

Neuropatia cukrzycowa — patogeneza, rozpoznawanie, zapobieganie, leczenie

Diabetic neuropathy — pathogenesis, diagnostic methods, prevention and treatment

Sebastian Szczyrba¹,
Grzegorz Kozera¹,
Leszek Bieniaszewski²,
Walenty M. Nyka¹

¹Klinika Neurologii Dorosłych Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego
w Gdańsku

²Zakład Fizjologii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
w Gdańsku

STRESZCZENIE

Neuropatia jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy, istotnie ograniczającym jakość i długość życia chorych. W niniejszym artykule omówiono epidemiologię, patofizjologię, obowiązującą klasyfikację, obraz kliniczny i kryteria rozpoznawania neuropatii cukrzycowej, a także metody jej diagnostyki, profilaktyki oraz leczenia. W publikacji uwzględniono nowoczesne techniki badawcze umożliwiające wykrywanie przedklinicznej fazy choroby oraz najnowsze metody terapii i modyfikacji jej przebiegu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 5, 339–355

słowa kluczowe: neuropatia cukrzycowa, patogeneza, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Neuropathy is the most common chronic complication of diabetes mellitus, which has negative impact on both the quality of life and the life expectancy of affected patients. The following article discusses epidemiology, pathophysiology, classification, clinical features and diagnostic criteria as well as diagnostic methods, prevention and treatment of diabetic neuropathy. New diagnostic tests useful in detection of neuropathy at subclinical stage, new therapeutic measures and disease modifying strategies are also covered.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 5, 339–355

key words: diabetic neuropathy, pathogenesis, diagnosis, treatment

WPROWADZENIE

Cukrzyca jest szeroko rozpowszechnionym schorzeniem metabolicznym, cechującym się

stałym wzrostem zachorowalności. W 1995 roku cukrzycę stwierdzano u 4% ogółu populacji, szacunki na 2025 rok mówią już o 5,4%,

Adres do korespondencji:

lek. Sebastian Szczyrba
Klinika Neurologii Dorosłych
Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego
GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349–23–00, faks: (58) 349–23–20
e-mail: sseba@gumed.edu.pl

Tabela 1

Schorzenia istotne w różnicowaniu neuropatii cukrzycowej

1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*)
2. Neuropatia alkoholowa i neuropatie niedoborowe
3. Neuropatie metaboliczne i endokrynologiczne
4. Neuropatie infekcyjne
5. Neuropatie immunologiczne
6. Neuropatie paranowotworowe
7. Neuropatie w chorobach układowych
8. Neuropatie toksyczne i polekowe
9. Neuropatie z ucisku
10. Neuropatie dziedziczne

co oznacza zwiększenie bezwzględnej liczby chorych na świecie z 135 do 300 milionów w ciągu 30 lat. W Polsce w 2000 roku zarejestrowanych było 1,3 miliona chorych, w chwili obecnej ich liczba wzrosła do 2–2,5 miliona.

Wraz ze wzrostem liczby osób chorych na cukrzycę rośnie także liczba jej powikłań. **Najczęstszym powikłaniem neurologicznym cukrzycy jest neuropatia cukrzycowa** [1]. Może ona dotyczyć każdej części obwodowego układu nerwowego. Ryzyko jej wystąpienia wzrasta wraz z czasem trwania cukrzycy i nasileniem hiperglikemii, sporadycznie neuropatia może pojawić się także w sposób nagły, wywołana hipoglikemią [2]. Powikłanie to należy rozważyć u wszystkich osób chorujących na cukrzycę typu 2 oraz u pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą co najmniej 5 lat. Już w momencie rozpoznania cukrzycy neuropatię można stwierdzić u 7,5% pacjentów, a po 25 latach trwania cukrzycy dotyczy ona ponad 50% chorych.

DEFINICJA

Mianem neuropatii cukrzycowej określa się obecność subiektywnych lub klinicznych cech uszkodzenia obwodowego układu nerwowego występujących w przebiegu cukrzycy, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn stwierdzanych objawów [3]. Schorzenia, które muszą być wykluczone przed po-

stawieniem ostatecznego rozpoznania neuropatii cukrzycowej wymieniono w tabeli 1.

EPIDEMIOLOGIA

Wyniki badania częstości występowania neuropatii cukrzycowej są znacznie zróżnicowane i zależą od ośrodka badawczego i przyjętych kryteriów diagnostycznych. W badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii **średnia częstość występowania neuropatii wśród chorych na cukrzycę wyniosła 28,5%**, ze zróżnicowaniem w zależności od typu cukrzycy (22,7% przy cukrzycy insulinozależnej, 32,1% przy cukrzycy insulino-niezależnej). Rosła ona z wiekiem: w grupie wiekowej 20–29 lat wynosiła 5%, natomiast w grupie 70–79 lat 44,2%, a także wraz z czasem trwania cukrzycy — od 20,8% u chorych leczonych krócej niż 5 lat do 36,8% u chorych leczonych dłużej niż 10 lat. Niektórzy autorzy sugerują częstsze występowanie neuropatii cukrzycowej, sięgające 54–90%.

PATOFIZJOLOGIA

Pomimo postępów w badaniach nad obwodową neuropatią cukrzycową do chwili obecnej nie udało się w sposób jednoznaczny określić patogenetyki tego schorzenia. Wśród badaczy panuje jednak zgoda co do faktu, że **neuropatia w przebiegu cukrzycy jest procesem wieloczynnikowym**. W patogenetyce neuropatii cukrzycowej wyróżnia się dwie główne teorie: metaboliczną i niedokrwinną.

W teorii metabolicznej zasadniczą rolę odgrywa enzym reduktaza aldozowa. Nadmiar glukozy w organizmie powoduje zwiększony napływ tego węglowodanu do komórek nerwowych i w rezultacie nadaktywność alternatywnej drogi jego przemiany w cyklu polioli, w którym glukoza jest przekształcana przez powyższy enzym w sorbitol, ulegający dalej przemianie do fruktozy pod wpływem dehydrogenazy sorbitolu. Akumulacja nadmiernych ilości glukozy, sorbitolu i fruktozy w nerwach powoduje zaburzenia meta-

boliczne przez działanie osmotyczne, powstawanie wolnych rodników, stres oksydacyjny, a także z powodu niedoboru produktów metabolicznych niezbędnych do funkcjonowania komórki nerwowej [4, 5].

Teoria naczyńniowa zakłada istnienie zmian patologicznych w obrębie naczyń odżywczych nerwów (*vasa nervorum*). Zmiany reologiczne krwi w przebiegu cukrzycy, takie jak wzrost lepkości krwi, zwiększenie poziomu α -2-globulin i fibrynogenu oraz zmniejszenie poziomu albumin, powodują zaburzenie autoregulacji przepływu krwi i zmniejszenie ilości wydzielanego w obrębie naczyń tlenu azotu [6]. Zmniejszenie przepływu krwi owocuje obniżeniem wymiany tlenowej i powstaniem ognisk niedokrwienych, stymulujących proliferację śródbłoka i uszkodzenia błony podstawnej, prowadzące do zwężenia lub zamknięcia naczyń odżywczych nerwów.

Dodatkowymi czynnikami patogennymi powstawania zmian neuropatycznych są zaburzenia syntezy i nieenzymatyczna glikozylacja białek strukturalnych nerwów, zaburzenia transportu aksonalnego, zaburzenia immunologiczne, niedobory czynników neurotroficznych oraz nadwrażliwość nerwów na ucisk [7–9]. Dotychczasowe dowody naukowe wskazują na synergistyczny wpływ wyżej wymienionych czynników patologicznych na rozwój neuropatii cukrzycowej. Powyższe teorie powstawania neuropatii w większości mają swoje źródło w badaniach doświadczalnych nad cukrzycą u zwierząt. Nie odzwierciedlają one jednak w pełni zmian obserwowanych w przebiegu neuropatii u ludzi.

KLASYFIKACJA

Istnieje kilka podziałów neuropatii cukrzycowej, w zależności od dynamiki procesu, umiejscowienia dolegliwości oraz stopnia zajęcia poszczególnych części obwodowego układu nerwowego. Do dzisiaj, z niewielkimi modyfikacjami, obowiązuje klasyfikacja

przyjęta na konferencji poświęconej neuropatii cukrzycowej w San Antonio w 1988 roku [3]. Wyróżnia ona neuropatię subkliniczną, nie dającą objawów subiektywnych, oraz neuropatię jawną klinicznie (objawową). Podstawą rozpoznania u pacjenta neuropatii w stadium subklinicznym są nieprawidłowości wykryte badaniem przedmiotowym (neurologicznym), takie jak: zaburzone czucie wibracji, temperatury, delikatnego dotyku, osłabienie odruchów głębokich czy dyskretne osłabienie siły mięśniowej, oraz badaniami dodatkowymi (badania elektrofizjologiczne, testy autonomiczne) przy braku skarg subiektywnych. Neuropatia objawowa obejmuje uogólnioną neuropatię somatyczną, neuropatię autonomiczną oraz neuropatie ogniskowe (tab. 2).

