

Przemysław Witek

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Algorytmy postępowania w neuropatii cukrzycowej

Algorithms of treatment in the diabetic neuropathy

STRESZCZENIE

Neuropatia cukrzycowa jest poważnym, przewlekłym powikłaniem cukrzycy odpowiadającym za występowanie silnych dolegliwości bólowych znacząco pogarszających jakość życia chorych. Jest również uznany czynnikiem ryzyka rozwoju między innymi zespołu stopy cukrzycowej oraz nagłego zgonu. Patogeneza neuropatii cukrzycowej łączy w sobie zaburzenia metaboliczne, jak również mikronaczyniowe. Rozpoznawanie neuropatii cukrzycowej opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym, badaniu przewodzenia nerwowego oraz na testach autonomicznych. W różnicowaniu należy uwzględnić inne czynniki uszkadzające obwodowy układ nerwowy, jednak w typowych postaciach neuropatii cukrzycowej dalsza diagnostyka z reguły nie jest konieczna. Zapobieganie, jak również leczenie przyczynowe neuropatii cukrzycowej polega na optymalizacji kontroli glikemii, w tym zwłaszcza na unikaniu hipoglikemii, wyrównaniu ciśnienia tętniczego oraz zaburzeń lipidowych. W leczeniu przyczynowym stosuje się również kwas alfa-liponowy, benfotiaminę oraz inhibitory konwertazy angiotensyny. Leczenie objawowe stosuje się, gdy symptomy kliniczne znacznie pogarszają jakość życia chorego. Leczenie bólu neuropatycznego obejmuje podawanie: leków przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, analgetyków opioidopodobnych, a nawet opioidów i preparatów

miejskowych oraz stosowanie fizykoterapii. Leczenie dolegliwości związanych z neuropatią autonomiczną wiąże się z kontrolą tachykardii, hipotonii ortostaticznej, gastroparezy, biegunek z towarzyszącymi zaparciami, pęcherza neurogennego, impotencji, zaburzeń potliwości. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 5: 186–195)

Słowa kluczowe: neuropatia cukrzycowa, rozpoznanie, leczenie

ABSTRACT

Diabetic neuropathy is a serious chronic complication of diabetes. It is responsible for the occurrence of severe neuropathic pain that significantly worsens the patient's quality of life. It is also a proven risk factor for development of diabetic foot syndrome or sudden death. Pathogenesis of diabetic neuropathy combines two factors: metabolic and microvascular. Diagnosis of diabetic neuropathy is based on clinical symptoms and signs, nerve conduction studies and autonomic function tests. Other possible mechanisms of impairment of the peripheral nervous system should be considered, but in typical cases further diagnosis is not necessary. Prevention and pathogenetic treatment consists of optimisation of glucose control with special avoidance of hypoglycemia in conjunction with treatment of hypertension and hyperlipidemia. Treatment aimed at pathogenetic factors consists of alpha lipoic acid, benfotiamine and ACE inhibitors. Symptomatic treatment is useful when clinical symptoms significantly decrease the patient's quality of life. Treatment of neuropathic pain includes antidepressants, anticonvulsants, analgesics, and even opioids and preparations

Adres do korespondencji:

dr n. med. Przemysław Witek

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

e-mail: mmwitek@cyf-kr.edu.pl

Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 5: 186–195

Copyright © 2009 Via Medica

Nadesłano: 22.10.2009 Przyjęto do druku: 04.11.2009

sants, anticonvulsants, opioid-like and opioid analgetics, topical creams and physiotherapy. The goal of autonomic disorder management is to control tachycardia, orthostatic hypotension, gastroparesis, diarrhoea and constipation, urine retention, erectile impotence and sweating disorders. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 5: 186–195)

Key words: diabetic neuropathy, diagnosis, treatment

Neuropatia cukrzycowa

Neuropatia cukrzycowa jest jednym z przewlekłych powikłań cukrzycy o specyficznej patogenie łączącej w sobie czynnik mikroangiopatyczny i metaboliczny. Badania naukowe dotyczące neuropatii są trudne ze względu na odrębności modelu zwierzęcego, a w populacji ludzkiej stosowanie pewnych technik badawczych jest utrudnione lub wręcz niemożliwe. Być może dlatego neuropatia cukrzycowa, choć stanowi ogromny problem diagnostyczny i terapeutyczny, jest chyba najbardziej zaniedbanym przewlekłym powikłaniem cukrzycy.

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) w zaleceniach dotyczących postępowania w cukrzycy zwraca uwagę, że neuropatia cukrzycowa jest przyczyną silnych dolegliwości, znacząco pogarsza jakość życia chorych i stanowi uznany czynnik ryzyka rozwoju między innymi zespołu stopy cukrzycowej oraz nagłego zgonu [1, 2].

Definicja i rozpoznanie

Neuropatia cukrzycowa została zdefiniowana w San Antonio w 1988 roku. Charakteryzuje się ona obecnością podmiotowych i/lub przedmiotowych objawów i/lub elektrofizjologicznych cech uszkodzenia obwodowego układu nerwowego (somatycznego i/lub autonomicznego), występujących w przebiegu cukrzycy, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn wywołujących [3]. Ustalając rozpoznanie neuropatii cukrzycowej, należy wykonać pełne badanie kliniczne: wywiad, badanie przedmiotowe oraz ewentualnie ilościowe badania elektrofizjologiczne. Brak dolegliwości subiektywnych nie wyklucza obecności neuropatii, podobnie jak prawidłowy wynik badania neurologicznego [4]. Dyck [5] rekomenduje, aby podstawą rozpoznania neuropatii cukrzycowej były co najmniej 2 dodatnie wyniki spośród 5 wykonanych badań (wywiad, badanie przedmiotowe, przewodzenie nerwowe, ilościowe badanie czucia, testy autonomiczne).

