

Liečba diabetickej polyneuropatie

L. Lisý

Súhrn:

Diabetická neuropatia je najčastejšou komplikáciou diabetu. Údaje o jej výskyte sa v literatúre líšia. Závaží to okrem iného aj od použitých diagnostických metód. Pokračujúce bližšie rozpoznanie patogenetických mechanizmov vedúcich k léziám periférnych nervov sa stáva podkladom pre hľadanie ciest účinnejšieho terapeutického ovplyvnenia. Významnú úlohu v patogenéze diabetickej neuropatie zohráva okrem aktivácie metabolickej polyolovej dráhy tiež tvorba voľných kyslíkových radikálov, produkcia nadmerne glykolyzovaných koncových produktov a autoimunita. **Práca podáva aktuálny prehľad patogenetickej, ako aj symptomatickej terapie diabetickej neuropatie, opierajúci sa hlavne o článok Treatment of Diabetic Polyneuropathy - Update 2006, publikovaný v New York Academy of Sciences 2006 (1).**

Kľúčové slová:

diabetická neuropatia – patogenetická terapia – alfa-lipoová kyselina – neuropatická bolesť

Summary:

Diabetic polyneuropathy is the most frequent complication of diabetes. Data on its prevalence varies in literature on the subject. Apart from other factors, it depends on the diagnostic methods used. The growing knowledge of pathogenetic mechanisms resulting in peripheral nerve lesions has become the basis for the discovery of more effective therapeutic intervention. The formation of free oxygen radicals, the production of advanced glycosylated end-products, and autoimmunity play an important role in the pathogenesis of diabetic neuropathy, in addition to activation of metabolic polyol pathway. **The paper provides a current overview of both pathogenetic and symptomatic therapy of diabetic neuropathy primarily based on the article Treatment of Diabetic Polyneuropathy- Update 2006, published by the New York Academy of Sciences, 2006 (1).**

Key words:

diabetic neuropathy – pathogenetic therapy – alpha-lipoic acid – neuropathic pain

ÚVOD

Diabetické neuropatie (DN) sú heterogénnou skupinou lézií nervového systému, ktoré sa prejavujú širokým spektrom klinických príznakov (tab. 1). Periférna diabetická neuropatia (DPN) je často sprevádzaná intenzívnou bolesťou, znesť postihnutých a je zodpovedná za väčšinu netraumatických amputácií dolných končatín. Postihnutie autonómneho nervového systému sa môže prejaviť aj náhlým kardiálnym úmrtím, prípadne nemou ischémiou myokardu. Spoločnou hlavnou príčinou DPN, ako aj iných komplikácií diabetu, je porucha metabolizmu glukózy [1-5].

PATOGENETICKÉ MECHANIZMY DN A ICH TERAPEUTICKÉ OVPLYVNIENIE

Patogenetické mechanizmy, ktoré nakoniec vedú k multiorgánovým komplikáciám diabetu, sú heterogénne. Nepôsobia izolovane, ale vo vzájomnej interakcii. Zvýšená aktivácia polyolovej metabolickej dráhy sa pre-

javí intraneurálnou akumuláciou sorbitolu, fruktózy, depléciou myoinozitolu a redukciiu $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -ázovej aktivity. Poruchy metabolizmu N-6 esenciálnej mastnej kyseliny a prostaglandínov spôsobujú zmeny v štruktúre neuronálnych membrán a hemoreologické abnormality v mikrocirkulácii. Následná ischémi a hypoxia má za následok tvorbu voľných kyslíkových radikálov (oxidatívny stres), aktiváciu transkripčného faktora NF-kB a zvýšenie aktivity diacylglycerol (DAG) proteínkinázy C-beta (PKC-beta). Postupne narastá deficit neurotrofických faktorov: rastového faktoru nervu (NGF), neurotrofinu-3 (NT-3) a inzulínu príbuzného rastového faktoru (IGF). Narušuje sa transport rôznych substancií v axóne. Narastá množstvo neenzymaticky, nadmernou glykáciou vzniknutých koncových produktov (AGE) v nervoch a cievach. Prítomná je aktivácia imunitného systému s tvorbou antineuronálnych protilátok. Liečebné postupy,

opierajúce sa o predpokladané patogenetické mechanizmy, sú zhrnuté v tab. 2.

Z patogenetickej liečby sa jednoznačnejšie ukázala len alfa-lipoová kyselina (LK), ktorá je derivátom oktanoínovej kyseliny.

Tab. 1. Klasifikácia diabetickej neuropatie.

