

# Diabetická polyneuropatia

**MUDr. Gabriel Hajaš, PhD.**

Neurologická klinika FSVaZ UKF a FN Nitra

Diabetes mellitus spôsobuje celé spektrum periférnych neuropatických komplikácií vrátane akútneho a chronického foriem a postihuje všetky úrovne periférneho nervu, počnúc nervovým koreňom a končiac distálnym axónom. Na diabetickú neuropatiu (DN) sa v súčasnosti pozeráme ako na heterogénne ochorenie s odlišnými patogenetickými mechanizmami v rozdielnych klinických syndrómov. Najčastejšou formou DN je distálna symetrická polyneuropatia (DSPN), ktorá často prebieha zákerne a bezpríznakovo a jej najzávažnejšou komplikáciou je diabetická noha. Okrem už známych rizikových faktorov ako sú trvanie diabetu či dlhodobá úroveň metabolickej kontroly sa ako dôležité ukazujú kardiovaskulárne faktory (hypertenzia, hyperlipidémia, obezita), vek, fajčenie a prekonanie opakovaných epizód ketoacidózy. V prevencii rozvoja neuropatie majú rozhodujúce miesto kontrola glykémie, úprava životného štýlu a cvičenie. Z patogenetických liečiv má svoje pevné miesto kyselina alfalipoová. Terapia neuropatickej bolesti je potrebná najmä z hľadiska zlepšenia celkovej kvality života diabetikov. Veľký význam má včasná diagnostika diabetického neuropatie, na včasné podchytenie pacientov s možnosťou terapeutického zásahu.

**Kľúčové slová:** diabetes, diabetická neuropatia, polyneuropatia, diagnostika, rizikové faktory, liečba.

## Diabetic polyneuropathy

Diabetes causes a broad spectrum of neuropathic complications, including acute and chronic forms affecting each level of the peripheral nerve, from the root to the distal axon. Diabetic neuropathy (DN) is currently considered a heterogeneous disease with different pathogenetic mechanisms in different clinical syndromes. The most common form is distal symmetric polyneuropathy (DSPN), which often goes insidious and unnoticed and its most serious complication is diabetic foot. In addition to known risk factors such as diabetes duration or long-term metabolic control, new factors such as cardiovascular factors (hypertension, hyperlipidemia, obesity), age, smoking, and recurrent episodes of ketoacidosis have recently been identified. In preventing the development of neuropathy, metabolic control, lifestyle modification and exercise are very important. Among the pathogenetic drugs, alfa-lipoic acid has a dominant position. Neuropathic pain treatment is particularly needed to improve the overall patient's quality of life. Early diagnosis of diabetic neuropathy is crucial for early medical intervention.

**Key words:** diabetes, diabetic neuropathy, polyneuropathy, diagnosis, risk factors, treatment.

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) sa stáva jedným z najväčších globálnych zdravotníckych problémov 21. storočia. Podľa štatistických údajov v Spojených štátoch amerických trpí na cukrovku celkovo 30,3 milióna ľudí, čo predstavuje 9,4% populácie. Počet diabetikov sa každoročne zvyšuje o päť percent (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). V roku 2015 bolo v Slovenskej republike evidovaných celkovo 345 475 diabetikov, čo predstavuje 6,4% populácie

(Zdravotnícka ročenka SR, 2015). Výskyt diabetu v SR neustále stúpa, ako ukazuje aj graf 1.

Diabetes podľa súčasnej klasifikácie rozdeľujeme na dva základné typy: typ 1 (inzulín dependentný DM) a typ 2 (non-inzulín dependentný DM). Obe typy sa odlišujú etiológiou, patofyziológiou, klinickým obrazom ako aj spôsobom terapeutického prístupu.

Diabetická neuropatia (DN) je najčastejšou chronickou komplikáciou diabetu. Diabetes mellitus spôsobuje celé spektrum neuropatic-

kých komplikácií vrátane akútneho a chronického foriem a postihuje všetky úrovne periférneho nervu, počnúc nervovým koreňom a končiac distálnym axónom (Juster-Switlyk et al., 2016).