Klasyfikacja

Neuropatia cukrzycowa nie jest homogennym schorzeniem. Nie wyjaśniono dokładnie, dlaczego u części pacjentów przeważają silne dolegliwości subiektywne, a u innych tylko zaburzenia czucia. Istnieje wiele podziałów neuropatii cukrzycowej, uwzględniających czynniki etiologiczne, lokalizację zaburzeń, dynamikę ich powstawania czy występujące objawy.

Najogólniej można wyróżnić neuropatię zajmującą większość włókien nerwowych. Wiąże się ona z przewlekłą hiperglikemią i ma związek z innymi powikłaniami cukrzycy. Jest to postać występująca najczęściej i dotyczy głównie obwodowych części kończyn. Należy do niej również neuropatia autonomiczna. Rzadszą, odrębną postacią jest ostra neuropatia związana z gwałtownymi zmianami warunków metabolicznych, która charakteryzuje się bardzo nasilonymi objawami subiektywnymi, jednak w przeciwieństwie do poprzednich, związane z nią dolegliwości prawie całkowicie ustępują.

Druga grupa neuropatii cukrzycowych dotyczy uszkodzenia pojedynczego nerwu lub kilku nerwów. Taki obraz wynika najprawdopodobniej z ostrego niedokrwienia (mikroangiopatia *vasa nervorum*) lub kompresji nerwu (zespoły uciskowe).

Przewlekła, zapalna polineuropatia demielinizująca, podobnie jak zespoły uciskowe, nie jest postacią specyficzną dla cukrzycy, jednak u chorych na cukrzycę występuje znacznie częściej. Ze względu na zupełnie odmienny sposób postępowania w tej postaci neuropatii niektórzy autorzy wyodrębniają ją jako oddzielną grupę. Aktualny podział neuropatii cukrzycowej proponowany przez PTD przedstawiono w tabeli 1. Kliniczne stany zaawansowania neuropatii według Dycka [5] przedstawiono w tabeli 2.

Etiopatogeneza

Patogeneza neuropatii cukrzycowej łączy w sobie zaburzenia wynikające zarówno ze zmian metabolicznych oddziałujących na włókno nerwowe, jak i z mikroangiopatii naczyń odżywczych. Badania nad mechanizmami wiodącymi do neuropatii cukrzycowej są trudne ze względu na ograniczone możliwości oceny włókna nerwowego u żywych pacjentów, a patofizjologia neuronów zwierzęcych różni się od ludzkich. Unikalność patogenezy neuropatii cukrzycowej polega na tym, że transport glukozy do wnętrza neuronu nie jest regulowany poprzez aktywację receptora insulinowego, zatem stężenie glukozy w komórce nerwowej nie zależy od insuliny i jest proporcjonalne do stężenia we krwi.

Tabela 1. Podział neuropatii cukrzycowej (wg [1])**Polineuropatie uogólnione, symetryczne**

- ostra czuciowa
- przewlekła czuciowo-ruchowa
- autonomiczna

Neuropatie ogniskowe i wieloogniskowe

- nerwów czaszkowych (głównie III, IV, VI)
- nerwów tułowia (piersiowych i lędźwiowych)
- ogniskowa neuropatia nerwów kończyn, w tym zespoły uciskowe
- proksymalna neuropatia ruchowa (amiotrofia udowa)
- współistniejąca przewlekła, zapalna polineuropatia demielinizująca

Tabela 2. Skala zaawansowania neuropatii (wg [5])

0	Brak neuropatii
1	Neuropatia subkliniczna (bezobjawowa)
1A	Brak objawów podmiotowych i przedmiotowych, nieprawidłowe wyniki testów neurofizjologicznych
1B	Brak objawów podmiotowych, obecne cechy neuropatii w badaniu neurologicznym i testach neurofizjologicznych
2	Neuropatia kliniczna (objawowa)
2A	Podmiotowe, przedmiotowe i diagnostyczne cechy neuropatii
2B	2A + osłabienie zginacza grzbietowego stopy
3	Neuropatia zaburzająca sprawność chorego

Do czynników patogenetycznych uczestniczących w patogenezie neuropatii należy zaliczyć: aktywację szlaku poliolego, heksozaminowego, kinazy białkowej C, tworzenie późnych produktów glikacji, zaburzenia potencjału oksydoredukcyjnego komórki, niewydolność sieci antyoksydacyjnej. Podobne mechanizmy uszkodzające biorą udział w zaburzeniach śródbłonna drobnych naczyń, w wyniku czego rozwija się mikroangiopatia. Zaburzenia przepływu w zakresie *vasa nervorum* prowadzi do niedotlenienia włókna nerwowego, co pogłębia uszkodzające działanie zaburzeń metabolicznych [6].

Ostatnio zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia odrębnych zaburzeń na poszczególnych piętrach struktury obwodowego układu nerwowego. Przypuszcza się, że za uszkodzenie i apoptozę komórek zwojów czuciowych, aksonu oraz zakończeń czuciowych w skórze być może odpowiadają różne czynniki. Możliwe, że w prawidłowym funkcjonowaniu oraz protekcji włókna nerwowego odgrywa rolę sygnał aktywacji receptora insulinowego i insulinowego czynnika wzrostu 1. W warunkach insulinooporności sygnał ten może być zaburzony, co może prowadzić do uszkodzenia włókna

przez takie czynniki, jak hiperglikemia czy dyslipidemia [7].

