

# Optimálna glykemická kompenzácia a prevencia diabetickej neuropatie

I. Tkáč

## Súhrn

Diabetická neuropatia je najčastejšou komplikáciou diabetu, ktorá postihuje periférne senzorické a motorické nervy, ako aj autonómny nervový systém. V závislosti od použitých diagnostických metód sa údaje o prevalencii pohybujú medzi 10 – 90 %. Viaceré štúdie dokázali, že postihnutie senzorických nervov podobné diabetickej neuropatii je prítomné už aj u jedincov s poruchou glukózovej tolerancie (PGT), a takéto postihnutie periférnych nervov sa označuje prediabetická neuropatia.

Viaceré intervenčné štúdie u diabetikov (DCCT, Kumamoto, UKPDS) ukázali, že lepšia glykemická kompenzácia vedie k prevencii, eventuálne k spomaleniu progresie diabetickej neuropatie. Metformín je liekom prvej voľby u väčšiny diabetikov 2. typu. V dvoch preventívnych štúdiách (DPP, IDPP) bolo dokázané, že liečba metformínom zabraňuje progresii do diabetu 2. typu u jedincov s PGT. Režimové opatrenia znižujúce inzulínovú rezistenciu viedli k čiastočnej regresii prediabetickej neuropatie u jedincov s PGT. Z toho možno usudzovať, že intenzívne režimové, prípadne farmakologické intervencie u pacientov s prediabetickými dysglykémiami nielen dokážu zabrániť rozvoju diabetu, ale môžu aj priaznivo ovplyvniť priebeh prediabetickej a diabetickej neuropatie.

## Kľúčové slová

diabetická neuropatia – prediabetes – glykemická kompenzácia – metformín – prevencia diabetu

## Summary

**Optimal glycemic control and prevention of diabetic neuropathy.** Diabetic neuropathy is the most frequent diabetic complication which affects peripheral sensoric and motor nerves, as well as the autonomous nervous system. Depending on the diagnostic methods applied, its prevalence ranges from 10 to 90 %. Several studies have shown that peripheral sensoric nerves are affected even in subjects with impaired glucose tolerance (IGT), in which case we speak of pre-diabetic neuropathy.

Several intervention studies on patients with diabetes (DCCT, Kumamoto, UKPDS) have shown that better glycemic control can prevent or at least slow down the progression of diabetic neuropathy. Metformin is the first-choice drug in the majority of patients with type 2 diabetes. Two preventive studies (DPP, IDDP) proved that treatment with metformin prevents the development of type 2 diabetes in IGT subjects. Lifestyle interventions leading to a decrease in insulin resistance resulted in partial reversal of pre-diabetic neuropathy. It can be therefore concluded that intensive lifestyle and/or pharmacological interventions in patients with prediabetic dysglycemias not only prevent the development of diabetes, but may also beneficially affect the course of pre-diabetic and diabetic neuropathy.

## Keywords

diabetic neuropathy – prediabetes – glycemic control – metformin – prevention of diabetes

## ÚVOD

Diabetická neuropatia je najčastejšou komplikáciou diabetu. Údaje o jej výskyte sa v odbornej literatúre značne líšia. Súvisí to s viacerými príčinami. Diabetické neuropatie zahŕňujú široké spektrum abnormalít postihujúcich periférne senzorické a motorické nervy, ako aj autonómny nervový systém. Preto sa údaje o prevalencii pohybujú medzi 10 – 90 % v závislosti od použitých diagnostických metód [1]. Najmenej presná je diagnostika založená na pacientom udávaných symptómoch. Presnejšie sú fyzikálne vyšetrenia periférnej citlivosti a svalovej sily, ako aj semi-

kvantitatívne vyšetrenie perцепčných prahov pre vibrácie, teplo, chlad, elektrický prúd a pod. Najcitlivejšie sú vyšetrenia, ktorých výsledky sú len minimálne ovplyvniteľné spoluprácou pacienta. Medzi takéto vyšetrenia periférneho nervového systému patrí meranie rýchlosti nervovej konduktivity (NCV) senzorických a motorických nervov, ako aj amplitúd elektrického potenciálu nervu. Obidva tieto parametre sa pri progresii distálnej polyneuropatie znižujú [2].