OBRAZ KLINICZNY

Objawy i dolegliwości zgłaszane przez pacjentów z neuropatią cukrzycową są konsekwencją zajęcia procesem chorobowym części czuciowej, ruchowej i autonomicznej układu nerwowego (tab. 3). Należy podkreślić, że w wielu przypadkach mimo niewielkiego nasilenia dolegliwości subiektywnych badanie przedmiotowe ujawnia ubytki czucia.

■ Uogólniona neuropatia somatyczna

Jest to **najczęściej spotykana postać neuropatii w przebiegu cukrzycy**, która dotyczy około 40% pacjentów chorujących na tę chorobę dłużej niż 25 lat. Przebieg tego powikłania jest przewlekły i postępujący. Klinicznie przyjmuje ona postać **dystalnej symetrycznej czuciowo-autonomiczno-ruchowej polineuropatii cukrzycowej**, w której zazwyczaj dominują objawy czuciowe oraz słabiej wyrażone objawy autonomiczne (najczęściej w postaci subklinicznej) i ruchowe (obiektywnie stwierdzany deficyt ruchowy występuje w pojedynczych przypadkach). Jest to jeden z najtrudniejszych diagnostycznie typów neuropatii, z racji **długo trwającej skrytej fazy choroby**. Postępujące uszkodze-

Tabela 2

Klasyfikacja neuropatii cukrzycowej

I. Neuropatia subkliniczna

- A. Nieprawidłowy wynik badań elektrofizjologicznych
 - 1. Obniżona szybkość przewodnictwa nerwowego
 - 2. Obniżona amplituda czynnościowych potencjałów wywołanych mięśni lub nerwów
- B. Nieprawidłowy wynik badania neurologicznego
 - 1. Badanie czucia wibracji i dotyku
 - 2. Badanie czucia temperatury (ogrzewanie i ochładzanie)
 - 3. Inne
- C. Nieprawidłowy wynik badania funkcji autonomicznych
 - 1. Nieprawidłowe odruchy sercowo-naczyniowe
 - 2. Zmienione odruchy sercowo-naczyniowe
 - 3. Nieprawidłowa odpowiedź biochemiczna na hipoglikemię

II. Neuropatia objawowa

- A. Uogólniona neuropatia somatyczna
 - 1. Dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa
 - a. Dominująca neuropatia cienkich włókien
 - b. Dominująca neuropatia grubych włókien
 - c. Formy mieszane
- B. Neuropatia autonomiczna
 - 1. Autonomiczna neuropatia sercowo-naczyniowa
 - 2. Nieprawidłowa funkcja żrenic
 - 3. Autonomiczna neuropatia żołądkowo-jelitowa
 - a. Porażenie funkcji żołądka
 - b. Zaparcia
 - c. Biegunki cukrzycowe
 - d. Nietrzymanie stolca
 - 4. Autonomiczna neuropatia moczowo-płciowa
 - a. Zaburzenia funkcji pęcherza moczowego
 - b. Zaburzenia seksualne
- C. Neuropatie ogniskowe
 - 1. Mononeuropatie
 - 2. Mononeuropatia wielogniskowa
 - 3. Amiotrofia cukrzycowa

nie dystalnych włókien nerwowych początkowo nie wywołuje objawów istotnych **klinicznie**, ujawniają się one **w fazie zaawansowanych zmian morfologicznych w nerwach**. Patologia dotyczy najpierw nerwów zawierających najdłuższe aksony, czego rezultatem jest dystalna lokalizacja objawów w pierwszej fazie choroby, wywołując **w kończynach dolnych** charakterystyczne „skarpetkowe” **zaburzenia czucia**. Gdy objawy rozszerzają się na obszar powyżej kolan, zmiany mogą pojawić się także **w kończynach górnych (ob-**

szar „rękawiczek”), a następnie na tułowiu. Pierwszymi włóknami, które podlegają degeneracji, są włókna bezmielinowe (włókna C) i cienkie włókna zmielinizowane (włókna A δ) — upośledzone zostaje czucie bólu, temperatury, delikatnego dotyku oraz ukłucia. W drugiej kolejności zaburzenia dotyczą grubszych włókien (A α i A β), osłabiając czucie wibracji, ułożenia i dyskryminacji dotyku, upośledzając rozróżnianie dotyku ostrego od tępego, mogą także prowadzić do osłabienia odruchów głębokich i siły mięśniowej. Zajęcie ruchowej części układu nerwowego powoduje deformacje stopy, wywołujące nieprawidłowy rozkład masy ciała w trakcie chodzenia i mogące prowadzić do powstawania modzeli i owrzodzeń w obrębie stóp. Zaburzenia propriocepcji objawiają się niepewnym chodem, z uczuciem stąpania po wacie. Wśród czuciowych objawów neuropatycznych wyróżniamy ubytkowe (negatywne) i podrażnieniowe (pozytywne). Do objawów ubytkowych należy uczucie zdrętwienia i inne formy osłabionego czucia w obrębie kończyn i tułowia. W skład objawów podrażnieniowych wchodzi: palący, strzelający, kłujący lub przeszywający ból, zmienione odczuwanie temperatury wywołujące dyskomfort, parestezje, przeczulica oraz alodynia (ból nieadekwatny do zastosowanego bodźca). Nasilenie objawów bólowych w przebiegu neuropatii cukrzycowej charakteryzuje bardzo duża różnorodność — u jednych pacjentów mogą być bardzo nasilone, na drugim biegunie znajdują się formy bezbólowe, mogące się objawiać jako niewrażliwe owrzodzenie stopy.

■ **Neuropatie ogniskowe**

Zajęcie pojedynczego nerwu nazywamy mononeuropatią, jeśli zmiany dotyczą kilku pojedynczych nerwów, określamy je jako mononeuropatię wielogniskową. Początek objawów jest nagły, a przebieg zwykle asymetryczny. Może dotyczyć nerwów czaszkowych, tułowia lub nerwów obwodowych.

Objawy wycofują się spontanicznie w ciągu 3–12 miesięcy, w rzadkich przypadkach utrzymują się przez kilka lat.

Neuropatia nerwów czaszkowych najczęściej występuje u osób starszych i dotyczy nerwów: okoruchowego (III), błoczkowego (IV), odwodzącego (VI) oraz twarzowego (VII; porażenie Bella). **Neuropatyczna patologia nerwu okoruchowego powoduje zaburzenia ruchomości i ból gałki ocznej, podwójne widzenie i opadnięcie powieki. Reakcja źrenic na światło zazwyczaj jest zachowana (oftalmoplegia zewnętrzna) [2].**

Objawowa polineuropatia tułowia jest rzadkim objawem, pojawiającym się przy długo trwającej cukrzycy, często współistniejąc z neuropatią kończynową. Objawia się zwykle w 5. lub 6. dekadzie życia stopniowo narastającym bólem i dyzestezjami (odczuwanie bólu w odpowiedzi na niebolesne bodźce) w dolnej części brzusznej strony klatki piersiowej lub górnej części brzucha, nasilającymi się w porze nocnej. W badaniu klinicznym można zaobserwować przeczulicę lub niedoczulicę w zajętych częściach tułowia, osłabienie mięśni brzucha powoduje wysklepienie brzucha powyżej poziomu klatki piersiowej.

Mononeuropatie obwodowe i neuropatie z uwięźnięcia stwierdzane w przebiegu cukrzycy dotyczą najczęściej nerwów: pośrodkowego, promieniowego, piszczelowego i strzałkowego. Chorzy na cukrzycę są bardziej predysponowani do rozwinięcia neuropatii z ucisku w porównaniu w osobami nieobciążonymi tą chorobą. Zmiany dotyczą najczęściej nerwu pośrodkowego z wyniku ucisku przez troczek mięśni zginaczy głębokich palców w kanale nadgarstka (zespół cieśni nadgarstka), natomiast rzadziej obejmują nerw łokciowy lub skórną boczną uda.