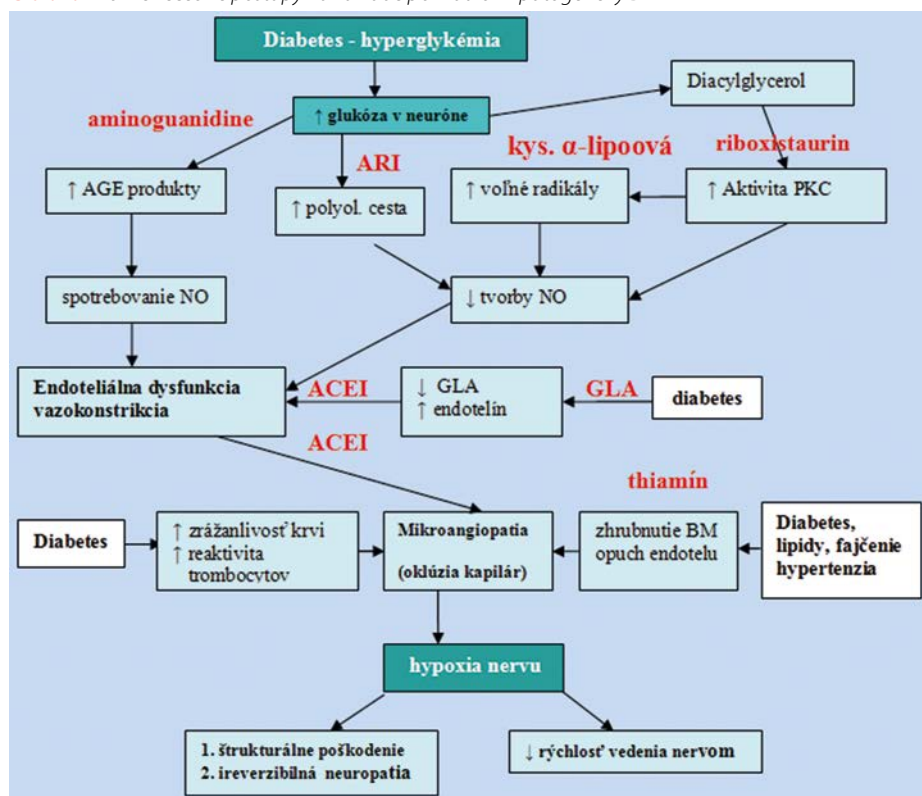
Bolo to prvýkrát v roku 1864, kedy sa zistilo, že cukrovka spôsobuje periférnu neuropatiu. O niekoľko rokov neskôr bolo opísané postihnutie kranálnych nervov u diabetického pacienta (Ogle, 1866). Prítomnosť spontánnych symptómov ako bolesť a parestázie boli prvýkrát spomenuté v práci Pavyho v r. 1885.



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Gabriel Hajaš, PhD., [hajas.gabo@gmail.com](mailto:hajas.gabo@gmail.com)  
Neurologická klinika, Univerzita Konštantína Filozofa – FSVaZ a FN Nitra  
Špitálska 6, 950 01 Nitra

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(3): 161–171  
Článok prijat redakci: 10. 10. 2017  
Článok prijat k publikaci: 15. 1. 2018

Obr. 1. Možné liečebné postupy na základe poznatkov z patogenézy DPN



DPN – diabetická polyneuropatia; AGE – neskoré produkty glykácie; BM – bazálna membrána; NO – oxid dusnatý; GLA – kyselina gama-linolénová; PKC – proteínkináza C; ACEI – ACE inhibitory; ARI – inhibitory aldózo-reduktázy

## Definícia a epidemiológia

Diabetická neuropatia nie je jednou samostatnou entitou, ale zahŕňa niekoľko neuropatických syndrómov rôznorodej etiológie a klinických prejavov. Je charakterizovaná difúznymi alebo fokálnymi poškodeniami periférnych somatických a/alebo autonómnych nervových vlákien následkom diabetickej metabolickej poruchy (Greene et al., 1992).