Z vyšetrení autonómneho nervového systému môžeme za veľmi citlivé metódy považovať meranie variability srdcového rytmu (HRV), ktorá sa s pro-

gresiou kardiálnej autonómnej neuropatie zmenšuje, ako aj meranie trvania intervalu QT na elektrokardiograme, ktorý sa zas pri progresii neuropatie predlžuje [3].

Na základe uvedených rozličných diagnostických kritérií sa zistil medzi pacientmi navštevujúcimi diabetickú ambulanciu u 25 % výskyt neuropatie na základe anamnesticky udávaných príznakov. U 50 % chorých bola neuropatia diagnostikovaná na základe jednoduchých klinických testov, ako sú reflex Achillovej šľachy alebo test perцепcie vibrácií. Ak sa použili sofistikované elektrofyziologické testy alebo

uvedené testy autonómnych funkcií, až 90 % diabetikov malo abnormálny nález [1]. V štúdií UKPDS bol výskyt senzorickej polyneuropatie diagnostikovaný na základe zvýšenia vibračného perцепčného prahu (VPT) nad 25 V až u 11 % novozistených diabetikov 2. typu. V priebehu 15 rokov stúpla prevalencia tohto patologického ukazovateľa u intenzívne liečených diabetikov na 30 %, zatiaľ čo u konvenčne liečených diabetikov až na 50 % [4].

I keď prevalencia neuropatie evidentne stúpa s trvaním diabetu, už aj porucha glukózovej tolerancie je podľa niektorých údajov spojená so zvýšeným výskytom bolestivej formy senzorickej neuropatie [5]. Hypotézu, že diabetická polyneuropatia môže začínať už pred diagnózou diabetu v štádiu PGT, podporujú aj výsledky štúdie Polidefksa a spol., v ktorej autori zistili u pacientov so senzorickej neuropatiou až v 56 % abnormálny oGTT, pričom 20 % pacientov malo manifestný diabetes a až v 36 % bola prítomná PGT [6]. K podobným záverom prišli aj investigátori štúdie MONICA/Kora Augsburg, ktorí pozorovali výskyt distálnej senzorickej neuropatie u 9 % jedincov bez diabetu, u 13 % jedincov s PGT a u 28 % diabetikov za použitia algoritmu Michigan Neuropathy Screening Instrument [7]. Na základe týchto pozorovaní Smith a Singleton nazývajú neuropatiu pri PGT ako prediabetickú neuropatiu, ktorá má podobné charakteristiky ako diabetická neuropatia. Prejavuje sa hlavne postihnutím malých nervových vlákien a senzorickými symptómami vrátane bolesti, hlavne zníženým vnímaním chladových podnetov. Okrem toho sa už môžu vyskytovať aj autonómne symptómy, a to prejavy kardiálnej autonómnej neuropatie a prejavy sudomotorickej dysfunkcie. U týchto pacientov bola kožnými biopsiami zistená znížená denzita epidermálnych nervových vlákien [8].

### PATOGENETICKÉ MECHANIZMY DIABETICKEJ NEUROPATIE

Výskyt neuropatie tesne koreluje s výskytom iných mikrovaskulárných kom-

plikácií diabetu, ktorými sú retinopatia a nefropatia [6]. Z tohto dôvodu sa radi neuropatia medzi mikroangiopatické komplikácie, teda predpokladá sa, že v jej patogenéze hrá významnú úlohu postihnutie vasa nervorum. Okrem toho hrajú v patogenéze úlohu zrejme aj iné faktory, ktoré môžu priamo postihovať nervové vlákna, ako sú oxidačný stres, polyolová metabolická cesta, zvýšenie aktivity protein-kinázy C $\beta$ , neenzymatická glykácia nervových bielkovín, poruchy metabolizmu esenciálnych mastných kyselín, autoimunita, ako aj poruchy v sekrécii neurotrofických faktorov [9].