Amiotrofia cukrzycowa, inaczej zwana neuropatią udową lub proksymalną neuropatią ruchową, dotyczy częściej starszych mężczyzn powyżej 50. rż. chorujących na cu-

Tabela 3

Objawy neuropatii cukrzycowej

Neuropatia czuciowo-ruchowa

- Objawy czuciowe: ból, parestezje, uczucie zdrętwienia i „martwość”, upadki nocne, niepewny chód
- Objawy ruchowe: osłabienie mięśni (nie męczliwość), zaniki mięśniowe, zaburzenia równowagi, chód ataktyczny

Neuropatia autonomiczna

- Objawy sercowo-naczyniowe: nietolerancja wysiłku, męczliwość, brak zmienności akcji serca, omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, uczucie oszolomienia
- Objawy żołądkowo-jelitowe: zaburzenia polykania, wzdęcia, nudności i wymioty, biegunki, zaparcia, zaburzenia kontroli zwieraczy
- Objawy ze strony układu moczowo-płciowego: zaburzenia kontroli pęcherza moczowego, infekcje układu moczowego, częste oddawanie moczu, oddawanie moczu kroplami, zaburzenia erekcji, utrata libido, dyspareunia, suchość pochwy, anorgazmia
- Objawy zaburzeń wydzielania potu: świąd, suchość skóry, utrata owłosienia kończyn, modzele skóry, obszary zaczerwienionej skóry
- Objawy endokrynologiczne: brak odczuwania stanów hipoglikemii
- Inne objawy: trudność w prowadzeniu pojazdów nocą, depresja, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze

krzycę typu 2. Objawy zwykle występują obustronnie i związane są z utratą masy ciała. Powoduje osłabienie siły mięśniowej uda, różnie nasilone dolegliwości bólowe oraz zniesienie odruchu kolanowego. Chorzy mają trudności z wstawaniem z pozycji kucznej, w trakcie wchodzenia po schodach odczuwają ból. Zanik mięśni uda jest znaczący, powoduje upośledzenie ruchomości i zwykle jest ograniczony do mięśni biodrowo-łędźwiowego, czworogłowego i przywodziciela. W pewnych przypadkach obwód uda nie ulega znaczącej zmianie z powodu zastąpienia tkanki mięśniowej tkanką łączną. W niektórych przypadkach zajęte mogą być także przednioboczne mięśnie łydki. Amiotrofia ma tendencję do nawrotów.

■ Neuropatia autonomiczna

Dotyka chorych zarówno z cukrzycą typu 1, jak i typu 2. Może dotyczyć każdego organu zaopatrywanego przez włókna autonomiczne — zmiany obejmują włókna współczulne i przywspółczulne, zmielinizowane i bezmielinowe. Chociaż jest poważnym powikła-

Tabela 4

Cechy neuropatii autonomicznej

1. Sercowo-naczyniowa
 - a. Ortostatyczne spadki ciśnienia
 - b. Tachykardia spoczynkowa
 - c. Bezbólowy zawał serca
 - d. Nagły zgon (może być związany ze znieczuleniem ogólnym)
 - e. Wydłużenie odcinka QT w EKG
2. Żołądkowo-jelitowa
 - a. Zaburzenia koordynacji ruchowej przetyku
 - b. Upośledzenie perystaltyki żołądka (*gastroparesis diabetorum*)
 - c. Kurcz odźwiernika
 - d. Zaburzenia koordynacji perystaltyki jelitowej (biegunki cukrzycowe)
 - e. Upośledzenie perystaltyki jelit (zaparcia)
 - f. Zaburzenia kurczliwości pęcherzyka żółciowego (cholecystopatia cukrzycowa)
 - g. Zaburzenia odbytniczo-odbytowe (niezrzymanie stolca)
3. Moczowo-płciowa
 - a. Zaburzenia pęcherza moczowego (zaburzone odczuwanie wypełnienia pęcherza, pęcherz atoniczny, wyływanie moczu kroplami po zakończeniu mikcji, upośledzona lub nadmierna kurczliwość mięśnia wypieracza moczu)
 - b. Impotencja
 - c. Zaburzenia ejakulacji
 - d. Zmniejszona wilgotność pochwy, dyspareunia
4. Oddechowa
 - a. Zaburzenia kontroli oddechowej (?)
 - b. Bezdechy senne (?)
5. Termoregulacyjna
 - a. Zaburzenia wydzielania potu
 - b. Zaburzenia naczynioruchowe
6. Żreniczna
 - a. Zwężenie źrenic
 - b. Zaburzone rozszerzanie źrenic
 - c. Objaw Argyll-Robertsona

niem, często pozostaje nierozpoznana lub nie w pełni zdiagnozowana. Wystąpić może w każdym stadium choroby, dotyczy jednak głównie chorych z czasem trwania cukrzycy dłuższym niż 20 lat, ze złą kontrolą glikemii. W badaniach chorych na cukrzycę typu 2 po 10 latach trwania choroby stwierdzono dysfunkcję przywspółczulną u 65% i łączoną dysfunkcję współczulno-przywspółczulną u 15,2% pacjentów, ale szacunki te bywają zmienne w zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych. Najczęstsze formy neuropatii autonomicznej to pocenie smakowe, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi

oraz biegunki. Skróconą charakterystykę pozostałych postaci umieszczono w tabeli 4.

Autonomiczna neuropatia sercowo-naczyniowa. Ryzyko incydu sercowo-naczyniowego wzrasta u chorych na cukrzycę 2–4-krotnie, **u chorego ze stwierdzoną neuropatią autonomiczną ryzyko nagłej śmierci sercowej w pięcioletniej obserwacji wzrasta 5-krotnie w porównaniu do całej populacji cukrzycowej** [10]. Neuropatia sercowo-naczyniowa jest efektem uszkodzenia nerwów błędnych oraz włókien współczulnych opatrujących serce i naczynia krwionośne. W badaniu klinicznym można stwierdzić nietolerancję wysiłku, utrwalony częstoskurcz zatokowy, brak zmienności częstości akcji serca w trakcie wysiłku lub bradykardię. Objęcie procesem chorobowym baroreceptorów skutkuje nadciśnieniem w pozycji leżącej. Zaburzenia autonomiczne u chorych z cukrzycą typu 1 powodują wydłużenie odcinka QT w EKG, co predysponuje do zagrażających życiu arytmii i nagłej śmierci [11]. W przebiegu neuropatii cukrzycowej może dojść do zmniejszonego odczuwania bólów niedokrwienych serca, co może skutkować opóźnieniem wdrożenia terapii i prowadzić do zgonu. Do oceny nasilenia neuropatii sercowo-naczyniowej może być wykorzystany pomiar ortostatycznego spadku ciśnienia tętniczego (test pionizacyjny) lub 24-godzinna rejestracja EKG (Holter EKG) w celu oceny zmienności rytmu serca.

Neuropatia naczynioruchowa często powoduje ortostatyczne spadki ciśnienia, wpływając na trzewne i obwodowe łożysko naczyniowe. Obserwowane omdlenia i zawroty głowy cechuje codzienna zmienność. Terapia insuliną oraz okres poposiłkowy mogą zaostrzać powyższe objawy. W neuropatii cukrzycowej unerwienie naczyń obwodowych jest upośledzone lub zupełnie zniesione. Obwodowa niestabilność naczynioruchowa objawia się jako utrwalony nadmierny przepływ krwi (hiperemia) z obwodowymi obrzękami. Utrata napięcia współczulne-

go naczyń powoduje maksymalne ich rozszerzenie, co może prowadzić do uruchomienia połączeń tętniczo-żylnych (*shunting*) w obrębie tkanek miękkich i kości. Zwiększony przepływ krwi prowadzi do wypłukiwania wapnia zmagazynowanego w istocie korowej kości, zaburzając ich homeostazę i powodując demineralizację. Obecność obwodowej niestabilności naczynioruchowej i obwodowych zaburzeń wydzielania potu jest określana jako „autosympatektomia”. Uważa się, że obecność autosympatektomii i symetrycznej polineuropatii dystalnej to warunki konieczne do rozwoju choroby Charcota (neuropatyczna artropatia cukrzycowa). Konsekwencją występowania neuropatii naczynioruchowej u osób z cukrzycą mogą być zaburzenia autoregulacji przepływu mózgowego [12]. Zwiększa to ryzyko wystąpienia udaru mózgu.

Neuropatyczne zaburzenia wydzielania potu mogą wywołać nadmierną potliwość i nietolerancję gorąca w górnej części tułowia lub brak wydzielania potu w kończynach dolnych. W rzadkich przypadkach temperatura ciała może być podwyższona. Na skórze kończyn mogą się pojawić: świąd, ścieńczenie naskórka, utrata owłosienia, suchość, łuszczenie, pęknięcia, zwiększona tendencja do tworzenia modzeli oraz dystrofia paznokci. Cechy te zwiększają ryzyko cukrzycowego owrzodzenia kończyn dolnych.

Neuropatia żołądkowo-jelitowa może powodować niedrożność porażenną w każdym odcinku przewodu pokarmowego, uszkadzając zmielinizowane i bezmielinowe włókna nerwów trzewnych. Zmniejszona amplituda skurczów przełyku może powodować łagodną dysfagię. Biegunka cukrzycowa jest spowodowana skróconym lub nieskoordynowanym czasem przejścia pokarmu przez jelito cienkie, nadmiernym rozrośnięciem flory bakteryjnej lub zwiększonym wydzielaniem jelitowym. Posiew stolca i wykonanie kolonoskopii pozwalają wykluczyć inne przyczyny biegunki. Wydłużenie czasu

przejścia pokarmu przez jelito grube może powodować zaparcia i powstanie czopów kałowych. Badanie radiograficzne uwidacznia wówczas rozdęte pętle jelitowe (*megacolon*) ze złoгами kału. Efektem autonomicznych zaburzeń jelitowych może być także neuropatyczne nietrzymanie stolca oraz zmniejszone spoczynkowe napięcie zwieracza odbytu.