Údaje o výskyte diabetickej neuropatie sa v literatúre významne líšia, najmä v závislosti od použitých diagnostických kritérií a vyšetrovacích metód. Prevalencia DN v čase diagnózy diabetu sa pohybuje na úrovni 10%. Pri trvaní diabetu nad 25 rokov sa výskyt klinickej neuropatie odhaduje na cca 50%. Pri použití elektrofyziologických metód je možné verifikovať periférnu neuropatiu vrátane jej subklinických štádií až u 80% diabetikov (Dyck et al., 1993; Tesfaye et Selvarajah, 2012).

EURODIAB IDDM Complications Study (EICS) prebiehajúca v 31 centrách v 16 európskych krajinách sledovala výskyt neuropatie u 3 250 diabetikov 1. typu. Zistila 28% prevalenciu klinickej neuropatie, bez preukázania signifikantných geografických rozdielov (Tesch et al., 1996).

Dyck a kol. pri dlhodobom sledovaní populácie diabetikov potvrdili objektívne známky

neuropatie u 66% diabetikov 1. typu a 59% diabetikov 2. typu (Dyck et Thomas, 1999).

V štúdií slovenských autorov bola potvrdená periférna neuropatia u 63% diabetikov 1. typu, pričom u temer polovice prípadov išlo o subklinické štádium neuropatie (Hajaš et al., 2016).

Prítomnosť neuropatie musíme predpokladať u každého pacienta s DM 1. typu trvajúceho aspoň 5 rokov a u každého pacienta s DM 2. typu bez ohľadu na dĺžku jeho trvania. Periférna neuropatia môže byť dokonca prvým klinickým prejavom, ktorý vedie k stanoveniu vlastnej diagnózy DM (Grofik et al., 2005; Tesfaye, 2002).

## Etiopatogenéza

Etiopatogenéza DN je veľmi zložitá a doteraz nie celkom objasnená. Rozhodujúcu úlohu tu majú dva faktory: hypoxia a znížený prietok krvi nervom. V súčasnej dobe je považovaná účasť mikroangiopatie postihujúca vasa nervorum za základnú príčinu vývoja patologických zmien periférneho nervového tkaniva. Patogenetické mechanizmy periférneho nervového a mikrovaskulárneho systému sú navzájom neoddeliteľne prepletené na základe ich fyziologickej spoluzávislosti (obrázok 1).

Existuje niekoľko patofyziologických mechanizmov, ktoré sa navzájom kombinujú a napo-

kon vyúsťujú do nervovej dysfunkcie a hypoxie nervu:

- aktivácia polyolovej cesty metabolizmu,
- neenzymatická glykácia makromolekúl, najmä neurálnych proteínov,
- zvýšená aktivita proteínkinázy C,
- deficit neurotrofných faktorov,
- oxidačný stres,
- imunologické mechanizmy,
- genetická predispozícia (HLA-DR 3/4),
- porucha metabolizmu esenciálnych mastných kyselín.

Na diabetickú neuropatiu sa v súčasnosti pozeráme ako na heterogénne ochorenie s rôznorodou patológiou, kde predpokladáme odlišné patogenetické mechanizmy u rozdielnych klinických syndrómov (Vinik et al., 2000). Detailná diskusia o jednotlivých patogenetických teóriách je nad rámec tohto článku.

## Klasifikácia

Od čias prvej známej klasifikácie navrhovanej Leydenom v r. 1893, bolo publikovaných mnoho klasifikácií diabetickej neuropatie.