### RIZIKOVÉ FAKTORY DIABETICKEJ NEUROPATIE

Viaceré prospektívne aj prierezové epidemiologické štúdie identifikovali celú plejádu rizikových faktorov pre prítomnosť aj závažnosť diabetickej neuropatie, z ktorých najvýznamnejším je prítomnosť dlhodobej hyperglykémie. Počtom zaradených pacientov bola z nich najväčšia štúdia EURODIAB IDDM Complications Study, do ktorej bolo zaradených 3 250 diabetikov 1. typu [10]. V tejto štúdií boli identifikované ako signifikantné rizikové faktory glykemická kompenzácia, trvanie diabetu, vek, fajčenie, znížená hladina HDL-cholesterolu, zvýšená hladina triglyceridov, výška, hmotnosť, diastolický tlak krvi, mikroalbuminúria, prítomnosť diabetickej retinopatie, ako aj anamnéza závažnej ketoacidózy v minulosti. Aj ďalšia prospektívna štúdia u diabetikov 1. typu (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study) zistila, že najvýznamnejšími rizikovými faktormi diabetickej neuropatie boli trvanie diabetu, nedostatočná glykemická kompenzácia, hypertenzia a fajčenie [11].

Rizikové faktory pre závažnosť neuropatie sledovala iná prospektívna štúdia Rochester Diabetic Neuropathy Study. Vyhodnocovaných bolo 264 diabetikov 1. aj 2. typu, pričom ako kritérium závažnosti bol použitý skórovací systém postavený na klinických parametroch NIS(LL)+7. Výsledky tejto

štúdie ukázali, že najvýznamnejšími rizikovými faktormi pre závažnosť diabetickej neuropatie boli priemerné hodnoty glykovaného hemoglobínu (GHb), trvanie diabetu a typ diabetu s výraznejšou závažnosťou postihnutia u diabetikov 1. typu [12]. V našej v prierezovej štúdií sme ukázali, že závažnosť neuropatie vyjadrená elektrofyziologickými parametrami (NCV a amplitúdy nervových vzruchov) najlepšie korelovala v súbore diabetikov prevážne 2. typu s GHb a trvaním diabetu. Z ďalších rizikových faktorov boli zistené vek, výška a mužské pohlavie. Rozdiel v rýchlosti nervovej konduktivity medzi lepšie a horšie (GHb > 9 %) kompenzovanými diabetikmi sa pohyboval u jednotlivých nervov medzi 1,8 – 3,6 m/s [13]. Nedávno publikovaná štúdia MONICA/Kora Augsburg zas ukázala, že okrem veku boli ďalšími prediktívnymi faktormi rozvoja neuropatie aj obvod pásu a prítomnosť aterosklerózy periférnych tepien [7].

Vyššie uvedené štúdie ukázali, že chronická hyperglykémia je najdôležitejším rizikovým faktorom diabetickej neuropatie. Okrem neovplyvniteľných rizikových faktorov ako vek, výška a pohlavie chorých sú viaceré rizikové faktory identické s rizikovými faktormi aterosklerózy, napr. hypertenzia, fajčenie, znížený HDL-cholesterol, hypertriglyceridémia, obvod pásu alebo hyperhomocysteinémia. Viaceré z týchto rizikových faktorov sú viazané na prítomnosť inzulínovej rezistencie, resp. metabolického syndrómu. Napokon, epidemiologické štúdie tiež ukázali vysokú mieru asociácie s ďalšími mikrovaskulárnymi komplikáciami – retinopatiou a nefropatiou, pričom genetické štúdie naznačili, že tieto komplikácie môžu mať spoločnú genetickú predispozíciu [14, 15].

