

Patogenetická a symptomatická liečba diabetickej neuropatie

L. Lisý

Súhrn

Diabetická neuropatia je najčastejšou komplikáciou diabetu. Údaje o jej výskyte sa v literatúre líšia. Závisí to okrem iného aj od použitých diagnostických metód. Pokračujúce bližšie rozpoznávanie patogenetických mechanizmov vedúcich k lézii periférnych nervov sa stáva základom 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. V práci je podaný aktuálny prehľad patogenetickej, ako aj symptomatickej terapie diabetickej neuropatie.

Kľúčové slová

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

Summary

Pathogenetic and symptomatic therapy of diabetic neuropathy. Diabetic neuropathy is the most frequent complication of diabetes. Data on its incidence published in the literature vary. Apart from other factors, this depends on the diagnostic methods used. The growing ability to distinguish pathogenetic mechanisms causing peripheral nerve lesion has become a basis for the search of options for better therapeutic management. Production of free oxygen radicals, excessive advanced glycation end products and autoimmunity play a significant role in the pathogenesis of diabetic neuropathy, in addition to activation of the metabolic polyol pathway. The article provides a current overview of pathogenetic and symptomatic therapy of diabetic neuropathy.

Keywords

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

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, zneschopňuje postihnutých a je zodpovedná za väčšinu netraumatických amputácií dolných končatín. Klinické prejavy neuropatickej bolesti sú rôznorodé (tab. 2). Postihnutie autonómneho nervového systému sa môže prejavíť širokým spektrom klinických príznakov z oblasti rôznych vnútorných orgánov. Môže viesť aj k náhlemu kardiálnemu úmrtiu, prípadne tiež ku klinicky nemej ischemii myokardu. Spoločnou hlavnou príčinou DPN, ako aj iných komplikácií diabetu je porucha metabolizmu glukózy [1, 2, 3, 5].

Patogenetické mechanizmy DN a ich terapeutické ovplyvnenie

Patogenetické mechanizmy, ktoré nakoniec vedú k multiorgánovým kompli-

káciám diabetu, sú heterogénne. Nepôsobia izolovane, ale vo vzájomnej interakcii. Zvýšená aktivácia polyolovej metabolickej dráhy sa prejaví intraneurálnou akumuláciou sorbitolu, fruktózy, depléciou myoinozitolu a redukciou $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-ázovej}$ aktivity. Poruchy metabolizmu N-6 esenciálnej mastnej kyseliny a prostaglandínov spôsobujú zmeny v štruktúre neuronálnych membrán a hemoreologické abnormality v mikrocirkulácii. Následná ischemia a hypoxia spôsobuje zvýšenú tvorbu voľných kyslíkových radikálov (oxidatívny stres), aktiváciu transkripčného faktora NF- κ B 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 substancií (AGE, advanced glycation endproducts) 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. č. 3.

Z patogenetickej liečby sa jednoznačnejšie ukázala ako účinná len alfa-lipoová kyselina (LK), ktorá je derivátom oktanoínovej kyseliny. Vyskytuje sa v potrave a tiež je syntetizovaná v pečeni. Je prirodzeným kofaktorom pyruvátdehydrogenázového komplexu. Má tiež významný antioxidačný účinok. V redukovanej forme je schopná regenerovať GSH (redukovaný glutatión), ako aj indukovať syntézu GSH redukciou jeho prekursorovej molekuly cysteínu na cysteín. Tento ako taký má významnú funkciu v antioxidačnej sieti [6]. LK prechádza hematoencefalickou bariérou. Pri experimentálnom diabete znižuje v centrálnom nervovom systéme dia-

betom spôsobenú aktiváciu kaspázy 3 [7]. Zistilo sa, že pri zle kompenzo-

vanom diabete človeka LK zvyšuje anti-oxidatívnu ochranu [8]. Vo viacerých

klinických štúdiách sa potvrdilo jej priaznivé terapeutické ovplyvnenie DN [9].