Cukrzycowa dysfunkcja pęcherza moczowego. Zaburzenia odczuwania wypełnienia pęcherza moczowego oraz zmniejszona aktywność mięśnia wypieracza moczu doprowadzają do niepełnego opróżniania i zalegania moczu w pęcherzu. Może to skutkować nietrzymaniem moczu z powodu przepełnienia pęcherza (wyciekanie moczu kroplami) oraz infekcjami dróg moczowych. Hiperglikemia sama w sobie zwiększa produkcję moczu i ryzyko infekcji układu moczowego przez glikozurię. Ocenę zaburzeń pęcherza moczowego u chorego na cukrzycę należy rozpocząć od przeglądu przyjmowanych leków. Do grupy środków zmniejszających kurczliwość mięśnia wypieracza moczu i zwiększających napięcie zwieracza cewki moczowej należą antagoniści wapnia, agoniści receptorów α - i β -adrenergicznych, leki narkotyczne, antycholinergiczne, przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne. W dalszym etapie należy wykonać badanie ogólne moczu oraz badania cystometryczne i urodynamiczne w celu potwierdzenia rozpoznania.

Zaburzenia erekcji u chorych na cukrzycę mogą pojawić się w młodym wieku [13] — w przedziale 20–59 lat stwierdza się je u 35% pacjentów, powyżej 60. rż. u 65% chorych. Pierwotną przyczyną jest neuropatia splotu miednicznego, na którą nakłada się zmniejszone wydzielanie tlenu azotu, niezbędnego do wywołania erekcji. W diagnostyce ważny jest wywiad seksuologiczny, badanie genitaliów oraz oznaczenie poziomu testosteronu, prolaktyny i tyreotropiny w surowicy.



Hiperglikemia sama w sobie zwiększa produkcję moczu i ryzyko infekcji układu moczowego przez glikozurię



Neuropatia żołądkowo-jelitowa może powodować niedrożność porażenną w każdym odcinku przewodu pokarmowego



Czas rozpoznania neuropatii cukrzycowej ma szczególnie duże znaczenie, ponieważ efektywna interwencja terapeutyczna jest możliwa jedynie w przedklinicznej lub wczesnej fazie zaburzeń czynności

Dysfunkcja seksualna u kobiet w przebiegu neuropatii cukrzycowej może wywołać suchość pochwy, osłabienie czucia w obrębie krocza, dyspareunię, obniżenie libido oraz anorgazmię [11]. Wywiad seksuologiczny, badanie miednicy oraz badania moczu zwykle pozwalają wykluczyć inne przyczyny obserwowanych zaburzeń.

DIAGNOSTYKA NEUROPATII CUKRZYCOWEJ

Rozpoznanie neuropatii cukrzycowej można postawić już za pomocą badania klinicznego, powinno ono być jednak w okresie późniejszym potwierdzone badaniami dodatkowymi (inwazyjnymi i nieinwazyjnymi). Wczesne rozpoznanie cukrzycy i modyfikacja współistniejących czynników ryzyka neuropatii, takich jak palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu czy nadciśnienie tętnicze, pozwalają na zapobieganie, opóźnienie wystąpienia lub spowolnienie postępu neuropatii cukrzycowej [14–17]. Czas rozpoznania neuropatii cukrzycowej ma szczególnie duże znaczenie, ponieważ efektywna interwencja terapeutyczna jest możliwa jedynie w przedklinicznej lub wczesnej fazie zaburzeń czynności. Elementy wywiadu i badania przedmiotowego użyteczne w rozpoznawaniu neuropatii cukrzycowej wymieniono w tabeli 5.

■ Podstawowe metody diagnostyczne

Badanie kliniczne jest tradycyjnym sposobem rozpoznania neuropatii cukrzycowej. Wymaga starannej oceny klinicznej objawów pogorszenia funkcji czuciowej, ruchowej i autonomicznej. Dostarcza ono w szybki sposób wskaźnik obecności neuropatii, jednakże zmienność uzyskiwanych wyników przez różnych badaczy ogranicza powtarzalność i wiarygodność oceny.

Badanie funkcji czuciowych. Szczegółowe badanie czucia jest niezbędne, ponieważ rutynowe badanie kliniczne wykrywa zaburzenia o stosunkowo dużym stopniu zaawansowania. Nierzadkie są przypadki wybiórczego zajęcia poszczególnych włókien. Bar-

do istotna jest współpraca pacjenta w trakcie badania. Poniżej opisano sposoby badania podstawowych rodzajów czucia.

1. **Czucie wibracji** — próg odczuwania wibracji jest zwykle określany za pomocą stroika 128 Hz. Tym sposobem ocenia się wyłącznie grube zmielinizowane włókna. Odczuwanie wibracji bada się rutynowo na czubku palucha stopy lub na kostce bocznej. Istnieje możliwość zastosowania bardziej skomplikowanej aparatury, takiej jak Biothesiometer czy Vibrometer, ma to jednak miejsce zwykle w ośrodkach klinicznych i stosowane jest w celach naukowych.
2. **Czucie delikatnego dotyku** — tego rodzaju bodźce są przewodzone przez grube zmielinizowane włókna $A\alpha$ i $A\beta$. Do oceny delikatnego dotyku stosowane są monofilamenty Semmes-Weinstein 5.07. Są to cienkie włókna nylonowe, którymi uciska się badane miejsce — ugięcie monofilamentu jest indykatorem wywieranego ucisku. Brak odczuwania monofilamentu 10 g wskazuje na ryzyko owrzodzenia stopy u pacjenta.
3. **Czucie temperatury** — odczuwanie ciepła i zimna powinno być oceniane osobno. Bodźce związane z ciepłem są przewodzone przez najmniejsze niezmielinizowane włókna typu C. Bodźce odczuwania zimna trafiają do ośrodkowego układu nerwowego poprzez cienkie zmielinizowane włókna $A\beta$. Specjalistyczna aparatura stosowana do badania progów termicznych jest droga i wykorzystywana praktycznie wyłącznie do celów naukowych.

Skale klinimetryczne. Próbą ułatwienia i obiektywizacji klasycznego badania klinicznego w ocenie neuropatii było wprowadzenie skal klinimetrycznych. Obejmują one elementy wywiadu i badania przedmiotowego, istotne w rozpoznawaniu i ocenie zaawansowania neuropatii cukrzycowej. Do najbardziej rozpowszechnionych należą *Neuropathy Symptoms Score*, *Neuropathy Disability Score* [18] oraz *Michigan Neuropa-*

Tabela 5

Elementy składowe procesu rozpoznawania i oceny neuropatii cukrzycowej

Wywiad
<ul style="list-style-type: none"> ■ Pytania ukierunkowane na objawy neuropatii cukrzycowej (por. tab. 2) ■ Ocena dotychczasowego przebiegu cukrzycy, stosowanego leczenia, dzienniczka poziomu glikemii i poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) ■ Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy i neuropatii cukrzycowej ■ Analiza przyjmowanych leków, z uwzględnieniem leków wydawanych bez recepty, preparatów ziołowych i homeopatycznych oraz ekspozycji na czynniki środowiskowe ■ Wywiad w kierunku innych możliwych przyczyn neuropatii: niedoboru witaminy B₁₂, alkoholizmu, wpływu czynników toksycznych, leków, chorób nowotworowych i autoimmunologicznych
Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> ■ Parametry życiowe, skala oceny bólu ■ Pomiar ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej i stojącej celem oceny ortostatycznych spadków ciśnienia ■ Badanie układu sercowo-naczyniowego — obecność zaburzeń rytmu serca, tętna na naczyniach obwodowych, obrzęków, przedłużonego powrotu włósniczkowego ■ Badanie skóry — obecność owłosienia na kończynach (utrata?), zmiany skóry i paznokci (w tym modzele), obszary zaczerwienienia skóry, szczególnie między palcami ■ Badanie z użyciem nylonowego monofilamentu Semmes-Weinstein 5.07 (10 g) ■ Badanie stóp — obecność asymetrii, palców młotkowatych, spłycenia wysklepienia stopy ■ Ocena objawów związanych z dolegliwościami zgłaszanymi w wywiadzie
Coroczne badanie chorego na cukrzycę
<ul style="list-style-type: none"> ■ Badanie w kierunku neuropatii według powyższego schematu ■ Badanie funkcji czuciowych, nerwów czaszkowych, ruchomości biernej i siły mięśniowej kończyn <ul style="list-style-type: none"> Należy udokumentować rozkład, nasilenie i rodzaj zaburzeń czucia i funkcji ruchowych Ocena funkcji cienkich włókien nerwowych za pomocą badania czucia temperatury, delikatnego dotyku lub uklucia Ocena grubych włókien nerwowych za pomocą badania czucia wibracji, ułożenia, rozróżniania dotyku i uklucia, testu dyskryminacji dotyku oraz siły mięśniowej ■ Badanie układu autonomicznego, z uwzględnieniem oceny ortostatycznych spadków ciśnienia krwi <ul style="list-style-type: none"> Przy obecności neuropatii czuciowej należy rozważyć badanie zmienności akcji serca (Holter EKG) Zmienność akcji serca powinna być oceniona przy czasie trwania choroby > 10 lat w cukrzycy typu 1 i > 5 lat w cukrzycy typu 2. Rozpoczęcie programu ćwiczeń fizycznych powinno być poprzedzone testem wysiłkowym

thy Screening Instrument [19]. Stosowanie powyższych skal zwiększa powtarzalność uzyskiwanych wyników badania funkcji obwodowego układu nerwowego.

