často sťažujú na nepríjemné pocity v akrálnych častiach dolných končatin, ktoré sa rýchle upravia po dosiahnutí tzv. euglykemického stavu.

Diabetická hypoglykemická neuropatia. Je pravdepodobné, že opakovaná ťažká hypoglykémia vedie k nervovému poškodeniu nerozoznatelnému od DPN. Môže ísť o prípady tumorov Langerhansových ostrovčekov, ale aj ako dôsledok neadekvátnych dávok inzulínu či zlej compliance zo strany dieťaťa diabetika.

Včasná diagnostika diabetickej neuropatie u detí a adolescentov

V súčasnosti zásluhou moderných vyšetrovacích metód dokážeme periférnu neuropatiu detekovať už v skorých štádiách diabetu. Na diagnostiku neuropatie by mala nadväzovať snaha o maximálne zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu, primeraná edukácia pacienta dieťaťa i jeho rodičov a začatie liečby neuropatie.

Základom diagnostiky diabetickej neuropatie v detskej populácii, podobne ako u dospelých, je **anamnestický rozbor s analýzou subjektívnych ťažkostí, objektívny neurologický nález a elektrofyziologické vyšetrenie.**

Keďže diagnostika diabetickej neuropatie v detskom veku je predovšetkým skriningovým vyšetrením, v diagnostike sa zameriavame najmä na vyšetrenie dolných končatin, kde sa abnormality objavujú najskôr. Základom je vyšetrenie šlachovo-okosticových reflexov, vyšetrenie citlivosti, motoriky a svalového systému. Detského pacienta sa v ordinácii pýtame na subjektívne ťažkosti (parestézie, dysestézie, pocity chladu na chodidlách, bolesti a kŕče na dolných končatinách), objektívnu anamnézu sa snažíme doplniť od rodičov. Zisťujeme existenciu ďalších asociovaných ochorení (autoimunitná tyreoiditída, celiakia). Pri vyšetrení je dôležité overiť laboratórne ukazovatele úrovne metabolickej kompenzácie diabetu (glykémia, HbA1C), ako aj porovnať výsledky ďalších paraklinických vyšetrení (očné pozadie, nefrologické vyšetrenie, prítomnosť mikroalbuminúrie, lipidogram).

Pri podrobnom klinickom vyšetrení si všimame možné diskretné poruchy jednotlivých modalít citlivosti. Na meranie povrchovej tlakovej citlivosti používame Semmesovo-Weinsteinovo monofilamentum, vibračnú citlivosť testujeme kalibrovanou 128 Hz ladičkou, presnejším spôsobom je použitie biothesiometra (**obrázok 2**).

Dominantnú úlohu pri detekcii včasných štádií neuropatie má **elektromyografia (EMG)**. Medzi jednotlivými EMG technikami majú najvyššiu senzitivitu a reproducibilitu vodivostné štúdie motorických a senzitívnych vlákien⁽¹⁴⁾. Pri čisto axonálnych formách neuropatie je najcitlivejším ukazovateľom amplitúda SNAP (sensory nerve action potential), prípadne amplitúda CMAP alebo nález denervovaných potenciálov pri vyšetrení ihlou EMG^(15,16). Včasným

príznakom diabetickej neuropatie môže byť aj napritomnosť odpovede SNAP pri ortodrómej stimulácii n. plan-taris medialis. Veľmi citlivé je aj vyšetrenie H-reflexu, jeho nevýhodou je však menšia spoľahlivosť pri jeho vybavovaní aj u zdravých osôb (asi 1/3). Na využiteľnosť F vlny a jej parametrov existujú protichodné názory, ako najcitlivejšie sa odporúča použitie minimálnej latencie F vlny.

V populácii diabetickej *detí a adolescentov* sa pre detekciu včasného štádia diabetickej neuropatie najčastejšie odporúča algoritmus vyšetrenia vodivosti jedného motorického a jedného senzitivného nervu na dolných končatinách (n. fibularis + n. suralis) v kombinácii s meraním amplitúdy sumačného motorického akčného potenciálu (CMAP) a senzitivného akčného potenciálu (SNAP).

Pri odhaľovaní kardiovaskulárnej autonómnej neuropatie (CAN) stále využívame *kardiovaskulárne testy* navrhnuté *Ewingom*. Z nich sa v detskej populácii najčastejšie využíva meranie variability srdcovej frekvencie pri hlbokom dýchaní menej často pri použití Valsalvovho manévru, resp. pri ortostáze (**obrázok 3**). Pre hodnotenie autonómnych funkčných testov je nevyhnutná pacientova spolupráca. Preto u detí môže dochádzať pri vyšetrení k určitým problémom, čo sa týka výkonu, spolupráce a koncentrácie pri vyšetrení.