Oprócz dwóch głównych teorii — metabolicznej i naczyniowej — istnieją inne hipotezy patogenezy neuropatii cukrzycowej. Czynnikiem wzrostu neuronów (NGF, *neuronal growth factor*) jest niezbędny do wzrostu, prawidłowego funkcjonowania oraz przeżycia drobnych włókien nerwowych układu czuciowego i współczulnego. Teoria neurotroficzna sugeruje, że niedobór NGF prawdopodobnie jest odpowiedzialny za nasilenie lipooksydacji, zmniejszenie aktywności peroksydazy glutationowej oraz katalazy, co sprzyja nasileniu stresu oksydacyjnego. Mówi się także o zaburzeniach regeneracji włókien nerwowych. Teoria immunologiczna wiąże uszkodzenie obwodowego układu nerwowego z produkcją przeciwciał przeciw neoantygenom składającym się z białek powierzchniowych, które uległy glikacji i zmieniły swoje właściwości [6].

Epidemiologia

Według danych z piśmiennictwa istnieje duża rozpiętość występowania częstości neuropatii cukrzycowej (od 1% do nawet 90%). Podawane przez

różnych autorów liczby są nieraz znacznie odmienne, co wynika z różnych metod i kryteriów diagnostycznych. Należy też uwzględnić wpływ czynników ryzyka neuropatii cukrzycowej, takich jak między innymi: typ, czas trwania, jakość wyrównania cukrzycy, wiek chorych, których występowanie może się różnić w badanych grupach.

Jak podają Vinik i wsp. [8], spośród pacjentów leczonych w centrach diabetologicznych 25% zgłaszało dolegliwości podmiotowe, 50% wykazywało różne zaburzenia w badaniu neurologicznym, a u 90% stwierdzano nieprawidłowości w ilościowych badaniach czucia lub testach autonomicznego układu nerwowego (AUN).

W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [9] stwierdzono odsetek neuropatii 25% i 40% u chorych na cukrzycę typu 1 o średnim czasie trwania odpowiednio 2,6 i 8,7 roku. W badaniu EURODIAB częstość występowania polineuropatii obwodowej wynosiła 28%, zaś neuropatii autonomicznej — 36% [10, 11]. Veglio i Sivieri ocenili częstość występowania neuropatii cukrzycowej w podobnej populacji pacjentów na 28,5% [12]. W badaniu Rochester stwierdzono cechy neuropatii cukrzycowej u 54% chorych na cukrzycę typu 1 i u 45% pacjentów z cukrzycą typu 2 [13]. Według Daviesa i wsp. bólowa postać neuropatii cukrzycowej występuje u 26,4% chorych na cukrzycę typu 2 [14]. Tamer i wsp. [15] stwierdzili u 48,2% chorych na cukrzycę typu 2 występowanie objawów podmiotowych neuropatii cukrzycowej, a u 43,5% osób z tej populacji odnotowano nieprawidłowości w badaniu EMG.

Rozpoznawanie cukrzycowej neuropatii somatycznej

W zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) podano pewne wskazówki dotyczące diagnostyki [16]:

- wszyscy pacjenci powinni być poddani badaniu przesiewowemu w kierunku rozpoznania neuropatii za pomocą prostych testów klinicznych;
- rzadko konieczne są badania elektrofizjologiczne z wyjątkiem sytuacji, gdy objawy kliniczne są nietypowe;
- rzadko konieczna jest diagnostyka różnicowa przyczyn neuropatii;
- leki łagodzące objawy somatycznej i autonomicznej neuropatii należy stosować w celu poprawy jakości życia chorych.

W zaleceniach tych podkreślono, że odpowiednio wczesne rozpoznanie neuropatii ma pozytywne znaczenie, ponieważ [16]:

- neuropatie o innej przyczynie niż cukrzycowa mogą być wyleczalne;
- istnieje wiele opcji terapeutycznych dla objawowej neuropatii cukrzycowej;
- nawet do 50% przypadków neuropatii może być bezobjawowych, ale brak objawów wcale nie zmniejsza ryzyka rozwoju stopy cukrzycowej;
- neuropatia autonomiczna może się rozwinąć w każdym układzie;
- neuropatia sercowo-naczyniowa jest przyczyną istotnej chorobowości i śmiertelności.

Symetryczna dystalna polineuropatia jest najczęstszą postacią kliniczną neuropatii cukrzycowej. W większości przypadków, mówiąc o neuropatii cukrzycowej, ma się na myśli właśnie tę postać choroby. Objawia się ona dwoma rodzajami symptomów klinicznych. Pierwszy z nich polega na występowaniu subiektywnych sensacji czuciowych, o różnym, nieraz znacznym nasileniu (objawy dodatnie). Wśród nich występuje postać bólowa, gdy przeważa ten charakter dolegliwości. Druga grupa objawów charakteryzuje się występowaniem w badaniu neurologicznym zaburzeń (deficytu) poszczególnych rodzajów czucia: dotyku, bólu, wibracji, temperatury, czucia przestrzennego (objawy ujemne) [17].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) rekomenduje częste wykonywanie badań w kierunku rozpoznania i monitorowania przebiegu neuropatii cukrzycowej [1, 2]. U chorych na cukrzycę typu 1 należy przeprowadzić badania po raz pierwszy po 5 latach od momentu zachorowania, o ile wcześniej nie występują objawy sugerujące neuropatię. U chorych na cukrzycę typu 2 należy natomiast ocenić występowanie objawów neuropatii cukrzycowej w momencie rozpoznania choroby. Badania te należy powtarzać co najmniej raz w roku. Należy również wykluczyć inną, niecukrzycową etiologię uszkodzenia obwodowego układu nerwowego. Po wykonaniu badań należy wyrazić prawdopodobieństwo występowania neuropatii w półilościowej skali, gdzie ++++ oznacza duże prawdopodobieństwo, a + — małe. Najwyższe prawdopodobieństwo występuje w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniach neurofizjologicznych (przewodzenie nerwowe) oraz co najmniej 3 spośród 4 elementów badania klinicznego (objawy podmiotowe, badanie odruchów skokowych, czucia obwodowego, stanu mięśni obwodowych).