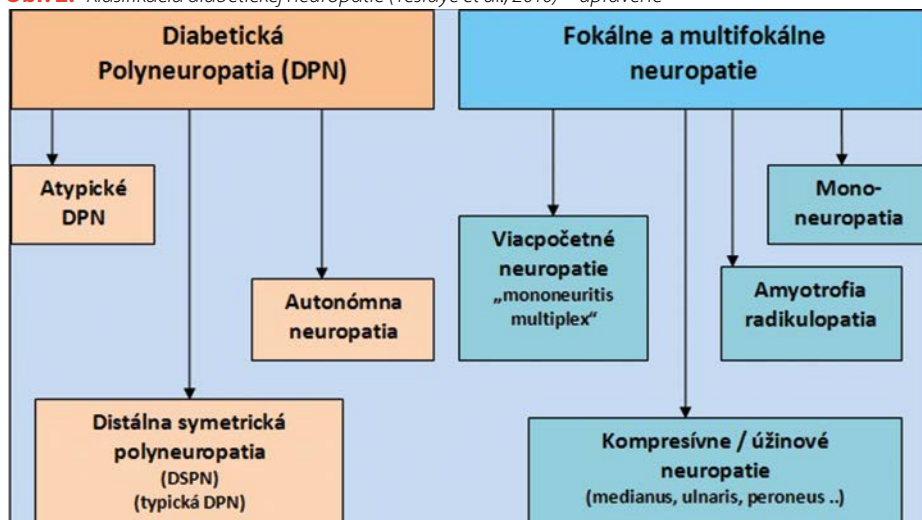
Z klinického hľadiska môžeme diabetickú neuropatiu rozdeliť na 2 typy:

- subklinická neuropatia,
- klinická neuropatia.

Subklinickú formu DN definujeme ako prítomnosť nervového poškodenia v súvislosti s cukrovkou, bez prítomnosti subjektívnych klinických symptómov. Sme však schopní potvrdiť poškodenie periférneho neurónu elektrofyziologickými metódami (EMG), kvantitatívnym testovaním senzorických funkcií (QST) alebo autonómnych funkcií (QAT).

**Subklinická forma DPN** jednoznačne dominuje medzi detskými a dospelými diabetikmi. V štúdií slovenských autorov predstavoval podiel subklinickej formy DPN u mladých diabetikov 1. typu až 60%. Subklinická forma ochorenia je nebezpečná najmä tým, že prebieha plíživ, bezpríznakov, v dôsledku čoho sa DPN diagnostikuje neskoro, často až v dobe závažných komplikácií (diabetická noha). Odhalenie diabetickej neuropatie v jej včasnom štádiu má preventívny význam, keďže nám poskytuje možnosť zasiahnuť do rozvíjajúceho sa ochorenia ešte v jeho ranom štádiu (Hajaš et Jakubička, 2010).

**Obr. 2.** Klasifikácia diabetickej neuropatie (Tesfaye et al., 2010) – upravené



**Klinická forma DN** sa prejavuje rôznorodými klinickými prejavmi a abnormálnymi elektrofyziologickými testami.

S pribúdajúcimi poznatkami o etiopatogenéze diabetickej neuropatie sa klasifikácie postupne menia resp. pribúdajú ďalšie. Jednou z najviac akceptovaných je rozdelenie DN podľa Tesfaye et al. z r. 2010 (obrázok 2), podľa ktorého delíme DN na dve veľké skupiny:

■ **Diabetická polyneuropatia – DPN** (symetrické/difúzne formy DN), kde patrí:

- typická diabetická distálna symetrická polyneuropatia (DSPN)
- atypická diabetická polyneuropatia (DPN) (akútna bolestivá senzitivná polyneuropatia, hyperglykemická neuropatia)
- autonómna diabetická neuropatia

■ **Fokálne a multifokálne neuropatie**, kde patrí:

- diabetická mononeuropatia (kranálne neuropatie, končatinové neuropatie)
- diabetická amyotrofia a radikulopatia (proximálna diabetická amyotrofia, radikulo-plexus neuropatia, trunkálna radikulo-neuropatia)
- viacpočetná diabetická neuropatia („mononeuritis multiplex“)
- kompresívne (úžinové) diabetické neuropatie (n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus)

V bežnej ambulantnej praxi doteraz neexistuje jednotná a všeobecne akceptovaná klasifikácia. Často sa používa univerzálny termín „diabetická polyneuropatia“ bez bližšej špecifikácie klinického obrazu, resp. sa tým myslí najčastejšia forma diabetickej neuropatie – distálna symetrická neuropatia (DPN).