Včasná diagnostika diabetickej neuropatie má významnú hodnotu z *prognostického aj terapeutického* hľadiska. Za týmto účelom sa vo svete vyvíjajú metodiky na odhalenie aj minimálnych neurofyziologických abnormalít. Bertora a kol. z univerzitného pracoviska v Miláne prezentovali v roku 1998 prácu s využitím novej techniky na odhalenie skorých štádií diabetickej neuropatie. Ich technika je založená na kolíznej metodike Hopfa, pri ktorej je možné diferencovať populácie nervových vlákien vnútri nervového zväzku podľa ich vlastných rýchlostí vedenia⁽¹³⁾.

Diagnostické kritériá – „staging neuropatie“

Za účelom nasadenia správnej liečby, ako aj pre potreby monitorovania pacientov by sa okrem základnej diagnostiky mal určiť aj stupeň neuropatie, tzv. **staging neuropatie**. Je nutné zohľadniť jednak subjektívne príznaky (symptoms), ďalej objektívne príznaky (signs), elektrofyziolo-

gické abnormality (conduction studies), abnormality pri kvantitatívnom testovaní senzitivných funkcií (quantitative sensory testing, QST) a autonómnych funkcií (quantitative autonomic testing, QAT). Na základe spomenutých kritérií rozdeľuje P.J. Dyck z Rochesterkej neurologickej školy diabetickej neuropatie do 4 stupňov (0-3), pričom stupeň 1 a 2 sú ešte rozčlenené na podskupiny a/b⁽¹⁷⁾.

N0 – bez polyneuropatie

N1a – asymptomatická polyneuropatia. Prítomné sú vodivostné abnormality pri najmenej dvoch nervoch alebo abnormality srdcového rytmu pri hlbokom dýchaní

N1b – splnené N1a kritériá + abnormality pri neurologickom vyšetrení, napr. Neuropathic Impairment Score (NIS) ≥ 2 body alebo abnormality pri kvantitatívnom testovaní senzitivných funkcií (QST)

N2a – symptomatická mierna polyneuropatia. Prítomné senzitivné, autonómne alebo motorické symptómy spôsobené DPN. NIS je minimálne rovnaké alebo väčšie ako v bode N1a. Pacient má menej ako 50% oslabenie dorziflexie členka (schopný chôdze po päťach)

N2b – symptomatická ťažká polyneuropatia. NIS je minimálne rovnaké alebo väčšie ako v bode N1a. Pacient má minimálne 50% alebo väčšie oslabenie dorziflexie členka (nie je schopný chôdze po päťach)

N3 – ťažká, zneschopňujúca polyneuropatia

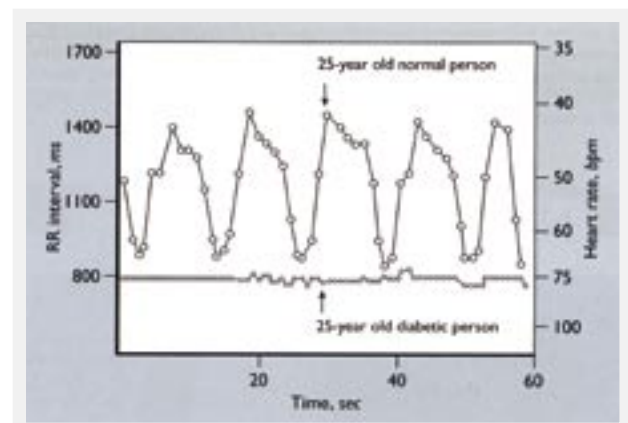
Terapia, prevencia a skrining

Manažment DN v detskom a adolescentnom veku nie je v zásade odlišný od liečebných postupov u dospelých. Rozdiel je skôr v prístupe k diabetickejmu pacientovi, uvedomujú si niektoré špecifiká detského veku a obdobia dospievania. Pri subklinických formách DN postačujú všeobecné odporúčenia, ktoré majú zabezpečiť zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetu (zintenzívnenie inzulínoterapie, diétne opatrenia, životospráva). Pri symptomatických formách DN sa osvedčuje liečba preparátmi kyseliny tioktovej. V ojedinelých prípadoch neuropatických bolestí zvažujeme nasadenie špecifických analgetík (pregabalin, gabapentin, duloxetin).