Gama-linolénová kyselina predstavuje významnú zložku fosfolipidov v membráne neurónov. Je súčasne substrátom pre syntézu prostaglandínov. V jednej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii sa zistilo jej priaznivé ovplyvnenie diabetickej neuropatie tak v klinickom obraze, ako aj elektrofyziologickom náleze [9].

Pri použití acetyl-L-karnitínu sa pozorovalo priaznivé ovplyvnenie klinických prejavov DN, zvlášť pri jej bolestivej forme [10].

PKC inhibítory znižujú aktiváciu NF-κB a následne tvorbu voľných kyslíkových radikálov (ROS) (303). Na základe pozitívnych výsledkov pri liečbe DN u experimentálnych zvierat prebiehajú v súčasnosti tiež klinické štúdie u pacientov s DN.

V zriedkavých prípadoch je potrebné zvážiť nasadenie imunomodulačnej liečby vzhľadom na spoluúčasť autoimunitných mechanizmov pri DN, prípadne pre možnosť jej vývoja do obrazu chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie (CIDP). Pri vyčerpaní možnosti bežnej terapie môže zlepšiť klinický stav pacienta imunosupresívna liečba, vrátane použitia kortikoidov a i. v. imunoglobulínov.

Symptomatická liečba diabetickej neuropatie (tab. 4)

U pacientov s diabetom mellitom je často v popredí klinického obrazu bolesť a rôzne prejavy dysfunkcie autonómneho nervového systému. Bolesť tu má zvyčajne charakter neuropatickej bolesti. Klasické analgetiká a nesteroidné protizápalové analgetiká sú tu neúčinné. Na jej ovplyvnenie sa používajú lieky zo skupiny antiepileptík a antidepresív. K najčastejšie používaním antiepileptikám možno v súčasnosti zaradiť karbamazepín, gabapentín a pregabalín. Použitie karbamazepínu predstavuje zvýšené riziko zvlášť u tejto skupiny pacientov. Tým, že sa metabolizuje sa v pečeni a viaže sa významne na plazmatické bielkoviny, sa zvyšuje

Tab. 1. Klinická klasifikácia diabetickej neuropatie.

1. Rýchlo reverzibilné: Hyperglykemická neuropatia
2. Perzistentné symetrické polyneuropatie:
 - a) distálna symetrická senzomotorická 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. Najčastejšie prejavy bolestivej diabetickej neuropatie.

- pálenie
- kŕče svalov
- vyžarovanie bolesti
- metatarzalgia („chôdza po mramore“)
- hyperalgiezia
- alodýnia (bolesť po normálne nebolestivých podnetoch)
- strata propriocepcie a dyzestézie

Tab. 3. Liečba diabetickej neuropatie, opierajúca sa o predpokladané patogénne mechanizmy.

Abnormita		Produkt	Účel liečby	
Polyolová dráha	↑	inhibítory aldózoreduktázy v terapeutickom použití len Epalrestat v Japonsku	sorbitol v nerve	↓
Myoinozitol	↓	Myoinozitol	myoinozitol v nerve	↑
Syntéza GLA	↓	gama-linolenová kyselina	metabolizmus EFA	↑
Oxidačný stres	↑	alfa-lipoová kyselina vitamín E	voľné kyslíkové radikály voľné kyslíkové radikály	↓
Hypoxia nervu	↑	vasodilanciá ACE inhibítory analógy prostaglandínu VEGF	prietok krvi nervom angiogenéza	↑
Proteínkináza C	↑	inhibitor 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	↑	Aminoguanidin	akumulácia AGE	↓

NEG – neenzymatická glykácia; AGE – nadmerne glykolyzované koncové produkty; EFA – esenciálne masné kyseliny; LCFA – masné kyseliny s dlhým reťazcom; GLA – gama-linolénová kyselina; EFA – esenciálne masné kyseliny