Do badań w kierunku neuropatii obwodowej PTD zaleca używanie następujących narzędzi:

- monofilamentu Semes-Weinsteina 10 g (5,07) — do badania czucia nacisku;
- widełek stroikowych 128 Hz — do badania czucia wibracji — lub biotesjometru;

Tabela 3. Różnicowanie ostrej czuciowej i przewlekłej neuropatii czuciowo-ruchowej

	Ostra neuropatia czuciowa	Przewlekła neuropatia czuciowo-ruchowa
Początek	Zwykle gwałtowny, może się wiązać z normalizacją glikemii	Postępujący, podstępny
Objawy podmiotowe	Silny, piekący ból, zwykle utrata masy ciała	Pałący ból, parestezje, drętwienia, rzadko utrata masy ciała
Nasilenie objawów	+++	0 do ++
Objawy przedmiotowe	Niewielkie zaburzenia czucia, rzadko objawy motoryczne	Zaburzenia czucia typu „skarpetek i rękawiczek”, brak odruchów skokowych
Inne powikłania cukrzycy	Rzadko	Zwykle obecne
Badania elektrofizjologiczne	Zwykle prawidłowe lub niewielka patologia	Różne nieprawidłowości
Przebieg naturalny	Zwykle ustępujący do 12 miesięcy	Objawy utrzymują się latami, ryzyko zespołu stopy cukrzycowej

- tip-therm — do badania czucia temperatury (wskaźnik badawczy o dwóch zakończeniach — metalowym i plastikowym);
- sterylnej igły lub neuro-tips — do badania czucia bólu;
- badania elektrofizjologicznego.

Jak wspomniano wcześniej, symetryczna dystalna polineuropatia jest najczęstszą postacią kliniczną neuropatii cukrzycowej. W niektórych sytuacjach, zwłaszcza jeśli dominują nasilone dolegliwości bólowe o dość nagłym początku, wymaga ona różnicowania z ostrą neuropatią czuciową. Porównanie cech tych dwóch postaci neuropatii przedstawiono w tabeli 3.

Postępowanie w neuropatii obwodowej somatycznej

Zapobieganie

American Diabetes Association zaleca następujące postępowanie jako prewencję neuropatii cukrzycowej: normalizację glikemii, zmniejszenie gwałtownych wahań stężeń glukozy, unikanie hipoglikemii, kontrolę ciśnienia tętniczego, kontrolę gospodarki lipidowej, zaprzestanie palenia tytoniu, unikanie nadużywania alkoholu [16, 18].

W badaniu DCCT stwierdzono po 5 latach interwencji [grupa leczona intensywnie (średnia HbA_{1c} = 7,2%) v. grupa leczona konwencjonalnie (średnia HbA_{1c} = 9,1%)] o około 50% mniej przypadków rozpoznania neuropatii w badaniu neurologicznym, testach autonomicznych i w badaniu przewodzenia nerwowego [19].

W innej, 4-letniej obserwacji u chorych z najlepszym wyrównaniem metabolicznym wykazano zmniejszenie dolegliwości neuropatycznych o połowę, u osób ze średnim wyrównaniem liczba tych problemów nie uległa istotnej zmianie, podczas gdy u pacjentów z najgorszym wyrównaniem metabolicznym prawie się podwoiła [20].

W badaniach własnych, w ciągu 2-letniej obserwacji, stwierdzono poprawę wskaźników AUN w układzie sercowo-naczyniowym u osób z dobrze wyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1 [21].

Obserwowano wskaźnik neuropatii mierzony za pomocą odchyłeń standardowych od średniej populacyjnej w badaniach neurofizjologicznych po przeszczepieniu nerki i trzustki. Wykazano znaczną poprawę tych parametrów w czasie funkcjonowania graftu trzustki w okresie około 2 lat. Po utracie insulinoniezależności i pogorszeniu wyrównania stwierdzono ponownie progresję zaburzeń obwodowego układu nerwowego [22].

Interwencja wieloczynnikowa u chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią, w porównaniu ze standardowym leczeniem, przyniosła istotną redukcję częstości występowania retinopatii, nefropatii i neuropatii autonomicznej. Nie stwierdzono natomiast wpływu tej interwencji na częstość występowania objawów obwodowej polineuropatii [23].

Leczenie przyczynowe

Leczenie przyczynowe zasadniczo nie różni się od zasad postępowania w prewencji neuropatii.