Badania elektrofizjologiczne. Są szeroko stosowane w diagnostyce i monitorowaniu progresji neuropatii cukrzycowej i przez niektórych uważane za „złoty standard” rozpoznawania neuropatii. Metodą tą ocenia się zarówno włókna czuciowe, jak i ruchowe, rejestrując amplitudę odpowiedzi — odpowiednio czuciowy potencjał czynnościowy

(SNAP, *sensory nerve action potential*) i złożony ruchowy potencjał czynnościowy (CMAP, *compound muscle action potential*) — oraz wyznaczając szybkość przewodzenia włókien. Badania te, a w szczególności zastosowanie samego przewodnictwa nerwowego, mogą być jednak nieadekwatne w ocenie wczesnej dysfunkcji u niektórych pacjentów. Wynika to z niewielkiego stopnia demielinacji we wczesnym stadium neuropatii. Amplituda odpowiedzi może być skorelowana z gęstością włókien nerwowych otrzy-

maną z badań populacyjnych, jednakże zmiana tego parametru w czasie może nie być natychmiast widoczna u konkretnego chorego z powodu znacznej zmienności w kolejnych pomiarach amplitudy.

Badanie funkcji autonomicznej. Istnieją przyłóżkowe testy umożliwiające ewaluację autonomicznej neuropatii sercowo-naczyniowej. Za pomocą testu Ewinga (tab. 6) ocenia się funkcję układu przywspółczulnego (zmienność akcji serca w próbie Valsalvy, przy głębokim oddychaniu i po zmianie pozycji na stojącą) i współczulnego (zmienność ciśnienia tętniczego przy zmianie pozycji na stojącą i po wysiłku fizycznym). Test cechuje się znaczną czułością, dając nieprawidłowy wynik u ponad 20% osób z cukrzycą, podczas gdy tylko niewielka ich grupa cierpi z powodu objawowej neuropatii autonomicznej. Przy obecności niespecyficznych objawów, takich jak biegunka czy zaburzenia żołądkowe, wynik testów autonomicznych jest zawsze nieprawidłowy. Do oceny układu autonomicznego stosowane są także metody elektrofizjologiczne. Wy-

różniamy wśród nich inwazyjne (mikroneuronografia) oraz nieinwazyjne (współczulne potencjały skórne). W przypadku mikroneuronografii w okolicę drobnych nerwów obwodowych zawierających włókna współczulne wprowadza się mikroelektrody igłowe, rejestrując spontaniczną czynność włókien potowydzielniczych (SSNA, *skin sympathetic nerve activity*) oraz naczynioruchowych (MSNA, *muscle sympathetic nerve activity*) [20]. Badanie współczulnych potencjałów skórnych (SSR, *sympathetic skin response*) polega na rejestracji przy użyciu elektrod powierzchniowych, a następnie analizie synchronicznej czynności gruczołów potowych wywołanej stymulacją włókien współczulnych przez nieoczekiwany bodziec [21]. Istnieje możliwość badania dodatkowych funkcji autonomicznych, jak choćby reakcji ciśnienia tętniczego krwi na izometryczny skurcz mięśni dłoni, funkcji źrenic czy wydzielania łez (test Schirmera). Do zaawansowanej analizy zmienności rytmu zatokowego serca wykorzystuje się analizę widmową (spektralną) [22].

Tabela 6

Ocena autonomicznej funkcji sercowo-naczyniowej — test Ewinga

	Norma	Wynik graniczny	Wynik nieprawidłowy
Układ przywspółczulny — zmienność akcji serca			
Próba Valsalvy (współczynnik Valsalvy)	≥ 1,21	1,11–1,20	≤ 1,10
Głębokie oddychanie (maks./min. akcja serca; uderzenia/min)	≥ 15	11–14	≤ 10
Pionizacja (wskaźnik pionizacji 30:15; zmienność R-R)	≥ 1,04	1,01–1,03	≤ 1,00
Układ współczulny — zmienność ciśnienia tętniczego			
Pionizacja (obniżenie skurczowego ciśnienia krwi; mm Hg)	≤ 10	11–29	≥ 30
Wysiłek (wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi; mm Hg)	≥ 16	11–15	≤ 10
Współczynnik Valsalvy — iloraz maksymalnego odstępu R-R krzywej EKG w fazie 4. próby Valsalvy (wzrost ciśnienia tętniczego krwi powyżej wartości stwierdzanych przed testem z następową bradykardią) do minimalnego odstępu R-R w fazie 2.–3. (faza 2.: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, a następnie jego normalizacja, czemu towarzyszy przyspieszenie czynności serca; faza 3.: wzrost ciśnienia tętniczego krwi z przyspieszeniem czynności serca) [RR maks. (4)/RR min. (2–3)]. Faza 1. próby Valsalvy obejmuje przejściowy wzrost ciśnienia krwi i obniżenie rytmu serca w wyniku zwiększenia napływu krwi do krążenia obwodowego.			
Wskaźnik pionizacji 30:15 — iloraz maksymalnego odstępu RR około 30. (zwykle 21.–45.) uderzenia serca do minimalnego odstępu RR około 15. (zwykle 5.–25.) uderzenia serca po pionizacji [RR maks. (21–45)/RR min. (5–25)].			

■ **Nowe metody diagnostyczne**

Trepanobiopsja skóry z barwieniem immunohistochemicznym — u pacjenta miejscowo znieczulonego lignokainą z zachowaniem zasad aseptyki pobiera się wycinki skóry (średnicy 3–4 mm), które utrwała się w formalinie. Są one następnie cięte na skrawki mrożone grubości 50 μm i poddawane obróbce immunohistochemicznej z użyciem dostępnych na rynku przeciwciał poliklonalnych skierowanych przeciwko białku PGP 9,5. Tą metodą można bez trudu określić ilościowo gęstość włókien nerwowych w próbce, ze zgodnością między badaczami (*interobserver agreement*) sięgającą 96%. W badaniach stwierdzono obniżony poziom substancji P i CGRP (peptydu pochodnego genu kalcytoniny) w próbkach z biopsji skóry pacjentów chorych na cukrzycę, którzy nie mieli żadnych klinicznych ani elektrofizjologicznych wykładników neuropatii [23]. U chorych z jawną klinicznie neuropatią w sposób postępujący spada liczba włókien CGRP dodatnich i zmniejszeniu ulegają zaopatrywane przez nie fragmenty skóry. Przewagą połączenia trepanobiopsji skóry i barwienia immunohistochemicznego z użyciem specyficznych przeciwciał jest minimalna inwazyjność, wiarygodność, możliwość oceny ilościowej oraz dająca się udowodnić korelacja z określoną klinicznie ciężkością choroby.

Ilościowe badanie czucia (QST, *quantitative sensory testing*) ułatwia wczesne rozpoznanie i dokładną ocenę neuropatii cukrzycowej. W QST standaryzowana aparatura do badania czucia umożliwia stosowanie specyficznych bodźców o określonej intensywności do oznaczenia progów odczuwania. Próg jest determinowany minimalną energią bodźca, który jest wykrywany w 50% przypadków. Na rynku dostępnych jest kilka typów urządzeń do QST, różniących się nieznacznie sposobem prezentacji wyników, gabarytami i ceną. Badanie to dostarcza parametrycznej oceny funkcji czuciowych włókien o określonej średnicy. Nieprawidłowo-

ści w QST są odzwierciedleniem patologii aksonalnej lub zaburzeń w przekazywaniu bodźców czuciowych. Opublikowane badania wskazują, że u chorych na cukrzycę nieprawidłowości w poziomie neurotransmiterów peptydowych na dystalnych końcach obwodowych włókien nerwowych mogą się pojawić, zanim utrata aksonów stanie się wykrywalna. Badanie progu czucia wibracji za pomocą QST pozwala wykryć subkliniczną neuropatię u dzieci i młodzieży ze stwierdzoną cukrzycą typu 1. Istnieją jednak dwa podstawowe ograniczenia związane z QST. Po pierwsze, jest to metoda półobiektywna, na której wyniki ma wpływ uwaga, jak i motywacja pacjenta. Po drugie, nieprawidłowości wykrywane za pomocą QST mogą wynikać także z patologii rdzenia kręgowego czy uszkodzeń kory mózgowej. Ilościowe badanie czucia charakteryzuje się zatem dużą czułością w wykrywaniu neuropatii obwodowej, nie jest jednak specyficzne dla tego schorzenia.