### KLINICKÉ RANDOMIZOVANÉ ŠTÚDIE ZAMERANÉ NA OVPLYVNENIE RIZIKOVÝCH FAKTOROV NEUROPATIE

Výsledky uvedených epidemiologických štúdií viedli k domnienke, že ovplyvnenie hyperglykémie, teda prísnejšia kom-

penzácia diabetu, bude mať priaznivý vplyv na rozvoj a progresiu diabetickej neuropatie. Výsledky štúdie Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), ktorá bola vykonaná u 1 441 diabetikov 1. typu, to jednoznačne potvrdili. V skupine diabetikov liečenej intenzifikovaným inzulínovým režimom, pričom boli dosiahnuté priemerné hodnoty GHb 7 %, sa zistila po 6 rokoch liečby významne nižšia progresia diabetickej neuropatie o 64 % v porovnaní s konvenčne liečenou skupinou (priemer GHb 9 %). Podobné výsledky sa zistili, či už sa prítomnosť neuropatie hodnotila na základe neurologického vyšetrenia, alebo patologických nálezov pri meraní parametrov autonómneho nervového systému a rýchlostí nervových konduktív. NCV ostali nezmenené v skupine s intenzifikovanou liečbou, zatiaľ čo v skupine s konvenčnou liečbou došlo k spomaleniu NCV [16].

Podobné výsledky zaznamenala štúdia u 110 inzulínom liečených japonských diabetikov 2. typu (Kumamoto Study). V tejto štúdii v intenzívne liečenej skupine diabetikov, ktorí dostávali viac ako 2 denné dávky inzulínu a mali priemerný GHb 7,1 %, dokonca došlo po 8 rokoch liečby k zrýchleniu NCV na niektorých nervoch. V konvenčne liečenej skupine, v ktorej dostávali diabetici 1 – 2 denné dávky inzulínu a mali priemerný GHb 9,4 %, došlo k spomaleniu NCV, podobne ako v štúdii DCCT [17].

Zatiaľ najvýznamnejšia preventívna štúdia u diabetikov 2. typu UKPDS (3 867 pacientov) sledovala progresiu

neuropatie na základe výskytu zvýšeného prahu percepcie vibrácií (nad 25 V). V intenzívne liečenej skupine s priemerným GHb 7,1 % bol nižší výskyt tohto patologického nálezu v porovnaní s konvenčne liečenou skupinou s priemerným GHb 7,9 % už po 3 rokoch liečby, ale štatistickú významnosť dosiahol tento rozdiel až po 9 rokoch liečby [4].

Zatiaľ jediná štúdia sledovala efekt intervencií režimových opatrení na rozvoj prediabetickej neuropatie. Po roku liečby režimovými opatreniami došlo k významnému zvýšeniu denzity intraepidermálnych nervových vlákien. Vzostup denzity koreloval so znížením neuropatickej bolesti [18]. **V štúdii Diabetes Prevention Program bolo dokázané, že okrem režimových opatrení viedlo podávanie metformínu v dávke 1 700 mg/deň k zníženiu incidencie diabetu u pacientov s PGT o 34 % [19]. Podobne aj v štúdii Indian Diabetes Prevention Program viedlo podávanie metformínu v dávke 500 – 1 000 mg denne k zníženiu incidencie diabetu o 25 % [20]. Podávanie metformínu obéznejším diabetikom 2. typu ako lieku prvej voľby viedlo v štúdii UKPDS k významnému zníženiu incidencie všetkých diabetickej komplikácií, infarktu myokardu a celkovej mortality [21]. Na základe tejto štúdie boli prijaté súčasné odporúčania ADA/EASD, ktoré považujú za potrebné začať liečbu metformínom spolu s režimovými opatreniami u diabetikov s hladinami HbA<sub>1c</sub> > 7 %, s cieľom dosiahnutia hladín < 6 % [22]. Keďže hladiny HbA<sub>1c</sub>**