Tabela 4. Leczenie bólu neuropatycznego według PTD

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne — amitryptylina (25–150 mg/d.), imipramina (25–150 mg/d.)
Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny — paroksetyna (40 mg/d.), citalopram (40 mg/d.)
Leki przeciwdrgawkowe — gabapentyna (900–1800 mg/d.), pregabalina (150–600 mg/d.), karbamazepina (\leq 800 mg/d.), lamotrygina (200–400 mg/d.)
Leki przeciwartymiczne — meksyletyna (\leq 450 mg/d.)
Leki przeciwbólowe — paracetamol (\leq 1500 mg/d.), pyralgina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol (50–400 mg/d.), kodeina
Leki działające miejscowo — kapsaicyna, nitrogliceryna
Postępowanie niefarmakologiczne — fizykoterapia, akupunktura

Zarówno w polskich, jak i amerykańskich zaleceniach wskazuje się na konieczność normalizacji glikemii, ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej, zaprzestania palenia tytoniu i unikanie nadużywania alkoholu [1, 2, 16, 18].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca również podawanie kwasu alfa-liponowego jako leczenie przyczynowe. Jest to jeden z najsilniejszych antyoksydantów, koenzym kompleksów enzymatycznych niektórych dehydrogenaz, który (prawdopodobnie) w pewnym zakresie wpływa na insulinowrażliwość. W neuropatii o umiarkowanym nasileniu objawów zaleca się podawanie doustnie 1×600 mg/d. przez 3 miesiące, natomiast w neuropatii o ciężkim przebiegu początkowo przez 1–3 tygodnie podaje się go dożylnie 1×600 mg/d., a następnie doustnie 600–1800 mg/d. przez 3 miesiące lub od początku 1200–1800 mg/d. doustnie przez 3 miesiące [1].

Kolejnym lekiem zalecanym przez PTD jest benfotiamina. Jest to rozpuszczalna w tłuszczach forma witaminy B1 o znacznie lepszej (nawet 7-krotnie) biodostępności niż tradycyjna forma tiaminy. W dużych dawkach benfotiamina odwraca bieg szlaków metabolicznych, będących przyczyną przewlekłych powikłań cukrzycy, a także niweluje wpływ toksycznych późnych produktów glikacji, stanowiących składnik żywności poddanej intensywnej obróbce termicznej. W neuropatii o umiarkowanym nasileniu objawów zaleca się doustnie podawanie benfotiaminy w dawce 3×50 mg/d. przez 3 miesiące, natomiast w neuropatii o ciężkim przebiegu początkowo przez 3 tygodnie doustnie 4×100 mg/d., a następnie 3×50 mg/d. przez 3 miesiące [1].

Grupą leków rekomendowaną przez PTD w leczeniu przyczynowym neuropatii są również inhibitory konwertazy angiotensyny [1, 2]; wykazano korzystny wpływ trandolaprilu, lisinoprilu i chinaprilu na wskaźniki neuropatii zarówno obwodowej, jak i wegetatywnej.

W swoich zaleceniach ADA wskazuje na fidaostat, kwas alfa-liponowy, inhibitory konwertazy angiotensyny i analogi prostaglandyn jako na potencjalne opcje terapeutyczne leczenia przyczynowego neuropatii [18].

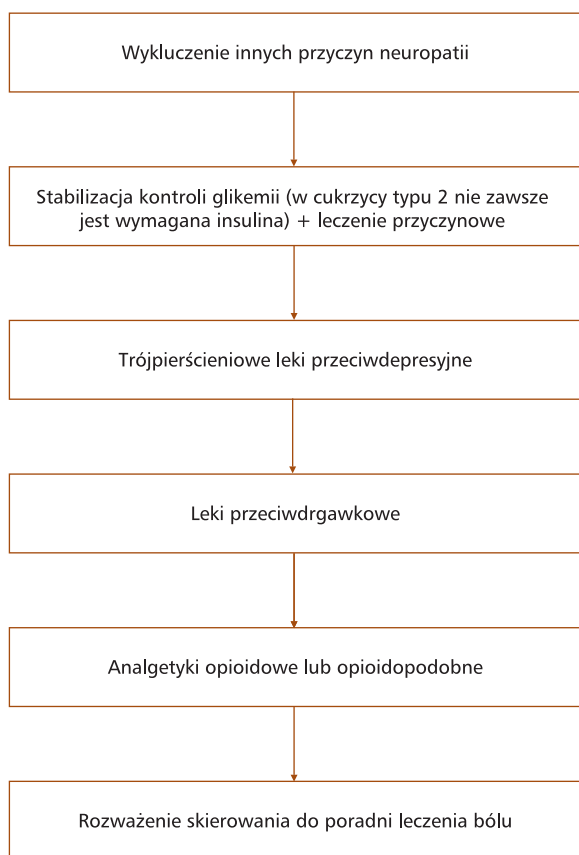
Leczenie objawowe

Silne dolegliwości bólowe towarzyszące neuropatii wymagają leczenia objawowego. Zwykle stosowane analgetyki (paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne) z reguły nie są wystarczająco skuteczne. W leczeniu bólu neuropatycznego, zgodnie z zaleceniami PTD, stosuje się: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, leki przeciwdrgawkowe, preparaty przeciwartymiczne, leki przeciwbólowe, środki działające miejscowo, postępowanie niefarmakologiczne. W tabeli 4 przedstawiono preparaty proponowane przez PTD wraz z dawkami, które stosuje się w leczeniu bólu neuropatycznego [1, 2].

Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia neuropatii bólowej rekomenduje pregabalinę i duloksetynę [16]. Na rycinie 1 przedstawiono zalecany przez PTD algorytm leczenia objawów podmiotowych bólowej neuropatii cukrzycowej [2].

Rozpoznawanie autonomicznej neuropatii cukrzycowej

Zgodnie z rekomendacjami z konferencji San Antonio zespoły objawów *per se* nie powinny być uznawane za wskaźniki rozpoznawania neuropatii wegetatywnej. Jako swoiste markery rozpoznawcze należy stosować nieinwazyjne testy autonomiczne odruchów nerwowych, jednak pod warunkiem, że wykluczono uszkodzenie narządu końcowego lub działanie innych czynników, jak choroba towarzysząca, leki czy wiek. Należy przeprowadzać niezależne testy funkcji przywspółczulnej i współczulnej AUN.