Wśród nowszych metod diagnostycznych należy wymienić także ewaporymetrię, polegającą na ilościowym pomiarze wydzielanej przez skórę pary wodnej, pozwalającą ocenić funkcję układu autonomicznego i naczynioruchową oraz laserowe potencjały wywołane, przydatne szczególnie przy izolowanym uszkodzeniu cienkich włókien nerwowych, odpowiedzialnych za odczuwanie bólu i temperatury.

ZAPOBIEGANIE POWIKŁANIOM NEUROPATII CUKRZYCOWEJ

■ **Kontrola glikemii**

Badanie *Diabetes Control Complications Trial* (DCCT) pokazało, że **ściśła kontrola glikemii może spowodować 60-procentową redukcję ryzyka rozwoju istotnej klinicznie neuropatii** [24]. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę opublikowane w 2010 roku wyznacza ściśle określone kryteria wyrównania cukrzycy, w których istotne znaczenie mają



W czasie każdej wizyty lekarz powinien ocenić wizualnie stopy pacjenta w celu stwierdzenia oznak neuropatii lub wczesnych uszkodzeń

poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1C}), glikemia na czczo i po posiłku (tab. 7) [25].

Osiągnięcie tych kryteriów jest w chwili obecnej najlepszym znanym sposobem zapobiegania powstawaniu neuropatii cukrzycowej i innych powikłań cukrzycy.

■ Pielęgnacja stóp

Codzienna pielęgnacja stóp ma zasadnicze znaczenie w zapobieganiu powikłaniom neuropatii cukrzycowej. Pacjent powinien być poinstruowany o konieczności codziennego kontrolowania stóp w kierunku obecności suchej lub pękającej skóry, szczelin, tworzenia się modzeli na podeszwie oraz objawów infekcji w przestrzeniach między palcami i wokół paznokci. Należy unikać stosowania miejscowych maści w miejscach narażonych na otarcia i podrażnienia, szczególnie w przestrzeniach między palcami [26]. Odpowiednio dobrane obuwie ma zasadnicze znaczenie. Nowe buty są częstą przyczyną owrzodzeń, więc należy stopniowo przyzwyczajać do nich stopy. Chorzy powinni także unikać źródeł możliwych urazów, a więc chodzenia boso, nieprawidłowego obcinania paznokci, kontaktu stóp z gorącymi przedmiotami lub substancjami chemicznymi, takimi jak woda utleniona, jodyna czy środkami ściągającymi (np. oczar wirginijski). W czasie każdej wizyty lekarz powinien ocenić wizualnie stopy pacjenta w celu stwierdzenia oznak neuropatii lub wczesnych uszkodzeń — pęknięć skóry, zaczerwienienia, obecności modzeli, osłabionego

lub zniesionego tętna na grzbiecie stopy, opóźnionego wypełniania włośniczek (badane przez ucisk płytki paznokciowej), deformacji kostnych czy zniesienia tak zwanego czucia ochronnego. To ostatnie jest oceniane za pomocą monofilamentu Semmes-Weinstein 5.07 (10 g) [26, 27]. *American Diabetes Association* zaleca dokładne badanie stóp u każdego chorego na cukrzycę co najmniej raz w roku. W przypadku rozpoznanej neuropatii cukrzycowej pielęgnacja stóp staje się podstawowym narzędziem zapobiegania owrzodzeniom, infekcjom i amputacjom. W tym celu chorzy wymagają wielospecjalistycznej opieki.

LECZENIE

Neuropatie ogniskowe najczęściej ulegają samoistnemu wyleczeniu lub nie wykazują reakcji na jakąkolwiek terapię. Działania lecznicze są więc skierowane głównie na dystalną symetryczną polineuropatię czucioworuchową i leczenie objawów neuropatii autonomicznej. Ogólnie w leczeniu neuropatii cukrzycowej można wyróżnić dwa główne kierunki: leczenie objawowe oraz leczenie wspomagające regenerację nerwów.

■ Leczenie objawowe

Najczęstszym objawem jest ból, który może być powierzchowny, głęboki lub tępy. Zaplanowanie nad bólem jest trudne, a efekty leczenia są często niezadowalające. Nie istnieje jednolity schemat postępowania u każdego chorego z neuropatią cukrzycową. Nie-

Tabela 7

Kryteria wyrównania cukrzycy

- $HbA_{1C} \leq 7\%$ ($\leq 6,5\%$ w odniesieniu do cukrzycy typu 1 oraz w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2)
- **Glikemia na czczo** 70–110 mg/dl (3,9–6,1 mmol/l)
Glikemia na czczo i przed posiłkami w osoczu żylnym, w tym również w samokontroli
- **Glikemia 2 godziny po posiłku** < 160 mg/dl (8,9 mmol/l) (< 140 mg/dl [7,8 mmol/l] w odniesieniu do cukrzycy typu 1 oraz w przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2)
Podczas samokontroli

Na podstawie: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

odzowna jest cierpliwość, zarówno po stronie pacjenta, jak i lekarza, który często zmuszony jest metodą prób i błędów poszukiwać skutecznej terapii. Samo zapewnienie chorego, że ból nie jest elementem trwałym, powoduje jego złagodzenie, a także zmniejszenie związanych z bólem lęku i depresji. Do złagodzenia bólu można zastosować także środki wymienione niżej.

Kapsaicyna — przeczulica powierzchniowa z palącym i przeszywającym dyzestetycznym bólem jest typowym objawem patologii włókien C, reagującym na miejscowo zastosowaną kapsaicynę. Jest ona trans-8-metylo-N-wanilino-6-nonemidem, ekstrahowanym z pieprzu chilli (może być przygotowana w warunkach domowych, przez dodanie 3 łyżeczek pieprzu Cayenne do słoika zimnej śmietany). Miejscowe zastosowanie powoduje zmniejszenie ilości substancji P, głównego neuroprzekaźnika aferentnych włókien nocyceptywnych. Spadek ilości substancji P może wynikać z wydzielania jej z zakończeń nerwowych, zmniejszonego uzupełniania jej zapasów w zakońzeniach nerwowych spowodowanego upośledzonym transportem aksonalnym czy zahamowania jej produkcji. Kapsaicyna powinna być stosowana w stężeniu 0,075% 4 razy dziennie miejscowo na bolące okolice. Wnioski płynące z przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że odczuwalna poprawa pojawia się po co najmniej 4-tygodniowym stosowaniu kapsaicyny.

Obecnie w aptekach dostępne są plastry o dużym stężeniu kapsaicyny (8%), co ma zwiększać jej skuteczność bez istotnego nasilania objawów niepożądanych, są one jednak kosztowne.

Klasyczne środki przeciwbólowe nie cieszą się dobrą sławą w leczeniu neuropatii cukrzycowej. Z jednej strony ich skuteczność jest niewielka, z drugiej mają liczne działania niepożądane. Długotrwałe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych działa hepatotoksycznie, podczas gdy środki

narkotyczne powodują uzależnienie i nasilają objawy neuropatii autonomicznej.

Trójpierścieniowe leki antydepresyjne — jest to najczęściej stosowana grupa leków w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych w przebiegu neuropatii cukrzycowej. Podwójnie ślepe próby z ich użyciem wykazały znaczną skuteczność w redukcji bólu o typie palącym, tęnym, ostrym, pulsującym i kłującym. Stosowanie amitriptyliny jest przeciwskazane u chorych z blokiem przewodzenia w sercu, świeżym zawałem serca, niewydolnością serca, niedrożnością dróg moczowych, hipotensją ortostatyczną i jaskrą z wąskim kątem przesączania. Terapia powinna zacząć się od niskich dawek (rzędu 10–20 mg na noc), które należy stopniowo zwiększać do osiągnięcia efektu przeciwbólowego lub pojawienia się efektów ubocznych uniemożliwiających dalszy wzrost dawki. Dla złagodzenia bólu wymagane jest często stosowanie dawek rzędu 150 mg dziennie przez 3 do 6 tygodni. Odstawianie leku powinno następować stopniowo w celu uniknięcia bezsenności z odbicia. Leki z tej grupy wykazują działanie na ośrodkowy układ nerwowy, hamując wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny w obrębie synaps biorących udział w hamowaniu przewodzenia bodźców bólowych. Działanie przeciwbólowe trójcyklicznych leków antydepresyjnych wydaje się niezależne od działania poprawiającego nastrój.