Tab. 4. 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 1200 – 1800 mg p. o.
Symptomatická liečba	TCA Amitriptylín a ďalšie	25 – 150 mg
	SSRI Citalopram Paroxetín	40 mg
	SSRNI Venlafaxín Duloxetín	150 – 220 mg 60 – 120 mg
	Antikonvulzíva	
	Gabapentín	900 – 3600 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; TCA – tricyklické antidepresíva; SSRI – selektívne blokujúce spätné vychytávanie 5-HT; SSNRI – selektívne blokujúce spätné vychytávanie serotonínu a noradrenalinu; TENS – transkutánná selektívna elektrická stimulácia

riziko liekových interakcií u polymorbidných diabetickej pacientov. Pri gabapentíne a pregabalíne tieto riziká nie sú. Viazu sa na alfa2 delta podjednotku vápnikového napäťovo závislého kalciového kanála. Týmto mechanizmom sa znižuje uvoľňovanie excitačne pôsobiaceho glutamátového transmittera v dráhe bolesti. V centrálnom nervovom systéme podporujú inhibičný účinok gama-aminomaslovej kyseliny. K ich najčastejšie sa vyskytujúcim vedľajším účinkom patria závraty a ospalosť. Podľa „guidelines“ Európskej federácie neurologických spoločností z roku 2006 je gabapentín zaradený medzi lieky prvej voľby pri neuropatickej bolesti v rámci periférnej neuropatie. Naopak, použitie karbamazepínu je vyhradené len na liečbu neuropatickej bolesti pri neuralgii trojklaného nervu [11].

Zo skupiny antidepresív sú naďalej najúčinnnejšie tricyklické antidepresíva (amitriptylín, nortriptylín, imipramín). Vzhľadom na častý výskyt vedľajších účinkov predstavujú riziko u polymor-

bidných diabetickej pacientov. V ostatnom čase sa zo skupiny novších antidepresív preukázal významnejší analgetický účinok duloxetínu a venlafaxínu pri neuropatickej bolesti. Oba tieto lieky blokujú vychytávanie serotonínu a noradrenalinu zo synaptickej štrbiny a tým zvyšujú inhibičnú kontrolu v dráhe bolesti na úrovni zadných rohov miechy.

Opiáty sú tiež účinné v liečbe neuropatickej bolesti (tramadol), avšak ich použitie sprevádza tak riziko návyku, ako aj možnosť sekundárnej indukcie hyperpatie na bolestivú stimuláciu.

ZÁVER

Diabetes mellitus je jednou z najčastejších príčin periférnej neuropatie. Ľahšie formy postihnúť periférnych nervov sa často nediagnostikujú. Včasná liečba poruchy glukózovej tolerancie môže zabrániť rozvoju ťažšieho neurologického postihnúť. Súčasné medikamentózne ovplyvňovanie patogenetických mechanizmov diabetickej neuropatie, ako aj jej symptomatická liečba, pomáha

zmierniť stupeň klinického postihnúť a zlepšiť kvalitu života pacientov s týmto ochorením.

Literatúra

- Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy; Update 2006. Ann.N.Y. Acad. Sci 2006; 1084: 250 – 266.
- Dyck PJB, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. Muscle and Nerve 2002; 25: 477 – 491.
- Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. Diabetes Metab Res Rev 2006; 22: 257 – 273.
- Aring AM, Jones ED, Falko JM. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. American Family Physician 2005; 71: 1 – 10.
- Faerman I, Glocer 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.
- 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.
- Borcea F, Nourooz-Yadeh J, Wolff SP. Alfa-lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. Free Radic Biol Med 1999; 26: 1495 – 1500.
- 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 NeuroExp Clin Endocrinol Diabetesopathy. Diabetes Care 1999; 22: 1296 – 1301.
- 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.
- 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.
- Attal N, Cruccu AN, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P, EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur. J. Neurol 2006; 13: 1153 – 69.

Prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.

Neurologická klinika
SZU FNŠP Bratislava