Rycina 1. Algorytm terapeutyczny bólu neuropatycznego w neuropatii cukrzycowej [2]

W celu oceny poprawy lub pogorszenia autonomicznej funkcji nerwowej należy stosować baterię ilościowych pomiarów, choć ich użyteczność w monitorowaniu przebiegu nie jest jeszcze jednoznacznie ustalona [3].

Zgodnie z zaleceniami ADA objawy podmiotowe i przedmiotowe neuropatii autonomicznej powinny być szczegółowo oceniane podczas wywiadu lekarskiego i badania przedmiotowego. Do „dużych” objawów klinicznych neuropatii wegetatywnej należą: spoczynkowa tachykardia, nietolerancja wysiłku, hipotonia ortostatyczna, zaparcia, gastropareza, zaburzenia erekcji, potliwości, neurowaskularne, chwiejna cukrzyca i zaburzenia wegetatywne związane z hipoglikemią [16].

Postępowanie w autonomicznej neuropatii cukrzycowej

Zapobieganie oraz leczenie przyczynowe neuropatii autonomicznej nie różni się znacząco od odpowiedniego postępowania w przypadku neuropatii obwodowej. Leczenie objawowe neuropatii autonomicznej musi być ukierunkowane na określony układ, ze strony którego pochodzą dolegliwości.

Diagnostyka i leczenie neuropatii układu sercowo-naczyniowego

Jest to najlepiej zbadana i najbardziej istotna klinicznie postać neuropatii autonomicznej, stanowiąca uznany czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy ją podejrzewać, gdy stwierdzi się spoczynkową tachykardię ($> 100/\text{min}$) i/lub hipotonię ortostatyczną (spadek o > 20 mm Hg skurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej) bądź inne zaburzenia autonomiczne ze strony skóry, źrenic, układu pokarmowego i moczowo-płciowego [16]. O neuropatii układu sercowo-naczyniowego świadczą ponadto: brak zmienności rytmu serca między spoczynkiem a wysiłkiem (nietolerancja wysiłku), dniem a nocą; brak reakcji obronnej na niedotlenienie; zwiększona (2–3-krotnie) śmiertelność okołoperacyjna ze względu na niestabilność układu sercowo-naczyniowego i oddechowego oraz hipotermię pooperacyjną; zwiększenie długości i dyspersji odstępu QTc; komorowe zaburzenia rytmu serca, do częstoskurczu i migotania komór włącznie; bezobjawowa choroba wieńcowa — nieme niedokrwienie i zawał serca (brak możliwości wczesnej diagnostyki i odpowiedniego leczenia); zwiększona śmiertelność po zawale serca; związek z dysfunkcją rozkurczową lewej komory i kardiomiopatią; zniesienie dobowego rytmu ciśnienia tętniczego; upośledzenie regulacji ciśnienia tętniczego: nadciśnienie w pozycji leżącej i hipotonia ortostatyczna, poposiłkowa; zespoły ortostatycznej tachykardii i bradykardii; zmniejszenie rezerwy wieńcowej wskutek zaburzonej reakcji relaksacyjnej tętnic wieńcowych na stymulację adrenergiczną (poprzez receptory beta-2); zwiększone ryzyko udarów mózgu (zaburzenia autoregulacji przepływu mózgowego, przyspieszone uszkodzenie naczyń); zaburzenia dystalnej regulacji mikrokrążenia — otwarcie zespołów tętniczkowo-włośniczkowych (zespół stopy cukrzycowej, osteoartropatia Charcota); związek z patogenezą nefropatii i retinopatii cukrzycowej [6].

Najczęściej stosowane metody diagnostyczne w neuropatii układu sercowo-naczyniowego obejmują [1, 2]:

— testy oceniające stan układu parasympatycznego (wartości prawidłowe wymagają standaryzacji do wieku i płci):

- zmiana częstości akcji serca w odpowiedzi na zabieg Valsalvy,
- zmiana częstości akcji serca podczas głębokiego oddychania,
- zmiana częstości akcji serca w odpowiedzi na pionizację;

- testy oceniające stan układu współczulnego:
 - zmiana wartości ciśnienia skurczowego (obniżenie) w odpowiedzi na pionizację (prawidłowe obniżenie $0 \leq 20$ mm Hg),
 - zmiana wartości ciśnienia tętniczego rozkurczowego (wzrost) w odpowiedzi na test izometrycznego skurczu mięśni przedramiennej — test z dynamometrem (prawidłowo wzrost $0 \geq 15$ mm Hg);
- inne testy badające czynność AUN w układzie sercowo-naczyniowym:
 - ocena zmienności rytmu serca podczas 5-minutowego zapisu w spoczynku lub 24-godzinne monitorowania metodą Holtera.

Postępowanie terapeutyczne w neuropatii układu sercowo-naczyniowego obejmuje [1, 2]:

- w zaburzeniach kontroli akcji serca — kontrolowany, stopniowany wysiłek fizyczny, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne bez wewnętrznej aktywności;
- w hipotonii ortostatycznej — obcisła odzież ułatwiająca powrót żylny (m.in. pończochy), mineralokortykoidy (fludrokortyzon);
- zachowanie ostrożności w stosowaniu alfa-1 mietyków ze względu na możliwość nasilenia zaburzeń oddawania moczu.