## Klinické prejavy

### Symetrické (difúzne) formy DN (obrázok 2, obrázok 3)

**Diabetická distálna symetrická polyneuropatia (DSPN).** Táto symetrická, senzori-motorická polyneuropatia, závislá na dĺžke nervových vlákien (length-dependent) predstavuje najčastejší typ neuropatie, predstavuje až ¾ všetkých diabetickej neuropatií. Je zároveň najzávažnejšou formou, čo podčiarkuje fakt, že spolu s vasculárnymi faktormi sa podieľa na vzniku ulcerácií a diabetickej nohy s rizikom amputácie a neuropatickej osteoartropatie (Dyck et Thomas, 1999).

Prvými klinickými príznakmi bývajú parestézie, zriedkavejšie aj bolesti, neskôr pocity znecitlivenia či zmenenej kožnej citlivosti. Postupne dochádza k vymiznutiu reflexu Achillovej šľachy a zníženie vibračnej citlivosti akralne. V tomto štádiu bývajú senzorické symptómy výraznejšie ako motorické. Mnoho pacientov s neuropatiou má pocit, že ich ponožky sú silno stiahnuté alebo im správne „nesedia“ topánky. Častý je paradox, že cítia súčasne končatiny strpnuté a zároveň nadmerne citlivé. Dominujúce príznaky sa však môžu výrazne líšiť od pacienta k pacientovi. Pri ďalšej progresii DSPN sa u pacienta vyvinie porucha ostatných modalít citlivosti rôzneho stupňa s proximálnym šírením – „rukavičkovopančuchový typ“ (obrázok 3). Ďalej sa znižujú ostatné šľachové reflexy, dochádza k rozvoju autonómnych porúch a neskôr aj motorickej slabosti (Calaghan et al., 2012). Súbor neuropatických symptómov a príznakov sekundárne vplyva na fyzickú aj psychickú kvalitu života diabeticikov.

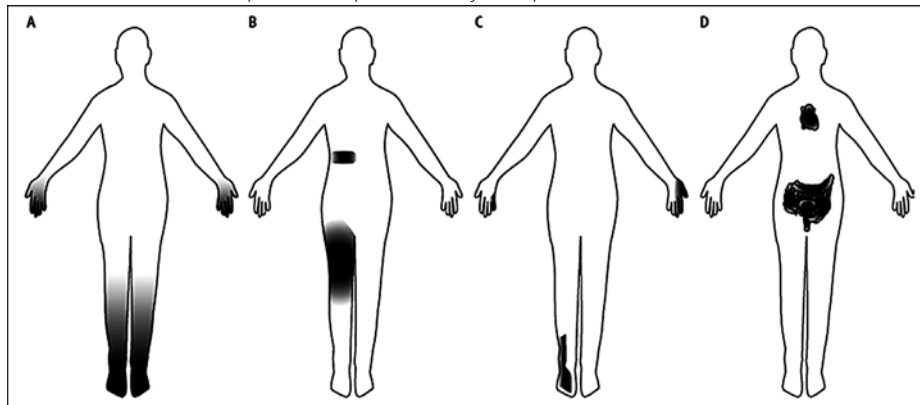
Progredujúce poruchy senzorických funkcií spôsobujú často poruchu rovnováhy ktorú

môžu viesť k opakovaným pádom. DSPN je jedným z troch hlavných rizikových faktorov pádov u diabetika, spolu s retinopatiou a vestibulárnou dysfunkciou. Pacienti s ťažkou formou DSPN sú navyše vystavení riziku ulcerácií a amputácií dolných končatín; majú až 15 % pravdepodobnosť vývoja ulcerácií. Diabetes je hlavnou príčinou amputácií dolných končatín s až 15 násobným nárastom pravdepodobnosti vzniku tejto závažnej komplikácie. DSPN môže celkovo vážne ovplyvniť kvalitu života, najmä u pacientov s bolesťou.