1. Rýchlo reverzibilné: Hyperglykemická neuropatia
2. Perzistentné symetrické polyneuropatie:
 - a) distálna symetrická senzi/motorická s predilekčným postihnutím hrubších vlákien
 - b) autonómne neuropatie
 - c) neuropatie s predilekčným postihnutím tenkých vlákien
3. Fokálne/multifokálne neuropatie
 - a) kraniálne neuropatie
 - b) torakoabdominálne radikulopatie
 - c) fokálne neuropatie na končatinách
 - d) proximálne neuropatie
 - e) kompresiou spôsobené neuropatie

Tab. 2. Liečba diabetickej neuropatie, opierajúca sa o predpokladané patogenetické mechanizmy.

Abnormalita	Produkt	Účel liečby
Polyolová dráha ↑	Inhibítory aldózoreduktázy v terapeutickom použití len Epalrestat v Japonsku	Sorbitol v nerve ↓
Myoinositol ↓	Myoinositol	Myoinozitol v nerve ↑
Syntéza GLA ↑	Gamalinolénová kyselina	Metabolizmus EFA ↑
Oxidatívny stres ↑	Alfa-lipoová kyselina Vitamin E	Voľné kyslíkové radikály ↓ Voľné kyslíkové radikály ↓
Hypoxia nervu ↑	Vazodilatancia ACE inhibítory Analógy prostaglandínu VEGF	Prietok krvi nervom ↑ Angiogeneza ↑
Proteínkináza C ↑	Inhibítory PKC-beta	Prietok krvi nervom ↑
C-peptid ↓	C-peptid	Prietok krvi nervom ↑
Neurotrofizmus ↓	Rastový faktor nervu (NGF)	Regenerácia nervu ↑
Metabolizmus LCFA ↓	Acetyl-L-karnitín	Akumulácia LCFA ↓
NEG ↑	Aminoguanidín	Akumulácia AGE ↓

NEG = neenzymatická glykácia; AGE = nadmerne glykolyzované koncové produkty; EFA = esenciálne mastné kyseliny;
LCFA = mastné kyseliny s dlhým reťazcom

Tab. 3. Liečba bolestivej formy diabetickej neuropatie.

Postupy	Produkt/opatrenie	Denná dávka
Optimálna kontrola diabetu	Diéta, OAD, inzulín	cieľ: HbA _{1c} < 7,0 %
Patogeneticky orientovaná liečba	Alfa-lipoová kyselina	600 mg v i. v. infúzii 1 200–1 800 mg p. o.
Symptomatická liečba	TCA	
	Amitriptylín a ďalšie	25–150 mg
	SSRI	
	Citalopram	40 mg
	Paroxetín	
	SSRNI	
	Venlafaxín	150–220 mg
	Duloxetín	60–120 mg
	Antikonvulzíva	
	Gabapentín	900–3 600 mg
	Pregabalín	300–600 mg
	Karbamazepín	200–600 mg
	Slabé opioidy	
Tramadol	50–400 mg	
Lokálna liečba		
Kapsaicín (krém 0,025%)	4-krát denne lokálne	
Bolesť rezistentná na štandardnú liečbu	Oxykodón	
	Elektrická stimulácia miechy	
Fyzikálna liečba	TENS, balneoterapia Akupunktúra a iné	

OAD = orálne antidiabetiká; SSRI = selektívne blokujúce spätné vychytávanie 5-HT; SSNRI = selektívne blokujúce spätné vychytávanie serotonínu a noradrenalinu; TENS = transtunálna selektívna elektrická stimulácia nervu

Vyskytuje sa v potrave a syntetizuje sa tiež v pečeni. Je prirodzeným kofaktorom pyruvát-dehydrogenázového komplexu. Má tiež

významný antioxidantný účinok. V redukovanej forme je schopná regenerovať GSH, ako aj indukovať syntézu GSH redukciiou

jeho prekursorovej molekuly cysteínu na cysteín. Tento sám má významnú funkciu v antioxidantívnej sieti [6]. LK prechádza hematoencefalickou bariérou. Pri experimentálnom diabete znižuje v centrálnom nervovom systéme diabetom spôsobenú aktiváciu kaspázy 3 [7]. Zistilo sa, že pri zle kompenzovanom diabete človeka LK zvyšuje antioxidantívnu ochranu [8]. Vo viacerých klinických štúdiách sa zistilo jej priaznivé terapeutické ovplyvnenie DN [9]. Metaanalýza 1 258 pacientov (infúzna liečba alfa-lipoovou kyselinou (600 mg i.v./deň), ako aj štúdia ALADIN III (600 mg kyseliny tioktovej p. o./3-krát denne) preukázali zlepšenie neuropatických symptómov diabetickej polyneuropatie [1]. Priaznivý účinok LK na prejavy DN sa zistil aj v ďalších klinických štúdiách [9-11]. Zo štúdie Sydney 2 vyplynulo, že optimálnou dávkou LK pri p. o. liečbe DN je 600 mg 1-krát denne (optimálne „risk-to-benefit ratio“) [9].