Leki przeciwdrgawkowe — do częściej używanych należą karbamazepina, gabapentyna i fenytoina. Karbamazepina jest najczęściej stosowanym lekiem tej grupy. Terapię należy rozpocząć od niskiej dawki, rzędu 100 mg i zwiększać ją stopniowo do osiągnięcia istotnego zmniejszenia dolegliwości lub pojawienia się objawów niepożądanych. Przy rozpoczynaniu leczenia konieczne jest wykonanie morfologii krwi oraz oznaczenie parametrów wątrobowych i poziomu elektrolitów, które należy powtarzać co miesiąc w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii, ponieważ częstym efektem niepożą-



Trójpierścieniowe leki antydepresyjne — jest to najczęściej stosowana grupa leków w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych w przebiegu neuropatii cukrzycowej

”
**Postępowanie
w porażeniu żołądka
obejmuje spożywanie
mniejszych posiłków
kilką razy dziennie,
ograniczenie tłuszczów
w diecie, dobrą kontrolę
glikemii oraz stosowanie
leków prokinetycznych**

danym jest leukopenia i hiponatremia. Alternatywą dla karbamazepiny jest jej pochodna, okskarbazepina, która jest lekiem bardziej bezpiecznym i dającym mniej działań niepożądanych. Innym lekiem przeciwdrgawkowym stosowanym w leczeniu neuropatii cukrzycowej jest gabapentyna, której skuteczność wykazano w wielośrodkowym badaniu klinicznym u chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Częstymi objawami niepożądanymi terapii tym lekiem są bóle i zawroty głowy oraz senność. Terapię należy rozpocząć od dawki 300 mg dziennie i stopniowo zwiększać do złagodzenia objawów lub osiągnięcia maksymalnej dawki 2400 mg na dobę. Klonazepam, znajdujący także zastosowanie w leczeniu zespołu niespokojnych nóg, jest również wymieniany wśród leków skutecznych w leczeniu neuropatii, jego zastosowanie ogranicza jednak szybki efekt uzależnienia.

Inne środki — w neuropatii cukrzycowej próbuje się stosować także baklofen, klonidynę, lignokainę oraz tramadol. Pewną rolę w terapii objawowej odgrywają preparaty witamin z grupy B, wspomagające procesy regeneracyjne w obrębie nerwów. Procedury nefarmakologiczne, charakteryzujące się ograniczoną skutecznością, obejmują sympatektomię, tak zwane blokady farmakologiczne oraz elektryczną stymulację rdzenia kręgowego, mającą na celu zmodyfikowanie odczuwania bodźców bólowych. Dobre efekty w łagodzeniu bólu neuropatycznego w przebiegu bolesnej neuropatii osiągane są także za pomocą odpowiednio dostosowanej fizykoterapii.

■ **Leczenie neuropatii autonomicznej**

Ma charakter wyłącznie paliatywny i służy poprawieniu jakości życia chorych przy użyciu metod farmakologicznych i nefarmakologicznych.

Hipotensja ortostatyczna — w łagodnym niedociśnieniu ortostatycznym wystarczające mogą okazać się dieta z wysoką zawartością sodu, unoszenie zagłówka łóżka w trak-

cie snu lub stosowanie pończoch uciskowych na całe ciało. Interwencje farmakologiczne obejmują mineralokortykoidy (fludrokortyzon), środki sympatykomimetyczne (midodryna, klonidyna, johimbina), β -adrenolityki z lub bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (propranolol, pindolol), środki presyjne (dihydroergotamina, kofeina), inhibitory syntezy prostaglandyn (indometacyna, ibuprofen, naproksen) oraz środki antyserotonergiczne. Leczenie rozpoczyna się od fludrokortyzonu w dawce 0,1 do 0,5 mg co 6 godzin. Przy braku reakcji można dołączyć środek sympatykomimetyczny lub inhibitor syntezy prostaglandyn. Objawy odporne na leczenie wymagają kombinacji wyżej wymienionych środków.

Dolegliwości żołądkowo-jelitowe — uszkodzenie włókien autonomicznych górnego odcinka przewodu pokarmowego jest często bezobjawowe. Upośledzenie perystaltyki przełyku może zaowocować zaburzeniami przełykania i uczuciem pieczenia w okolicy sercowej. Porażenie żołądka, z jego opóźnionym i nieskoordynowanym opróżnianiem może powodować uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, uporczywe wymioty, utratę masy ciała oraz zaburzenia kontroli glikemii. Postępowanie w porażeniu żołądka obejmuje spożywanie mniejszych posiłków kilka razy dziennie, ograniczenie tłuszczów w diecie, dobrą kontrolę glikemii oraz stosowanie leków prokinetycznych. Należą do nich metoklopramid (10–20 mg co 6 godzin), domperidon (10–20 mg co 4–6 godzin), cizapryd (10 mg co 8 godzin) czy erytromycyna (250 mg co 8 godzin) — wszystkie przyjmowane około 2 godzin przed posiłkiem. Przy nietolerancji leków doustnych metoklopramid i erytromycyna mogą być podawane dożylnie. W wypadku ciężkiego porażenia żołądka chorzy mogą wymagać hospitalizacji, podawania płynów dożylnie, leków drogą pozajelitową oraz założenia sondy dożołądkowej. W pojedynczych przypadkach konieczne jest odżywianie dojelito-

we. W skład obrazu klinicznego enteropatii wchodzi zarówno biegunki, jak i zaparcia. W patogenezie biegunek cukrzycowych znaczenie mają: zaburzenia motoryki żołądkowo-jelitowej, skrócenie czasu przejścia pokarmu przez jelita, zmniejszenie wchłaniania płynów, nadmierny rozplem bakterii, niewydolność trzustki, współistniejący zespół złego wchłaniania oraz nieprawidłowości w metabolizmie kwasów żółciowych. Patofizjologia zapać w przebiegu cukrzycy pozostaje słabo poznana, bierze się pod uwagę utratę poposiłkowego odruchu żołądkowo-okrężniczego. W objawowym leczeniu biegunek cukrzycowych stosuje się loperamid, difenoksyilat i fosforan kodeiny. Klonidyna jest pomocna w zmniejszeniu pośredniczonego przez receptory $\alpha 2$ -adrenergiczne wchłaniania jelitowego. Krótkotrwałe przeleczenie szerokospektralnym antybiotykami (ampicylina, tetracyklina) pomaga w biegunkach spowodowanych nadmiernym rozplemem bakterii.

Zaburzenia pęcherza moczowego — choroby z pęcherzem neurogennym nie są w stanie odczuwać wypełnienia pęcherza; wskazane jest poinstruowanie chorego co do konieczności palpacyjnej oceny wielkości pęcherza. Opróżnienie pęcherza można osiągnąć przez mechaniczny ucisk okolicy nadłonowej (manewr Credego) lub okresowe cewnikowanie. Środki parasympatikomimetyczne, takie jak betanechol, mogą być pomocne, jednak często nie są wystarczające do całkowitego opróżnienia pęcherza. Przedłużone rozluźnienie zwieracza cewki moczowej można osiągnąć, podając $\alpha 1$ -adrenolityki, takie jak doksazosyna. Przy nieskuteczności środków farmakologicznych u mężczyzn pomocna może okazać się chirurgiczna plastyka szyi pęcherza moczowego. Dysfunkcję seksualną u mężczyzn próbuje leczyć się iniekcjami papaweryny do prącia lub urządzeniami próżniowymi. Gdy środki te zawodzą, istnieje możliwość zastosowania protez półsztywnych i sztywnych. W zaburzeniach erekcji stosuje

się coraz częściej sildenafil. Jako inhibitor hydrolizy cyklicznego guanozynomonofosforanu w ciele jamistym zwiększa on odpowiedź prącia na stymulację seksualną. Kontrolowane badania kliniczne wykazały znamienne większą skuteczność sildenafilu w porównaniu z placebo.

■ **Modyfikacja przebiegu cukrzycy**

Postępowanie medyczne w dystalnej neuropatii cukrzycowej nie daje zadowalających efektów. Prowadzi się działania hamujące rozwój neuropatii (prewencja pierwotna) oraz mające na celu spowolnienie lub zahamowanie postępu już rozwiniętej neuropatii (prewencja wtórna). **Najistotniejszym czynnikiem prewencyjnym jest optymalna kontrola glikemii.** Inhibitory reduktazy aldozowej, niezbędne kwasy tłuszczowe czy leki wazodylatacyjne są w trakcie badań klinicznych, podczas gdy pozostałe substancje jedynie w fazie eksperymentalnej.