**sa u jedincov s PGT pohybujú blízko hladiny 6 %, zdá sa byť logické začať s režimovými intervenciami, prípadne s liečbou metformínom už v tejto vysokorizikovej skupine chorých. Consensus Statement ADA definuje, že jediní s hraničnou glykémiou nalačno (HGN: 5,6 – 6,9 mmol/l) a PGT, ktorí majú aspoň jeden ďalší rizikový faktor uvedený v tab. 1, by mali dostať liečbu metformínom [23].**

V súčasnosti nemáme k dispozícii výsledky randomizovaných štúdií zameraných na iné rizikové faktory neuropatie. Dalo by sa očakávať, že priaznivý efekt na progresiu neuropatie by mala mať aj agresívna liečba hypertenzie a dyslipidémie, ale efekt liečby hypertenzie ani dyslipidémie na progresiu neuropatie zatiaľ žiadna štúdia nesledovala. Keďže v súčasnosti maximálne dosiahnuteľná kompenzácia diabetu nevedla k úplnej eliminácii progresie neuropatie, klinický výskum sa zameriava na ovplyvnenie patogenetických mechanizmov diabetickej neuropatie, ako sú inhibícia oxidačného stresu, inhibícia aldózoreduktázy, inhibícia proteínkinázy C $\beta$ , inhibícia neenzymatickej glykácie, zlepšenie metabolizmu esenciálnych mastných kyselín a zlepšenie neurotrofizmu [9].

## Literatúra

1. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43(8): 957 – 973.
2. Kučera P. Elektrofyziologická diagnostika diabetickej neuropatie. In: Krahulec B et al (eds). *Diabetická polyneuropatia. Súčasná diagnostická a liečebná možnosť*. Bratislava: Lufema 1999: 54 – 72.
3. Krahulec B. Autonómna neuropatia – klinický význam. In: Krahulec B et al (eds). *Diabetická polyneuropatia. Súčasná diagnostická a liečebná možnosť*. Bratislava: Lufema 1999: 73 – 100.
4. 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(9131): 837 – 853.
5. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1448 – 1453.

**Tab. 1. Indikácie liečby metformínom v prevencii diabetu u pacientov s hraničnou glykémiou nalačno a súčasne poruchou glukózovej tolerancie.**

Vek	< 60 rokov
BMI	≥ 35 kg/m <sup>2</sup>
Rodinná anamnéza diabetu u príbuzných 1. stupňa	pozitívna
Zvýšené triacylglyceroly	> 1,7 mmol/l
Znížený HDL cholesterol	< 1,0 mmol/l
Hypertenzia	≥ 140/90 mmHg
HbA <sub>1c</sub>	> 6 %

Na indikáciu stačí prítomnosť ľubovoľného z nasledovných kritérií [23].

6. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. *JAMA* 2003; 290(10): 1371 – 1376.
7. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 464 – 469.
8. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist* 2008; 14(1): 23 – 29.
9. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2): S255 – S261.
10. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39(11): 1377 – 1384.
11. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G et al. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997; 46(4): 665 – 670.
12. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1479 – 1486.
13. Tkáč I, Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiological severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1749 – 1752.
14. Heesom AE, Millward A, Demaine AG. Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with a polymorphism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(2): 213 – 216.
15. Vague P, Dufayet D, Coste T et al. Association of diabetic neuropathy with Na/K ATPase gene polymorphism. *Diabetologia* 1997; 40(5): 506 – 511.
16. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122(8): 561 – 568.
17. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B21 – B29.
18. Smith AG, Russell J, Feldman EL et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1294 – 1299.
19. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393 – 403.
20. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDDP-1). *Diabetologia* 2006; 49(2): 289 – 297.
21. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 854 – 865.
22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(8): 1711 – 1721.
23. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 753 – 759.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

IV. interná klinika LF UPJŠ a FN LP  
FN L. Pasteura Košice