Diagnostyka i leczenie neuropatii układu pokarmowego

Zaburzenia dotyczące neuropatii przewodu pokarmowego mogą dotyczyć każdego jego odcinka: przełyku, żołądka, jelita cienkiego, grubego, a także dróg żółciowych. Najważniejsze objawy neuropatii przewodu pokarmowego to [1, 2, 6, 16]:

- refluks żołądkowo-przełykowy;
- zaburzenia opróżniania żołądkowego (gastropareza cukrzycowa);
- zaburzenia motoryki jelit: biegunki naprzemienne z zaparciami;
- nietrzymanie stolca;
- zaburzenia motoryki pęcherzyka żółciowego (zaleganie żółci, skłonność do tworzenia się kamieni żółciowych).

W diagnostyce neuropatii przewodu pokarmowego najczęściej stosuje się następujące metody [1, 2]:

- w zaburzeniach czynności żołądka: RTG, scyntyografię radioizotopową, elektrogastroografię (EGG), test insulinowy, manometrię;
- w zaburzeniach czynności jelita cienkiego (brak swoistych testów diagnostycznych) manometria — zaburzenia motoryki jelita cienkiego;
- w zaburzeniach czynności jelita grubego: pasaż po doustnym podaniu środka kontrastowego, manometrię;

- w zaburzeniach czynności pęcherzyka żółciowego: diagnostykę ultrasonograficzną, w tym także czynnościowe testy oceniające frakcję pęcherzykową.

W leczeniu neuropatii przewodu pokarmowego obecnie stosuje się [1, 2]:

- w gastroparezie: modyfikację diety (częste, małe posiłki, w ciężkich postaciach — dieta półpłynna, płynna), leki propulsywne (metoklopramid, domperidon, cizaprid, erytromycyna), leki hamujące wydzielanie żołądkowe (H2-blokery, blokery pompy protonowej), leki przeciwwymiotne, sondę nosowo-dwunastniczą, leczenie chirurgiczne, stymulację aktywności mioelektrycznej żołądka;
- w zaburzeniach czynności jelit: modyfikację diety (do rozważenia dieta bezglutenowa, ograniczenie laktozy), cholestyraminę, klonidynę, oktreatyd, leki zapierające (loperamid), enzymy trzustkowe, antybiotyki.

Diagnostyka i leczenie neuropatii układu moczowo-płciowego

Neuropatia układu moczowo-płciowego objawia się zaburzeniami oddawania moczu, prowadząc do odnerwienia pęcherza moczowego (pęcherz neurogeny). Zaburzenia czynności seksualnych u mężczyzn objawiają się impotencją erekcyjną oraz wsteczną ejakulacją. U kobiet natomiast dochodzi do obniżenia wrażliwości narządów płciowych, co powoduje zmniejszenie wydzielania śluzu i suchość dróg rodnych, a w efekcie — bolesność przy stosunku i ryzyko infekcji [6].

Ocenę dysfunkcji pęcherza moczowego należy wykonać u chorych z takimi powikłaniami, jak: nawracające infekcje dróg moczowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, nietrzymanie moczu, wyczuwalny w badaniu pęcherz moczowy [16].

W diagnostyce neuropatii układu moczowo-płciowego stosuje się następujące metody [1, 2, 6]:

- zaburzenia czynności pęcherza moczowego:
 - cystometrię — ocena wypełnienia pęcherza moczowego przed i po mikcji,
 - elektromiografię zwieracza pęcherza,
 - uroflowmetrię i profil ciśnieniowy cewki moczowej;
- impotencja erekcyjna:
 - kwestionariusze [międzynarodowy kwestionariusz oceny wzrodu (IIEF, *International Index of Erectile Function*) oraz jego skrócona wersja, złożona z 5 pytań (IIEF-5)],
 - badania naczyniowe (ultrasonografia dopplerowska),
 - kawernosonografię,
 - badania czynnościowe — monitorowanie nocnych erekcji (testy paskowe).

Postępowanie terapeutyczne w pęcherzu neurogenym obejmuje: unikanie zalegania moczu, ure-

gulowane, systematyczne oddawanie moczu, stosowanie agonistów receptorów cholinergicznym (betanechol), zewnętrzny masaż pęcherza moczowego przed mikcją oraz, w skrajnych przypadkach, cewnikowanie pęcherza (doraźne, stałe). Leczenie zaburzeń czynności seksualnych mężczyzn obejmuje: stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy c-GMP (sildenafil, wardenafil, tadalafil), ssących aparatów próżniowych, wstrzyknięcia do ciał jamistych (fentolamina z papaweryną, prostaglandyna E1), protezowanie członka. W leczeniu zaburzeń czynności seksualnych kobiet wykorzystuje się mechaniczne stymulatory narządów płciowych i miejscowe leki nawilżające [1, 2, 6].

Diagnostyka i leczenie zaburzeń endokrynnych związanych z neuropatią

Do najważniejszych zjawisk związanych z tą formą neuropatii należy nieodczuwanie hipoglikemii. Objaw ten bardzo poważnie wpływa na jakość wyrównania cukrzycy, gdyż u chorych niebędących w stanie wykryć zwiastunów hipoglikemii jej pierwszym symptomem często bywa utrata przytomności. W celu uniknięcia tej sytuacji chorzy wolą utrzymywanie tak zwanej „bezpiecznej hiperglikemii”, czyli stężeń glukozy znacznie powyżej zalecanych wartości, co oczywiście grozi rozwojem przewlekłych powikłań cukrzycy. Mechanizmy leżące u podstaw zjawiska niewyczuwania hipoglikemii to neuropatia autonomiczna oraz częste, nawracające, ciężkie hipoglikemie — prowadzące do „przyzwyczajenia” organizmu, a zwłaszcza AUN, do niskich stężeń glukozy. W wyniku tego „przyzwyczajenia” nie dochodzi również do sekrecji hormonów antagonistycznych (glukagon, katecholaminy, kortyzol, hormon wzrostu), dlatego reakcja „odbicia” u tych pacjentów jest również znacznie osłabiona [24].