Obrázok 2. Vyšetrenie vibračného prahu biotesiometrom



Obrázok 3. Variácie R-R intervalu pri hlbokom dýchaní u zdravého človeka a diabetika



Podľa súčasného pohľadu na problematiku včasnej diagnostiky diabetickej neuropatie by mali byť deti a mladí ľudia s diabetom dispenzarizovaní nielen diabetológmi (endokrinológmi), ale aj neurológmi, kde by sa mal robiť aktívny skrining neuropatických prejavov. **Deti a adolescenti** s diabetom trvajúcim 5 a viac rokov by mali byť vyšetrovaní na⁽¹⁸⁾:

- subjektívne pociťovanú necitlivosť na dolných končatinách, prítomnosť parestézií, bolesti, kŕčov, pocitov chladu na chodidlách
- objektívne príznaky zníženej citlivosti (meranie vibračného percepčného prahu kalibrovanou ladičkou, meranie dotykovej citlivosti Semmesovým-Weinsteinovým monofilamentom)
- šľachovo-okosticové reflexy (reflex Achillovej šľachy, patelárny reflex)
- pri podozrení na neuropatiu - elektromyografické vyšetrenie (najmä vodivostné techniky)

Záver

Hlavnými rizikovými faktormi vzniku diabetickej neuropatie u mladých ľudí sú dlhodobá zlá úroveň metabolickej kompenzácie a trvanie diabetu. Medzi potenciálne

rizikové faktory patria vek, telesná výška a súčasná prítomnosť retinopatie a mikroalbuminúrie. K najvýznamnejším poznatkom posledného obdobia patrí skutočnosť, že stabilné hodnoty glykémie blížiacie sa k normálu v počiatočných rokoch diabetu môžu oddialiť vývoj klinicky preukázateľného nervového poškodenia. Jedným z rozhodujúcich období pre ďalší vývoj mikroangiopatických komplikácií diabetu je obdobie puberty. Z prognostického a preventívneho hľadiska je veľmi dôležitá dispenzarizácia mladých diabetikov vrátane neurologického vyšetrenia s cieľom detekcie včasných štádií neuropatie.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Gabriel Hajaš
FN Neurologická klinika
Špitálska 6, 950 01 Nitra
e-mail: hajas@fnnitra.sk

Literatúra

1. Donaghue KC, Bonney M, Simpson JM. Autonomic and peripheral nerve function in adolescents with and without diabetes. *Diabet Med* 1993; 10: 664-671.
2. Donaghue KC, Silink M. Diabetic neuropathy in childhood. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 154-160.
3. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-1384.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
5. Bognetti E, Caron G, Meschel F, et al. Prevalence and correlations of early microvascular complications in young type I diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 587-592.
6. Coutinho Dos Santos LH, Bruck I, Antoniuk SA, et al. Evaluation of sensorimotor polyneuropathy in children and adolescents with type I diabetes: associations with microalbuminuria and retinopathy. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 101-108.
7. Solders G, Thalme B, Aguirre M, et al. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1997; 4: 361-366.
8. Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, et al. Diabetic neuropathy: An intensive review. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 160-173.
9. Greene DA, Brown MJ. Diabetic polyneuropathy. *Semin Neurol* 1987; 7: 18-29.
10. Ehler E. Diabetická neuropatie z pohľadu neurologa. *Vnitř Lék* 2005; 51: 35-40.
11. Ambler Z. Diabetická polyneuropatie. In: Rušavý Z, et al. Diabetická noha. Diagnostika a terapie v praxi. Praha: Galen 1998: 26-39.
12. Sosenko JM, Andrew JM, Boulton MRCP, et al. The vibratory perception threshold in young diabetic patients: associations with glycaemia and puberty. *Diabetes Care* 1985; 8: 605-607.
13. Bertora P, Valla P, Dezuanni E, et al. Prevalence of subclinical neuropathy in diabetic patients: assesment by study of conduction velocity distribution within motor and sensory nerve fibres. *J Neurol*, 1998, 245: 81-86.
14. Claus D, Mustafa C, Vogel W, et al. Assesment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve* 1993; 16: 757-768.
15. Daube JR. Electrophysiological testing in diabetic neuropathy. In: *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders Company 1987: 162-176.
16. Wilbourn AJ. The diabetic neuropathies. In: Brown WF, Bolton ChF. *Clinical electromyography*. Boston: Butterworths 1987: 329-364.
17. Dyck PJ. Detection, characterisation and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1998; 11: 21-32.
18. Trotta D, Verrotti A, Salladini C, et al. Diabetic neuropathy in children and adolescents. *Pediatr Diabet* 2004; 5: 44-57.