Gamalinolénová kyselina predstavuje významnú zložku fosfolipidov v membráne neurónov. Je súčasne substrátom pre syntézu prostaglandínov. V jednej dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdi sa zistilo pri jej použití priaznivé ovplyvnenie diabetickej neuropatie v klinickom obraze, ako aj elektrofyziologickom náleze [12].

Pri použití acetyl-L-karnitínu sa tiež zistilo priaznivé ovplyvnenie klinických prejavov DN, zvlášť jej bolestivej formy [13].

PKC inhibítory znižujú aktiváciu NF-kB a následne tvorbu voľných kyslíkových radikálov (ROS) [14]. Na základe pozitívnych výsledkov pri liečbe DN u experimentálnych zvierat prebiehajú v súčasnosti tiež klinické štúdie u pacientov s DN.

Zistilo sa, že benfotiamín má preventívny účinok na makro- a mikrovaskulárnu endotelovú dysfunkciu a oxidatívny stres v dôsledku pôsobenia nadmerne glykolyzovaných koncových produktov (AGE) u pacientov s diabetom 2. typu [15].

V zriedkavých prípadoch je potrebné zvážiť nasadenie imunomodulačnej liečby vzhľadom na spoluúčasť autoimunitných mechanizmov pri DN. Pri vyčerpaní možnosti bežnej terapie môže zlepšiť klinický stav pacienta podanie imunoglobulínov.

SYMPTOMATICKÁ LIEČBA DIABETICKEJ NEUROPATIE

U pacientov s diabetom mellitom je často v popredí klinického obrazu bolesť. Preto je symptomatická liečba prevažne zameraná na liečbu bolesti. Bežne používané anal-

getiká sú obyčajne neúčinné. Bolesť tu má zvyčajne charakter neuropatickej bolesti. Na jej ovplyvnenie sa najčastejšie používajú lieky zo skupiny antiepileptík a antidepresív. K najčastejšie používaným antiepileptikám možno v súčasnosti zaradiť karbamazepín, gabapentín a pregabalín. Zo skupiny antidepresív sú v súčasnosti naďalej najúčinné tricyklické antidepresíva (amitriptylín, nortriptylín, imipramín). V ostatnom čase sa z novších antidepresív preukázal významnejší analgetický účinok duloxetínu a venlafaxínu. Opiáty majú taktiež analgetický účinok pri neuropatickej bolesti (tramadol). Ich použitie sprevádza riziko návykovosti a sekundárnej indukcie hyperpatie na bolestivú stimuláciu.

ZÁVER

Diabetes mellitus je jednou z najčastejších príčin periférnej neuropatie. Ľahšie formy postihnutia periférnych nervov sa často nediagnostikujú. Včasná liečba poruchy glukózovej tolerancie môže zabrániť rozvoju ťažšieho neurologického postihnutia. Súčasné medikamentózne ovplyvňovanie

patogenetických mechanizmov diabetickej neuropatie, ako aj jej symptomatická liečba, pomáha zmierniť stupeň klinického postihnutia a zlepšiť kvalitu života pacientov s týmto ochorením.

Literatúra

1. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 250–266.
2. Dyck PJB, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002; 25: 477–491.
3. Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 257–273.
4. Aring AM, Jones ED, Falko JM. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1–10.
5. Faerman I, Gloer L, Celener D. Autonomic nervous system and diabetes. Histological and histochemical study of the autonomic nerve fibers of the urinary bladder in diabetic patients. *Diabetes* 1973; 22: 225–237.
6. Piotrowski P, Wierzbicka K, Smialek M. Neuronal death in the rat hippocampus in experimental diabetes and cerebral ischemia treated with antioxidants. *Folia Neuropathol* 2001; 39: 147–154.
7. Borcea F, Nourooz-Yadeh J, Wolff SP. Alfa-lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycaemic control and albuminuria. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 1495–1500.
8. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alfa/lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study group. Alfa-lipoic acid in Diabetic Neuro Exp Clin Endocrinol Diabetesopathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1296–1301.

9. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alfa-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. Sydney 2 trial. *Diabetes care* 2006; 11: 2365–2370.

10. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alfa-lipoic acid: a metaanalysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–121.

11. Ametov A, Barinov A, O'Brien P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alfa-lipoic acid: The Sydney trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–773.

12. Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A. Acetyl-L-Carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: An analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes care* 2005; 28: 89–94.

13. Srivastava AK. High glucose induced activation of protein kinase signaling pathways in vascular smooth muscle cells: a potential role in the pathogenesis of vascular dysfunction in diabetes (review). *Int J Molec Med* 2002; 9: 85–89.

14. Bloomgarden ZT. Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 760–764.

15. Stirba A, Negrea M, Stratmann N et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2064–2071.

prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.¹

Neurologická klinika SZU FNŠP Bratislava