W rozpoznaniu niewyczuwania hipoglikemii podstawową rolę odgrywa obserwacja kliniczna. Leczenie polega na przejściowo łagodnym wyrównaniu cukrzycy, w taki sposób, aby unikać hipoglikemii. W wyniku tego postępowania dochodzi do zwiększenia progu wyczuwania hipoglikemii i w pewnym, niewielkim stopniu — do poprawy efektywności reakcji „odbicia” [24]. Odmianym problemem jest odpowiednia edukacja chorych z tym powikłaniem. Zaleca się przeprowadzenie dodatkowej edukacji chorych i ich rodzin oraz otoczenia w zakresie rozpoznawania subtelnym i nietypowym zwiastunów hipoglikemii; należy uwzględnić tę sytuację w działalności zawodowej i przy prowadzeniu pojazdów. Trzeba również rozpoznać najczęstszą porę występowania hipoglikemii i wprowadzić mo-

dyfikacje terapeutyczne, a także uzmysłowić choremu, że może to być zjawisko odwracalne, pod warunkiem spełnienia kryteriów wyrównania cukrzycy [1].

Diagnostyka i leczenie innych objawów związanych z neuropatią autonomiczną

Do objawów występujących w przebiegu neuropatii autonomicznej należą również zaburzenia potliwości. Obserwuje się napadową potliwość związaną ze spożyciem posiłku, nadmierną potliwość górnej połowy ciała, niedostateczną potliwość dolnej połowy ciała, nietolerancję gorąca.

Innymi objawami, niewywołującymi dokuczliwych dolegliwości klinicznych, są zaburzenia regulacji akomodacji oka. Polegają one na zmniejszeniu średnicy źrenicy w warunkach spoczynkowych oraz braku odpowiedniej szybkości rozszerzenia w ciemności i zwężania pod wpływem światła. U tych chorych istnieje jednak niebezpieczeństwo związane z prowadzeniem samochodu w godzinach nocnych. Oślepienie przez nadjeżdżający z przeciwka pojazd jest znacznie silniejsze, gdyż źrenica nie zwęża się odpowiednio szybko i duża ilość silnego światła pada na siatkówkę.

W diagnostyce zaburzeń potliwości stosuje się proste testy z użyciem substancji zmieniających kolor pod wpływem wilgoci. Ostatnio doniesiono, że wyniki badania potliwości za pomocą plastra korelują z rezultatami badań różnych rodzajów czucia na stopach przy użyciu opisanych wcześniej testów [25]. Można też badać ilościowo stopień zaburzeń potliwości, jednak badania te wymagają skomplikowanej aparatury. Zaburzenia czynności źrenicy można diagnozować za pomocą pupilometrii.

Leczenie zaburzeń potliwości obejmuje stosowanie toksyny botulinowej, leków rozszerzających naczynia oraz kremów nawilżających [1, 2].

PIŚMIENNICTWO

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2008; 9 (supl. A): A31–A34.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2008; 9 (supl. A): A21–A23.
3. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes 1988; 37: 1000–1004
4. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004; 27: 1458–1486.
5. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. W: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (red.). Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgart 2003; 170–175.
6. Witek P. Cukrzycowa neuropatia autonomiczna. W: Sieradzki J. (red.). Cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2006; 842–874.

7. Zochodne D.W. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 527–533.
8. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957–973.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Int. Med.* 1995; 122: 561–568.
10. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. i wsp. and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diab. Med.* 2002; 19: 900–909.
11. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. i wsp.; the EURODIAB IDDM Study Group. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–1384.
12. Veglio M., Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. *Diabetes Care* 1993; 16: 456–461.
13. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. i wsp. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–824.
14. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1518–1522.
15. Tamer A., Yildiz S., Yildiz N. i wsp. The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience. *Med. Princ. Pract.* 2006; 15: 190–194.
16. Standards of Medical Care in Diabetes — 2009. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009; 32 (supl. 1): S35–S36.
17. Witek P. Neuropatia cukrzycowa. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca — kompendium*. Via Medica, Gdańsk 2009; 449–486.
18. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. i wsp., American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Int. Med.* 1995; 122: 561–568.
20. Ziegler D., Dannehl K., Wiefels K., Gries F.A. Differential effects of near-normoglycaemia for 4 years on somatic nerve dysfunction and heart rate variation in type 1 diabetic patients. *Diab. Med.* 1992; 9: 622–629.
21. Witek P., Sieradzki J. Poprawa funkcji autonomicznego układu nerwowego po dwóch latach dobrego wyrównania cukrzycy typu 1. *Diabet. Prakt.* 2007; 8: 459–468.
22. Martinenghi S., Comi G., Galardi G., Di Carlo V., Pozza G., Secchi A. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney & pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia* 1997; 40: 1110–1112.
23. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
24. Fanelli C., Pampanelli S., Lalli C. i wsp. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy. Effects on hypoglycaemia awareness and counterregulation. *Diabetes* 1997; 46: 1172–1181.
25. Spallone V., Morganti R., Siampli M. i wsp. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet. Med.* 2009; 26: 686–692.