Zoptymalizowana kontrola glikemii — badania DCCT i UKPDS, kamienie milowe w badaniach nad cukrzycą, pokazały, że dobra kontrola glikemii pozwala zapobiec lub opóźnić rozwój neuropatii cukrzycowej [27]. Efektywność normoglikemii w poprawie funkcji uszkodzonych nerwów została udowodniona u niektórych pacjentów poddanych łącznej transplantacji trzustki i nerek.

Inhibitory reduktazy aldozowej zapobiegają przemianie glukozy w sorbitol w stanach hiperglikemii, hamując tym samym szlak polioli. Do tej grupy leków zaliczamy alreastat, tolerestat, epalrestat, sorbinil i zopolrestat. Istnieje wiele kontrowersji dotyczących mechanizmu działania tych substancji. Teorie sięgają od zmiany metabolizmu fosfatydyloinozytolu i aktywności Na^+/K^+ ATP-azy, poprzez zmniejszanie poziomu glutationu aż do rozszerzania naczyń i poprawy zaopatrzenia nerwów w krew [28]. Niemniej jednak rezultaty przeprowadzonych u ludzi klinicznych badań kontrolnych są dużo bardziej rozczarowujące w porówna-



W objawowym leczeniu biegunek cukrzycowych stosuje się loperamid, difenoksyilat i fosforan kodeiny



Opróżnienie pęcherza można osiągnąć przez mechaniczny ucisk okolicy nadłonowej (manewr Credego) lub okresowe cewnikowanie

**”
Często jedynym objawem
zakażenia rany u chorych
na cukrzycę jest brak
postępu gojenia rany
stopy lub pogorszenie
kontroli glikemii**

**”
Jedynie wczesne
wykrycie neuropatii
cukrzycowej daje
realne szanse na
zahamowanie jej postępu
i zapobiegnięcie
nieodwracalnemu
uszkodzeniu nerwów**

niu z widoczną poprawą funkcji nerwów w badaniach na zwierzętach z cukrzycą.

Kwas γ -linolenowy (GLA) jest ważnym elementem składowym fosfolipidów błony neuronalnej, a także substratem w syntezie prostaglandyny E i prostacykliny, mających duże znaczenie w zachowaniu prawidłowej perfuzji nerwów. U chorych na cukrzycę upośledzona jest przemiana kwasu linolenowego w GLA i następczy metabolizm tej substancji, co może mieć znaczenie w patogenezie neuropatii cukrzycowej. Badanie oceniające efekty stosowania GLA przez 12 miesięcy ukazało poprawę stanu klinicznego i wyników badań elektrofizjologicznych. Trwają także badania możliwości zastosowania innych substancji, takich jak N-acetylo-L-karnityna, gangliozydy, końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE) czy ludzkie immunoglobuliny podawane dożylnie.

Kwas α -liponowy (ALA) powoduje zmniejszenie stresu oksydacyjnego komórek i szybkości glikacji białek, obniżając przez to stężenie produktów nieenzymatycznej glikacji białek [29]. Dodatkowo powoduje obniżenie insulinooporności u chorych na cukrzycę typu 2 i wykazuje synergistyczne działanie z pochodnymi sulfonylomocznika. Jest szczególnie polecany w bolesnych postaciach neuropatii. W terapii stosuje się dawkę 600 mg raz dziennie.

Leki wazoaktywne — ze względu na postulowaną teorię naczyniową powstawania neuropatii cukrzycowej stosuje się preparaty poprawiające ukrwienie tkanek i miejscowe krążenie krwi, takie jak pentoksyfilina, cynnaryzyna czy flunaryzyna.

■ **Leczenie wspomagające regenerację nerwów**

Substancje wspomagające regenerację nerwów określane są jako czynniki neurotro-

ficzne. Są one definiowane jako naturalnie występujące białka, wydzielane przez docelowe tkanki zaopatrywane przez czynny neuron, wiążące się ze specyficznymi receptorami i następnie przemieszczane transportem wstecznym do ciała neuronu, gdzie regulują ekspresję genów poprzez układy przekaźników wtórnych. Odkryto wiele czynników neurotroficznyc wywierających wpływ na specyficzne populacje neuronów obwodowego układu nerwowego. Niektóre z nich mogą okazać się skuteczne w leczeniu obwodowej neuropatii cukrzycowej, jednakże dotychczas żaden z nich nie jest dostępny do rutynowego stosowania — są testowane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Wśród najbardziej obiecujących znajdują się czynnik wzrostu nerwów z rodziny genu neurotrofiny (NGF), czynniki neurotroficzne pochodzenia mózgowego (BDNF), neurotrofina, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF) i czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego (GDNF).

PODSUMOWANIE

Neuropatia cukrzycowa jest najczęstszym powikłaniem neurologicznym cukrzycy, powodującym poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne. Jej rozwój jest stopniowy, początkowo bezobjawowy i związany ze stanami hiperglikemii. Jedynie wczesne wykrycie neuropatii cukrzycowej daje realne szanse na zahamowanie jej postępu i zapobiegnięcie nieodwracalnemu uszkodzeniu nerwów. Najistotniejszym czynnikiem przeciwdziałającym rozwojowi neuropatii i hamującym jej postępowanie jest optymalizacja kontroli glikemii. W fazie zaawansowanej pozostają próby leczenia objawowego, w zależności od rodzaju dominujących objawów.

PIŚMIENNICTWO

1. Perkins B.A., Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114: 1167–1175.
2. Apfel S.C. Introduction to diabetic neuropathy. *Am. J. Med.* 1999; 107 (supl.): 1–8.
3. American Diabetes Association. Report and recommendation of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diab. Care* 1988; 11: 592–597.
4. Dyck P.J., Zimmermann B.R., Vilen T.H. i wsp. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N. Eng. J. Med.* 1988; 319: 542–548.
5. Greene D.A., Lattimer S.A., Sima A.A. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N. Eng. J. Med.* 1987; 316 (10): 599–606.
6. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A. i wsp. Vascular factors and metabolic interaction in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
7. Apfel S.C. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy. *Europ. Neurol.* 1999; 41: 27–34.
8. Boulton A.J.M., Worth R.C., Drury J. i wsp. Genetic and metabolic studies in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1984; 26 (1): 15–19.
9. Sidenius P., Jakobsen J. Retrograde axonal transport. A possible role in the development of neuropathy. *Diabetologia* 1981; 20: 110–112.
10. Lange D.J. i wsp. *Neuropatie nabyte*. W: Rowland L.P. (red.). *Neurologia Merritta*. Urban & Partner, Wrocław 2004: 624.
11. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. i wsp. Diabetic autonomic neuropathy. *Diab. Care* 2003; 26: 1553–1579.
12. Kozera G., Wolnik B., Kunicka K. i wsp. Cerebrovascular reactivity, intima-media thickness, and nephropathy presence in patients with type 1 diabetes. *Diab. Care* 2009; 32 (5): 878–882.
13. Chu N.V., Edelman S.V. Erectile dysfunction and diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2002; 2: 60–66.
14. Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J. i wsp. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 89–94.
15. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
16. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853. [opublikowana korekta ukazała się w: *Lancet* 1999; 354: 602]
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diab. Care* 2005; 28 (supl. 1): 4–36.
18. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle & Nerve* 1988; 11: 21–32.
19. Greene D.A., Martin C., Feldman E.L. i wsp. (for the EDIC Study Group). Neuropathy assessment by the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A51.
20. Vallbo A.B., Hagbarth K.E., Torebjorg H.E. Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol. Rev.* 1979; 29: 919–957.
21. Gutrecht J.A. Sympathetic skin response. *J. Clin. Neurophysiol.* 1994; 11: 519–524.
22. Neuman C., Schmid H. Standardization of computerized method for calculation of autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001; 30: 197–205.
23. Lindberger M., Schroder H.D., Schultzberg M. i wsp. Nerve fiber studies in skin biopsies in peripheral neuropathies: immunohistochemical analysis of neuropeptides in diabetes mellitus. *J. Neurol. Sci.* 1989; 93: 289–296.
24. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy — baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of diabetes mellitus control and complication trial. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 997.
25. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2010. *Diabet. Pol.* 2010; 11 (supl. A): A5–A6.
26. Frykberg R.G., Armstrong D.G., Giurini J. i wsp. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. *American College of Foot and Ankle Surgeons. J. Foot Ankle Surg.* 2000; 39 (supl. 5): 1–60.
27. National Diabetes Education Program. Feet can last a lifetime. Screening form for diabetes foot disease. Odczytano na stronie internetowej 13 lutego 2005 pod adresem: <http://ndep.nih.gov/resources/feet/screenfo.htm>.
28. Cameron N.E., Cotter M.A. Potential therapeutic approaches to the treatment and prevention of diabetic neuropathy: evidence from experimental studies. *Diabet. Med.* 1993; 10: 593–605.
29. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. i wsp. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004; 21: 114–121.