Tvrdí sa, že rozvoj DSPN môžeme očakávať u dlhotrvajúceho diabetu u pacienta mužského pohlavia, ktorý je vysoký a dlhodobo má neuspokojivú kompenzáciu diabetu. Je však treba poznamenať, že DSPN často prebieha pomaly a zákerne, dlho môže byť asymptomatická. Subjektívne ťažkosti sa môžu dostaviť až v neskoršom štádiu.

**Bolestivá forma DPN.** Neuropatická bolesť je jedným z hlavných symptómov postihnutia pacientov s DPN. Je treba ju liečiť, keďže spôsobuje značné utrpenie pacienta, našťastie sa nevyskytuje u každého diabetika. Odhaduje sa, že *diabetická neuropatická bolesť* sa celkovo vyskytuje u 10–20 % diabetickej populácie a približne u 40–60 % diabeticikov s dokumentovanou neuropatiou (Galer et al., 2000). Tieto čísla sú asi podhodnotené, keďže jedna štúdia ukázala, že približne 12 % pacientov s DPN nikdy neuviedlo túto chorobu svojim lekárom (Daousi et al., 2004). Bolesti sú popisované pacientami ako nepríjemné pálenie, rezanie, elektrizovanie či bodanie zvyčajne v akralných častiach dolných končatín, zároveň spojené s necitlivosťou. Objektívne zisťujeme väčšinou hypestézu, allodýniu (bolestivé vnímanie jemného dotaku) a hyperalgiu (zvýšená citlivosť na bolestivé podnety).

**Neuropatia tenkých vlákien** (small-fiber neuropathy) je čoraz viac rozpoznateľným vzorcom postihnutia a typicky býva včasným prejavom. Dominujú bolesti a iné senzitivné prejavy (parestézie, dysestézie, krampy). Bolesť býva tupá, „vnútorná“, inokedy kŕčovitá alebo bodavá, často zdrvivúca. Nepríjemná je páľivá bolesť vo večerných a nočných hodinách. Úľavu často prináša pohyb. Tento typ neuropatie však zvykne postupne prechádzať do častejšej DPN. Veľmi obtiažne sa diagnostikuje, pretože objektívne vyšetrenie (pokles reflexov, porucha

**Obr. 3.** Vzorce nervového poškodenia pri diabetickej neuropatii

vibračnej citlivosti, motorická slabosť) ako aj EMG vyšetrenie sú normálne.

**Neuropatia hrubých vlákien** (large-fiber neuropathy). Jedná sa o nebolestivú formu diabetickej neuropatie, ktorá je typická postupnou stratou polohocitu, pohybcitu s rozvojom svalovej slabosti. Ak dominuje porucha hlbokaj citlivosti, prejaví sa to ataxiou chôdze pri minimálnej svalovej slabosti.

V pokročilejších štádiách diabetickej neuropatie sa kombinuje bolestivá a nebolestivá forma, klinický obraz je zreteľný a farmakoterapia je málo účinná.

**Diabetická autonómna neuropatia (DAN)** je zvyčajne súčasťou DPN s výrazným podielom lézie tenkých vlákien. Subjektívne sa prejavuje pocitmi chladu a presiaknutia končatín. Klinickým vyšetrením zisťujeme suchú, tenkú, lesklú a popraskanú kožu s ragádami. Časté sú hyperkeratózy, úbytok ochlpenia, dystrofické zmeny nechtov a edémy v akrálnych častiach končatín. V dôsledku sympatikovej denervácie dochádza k sudomotorickej dysfunkcii (anhidróza rúk a nôh, nočné potenie, potenie po jedle). Ďalšími príznakmi sú gastroparéza, zápcha, retencia moču, erektilná dysfunkcia a srdcové arytmie (obrázok 2, obrázok 3).

**Hyperglykemická neuropatia.** Ide o reverzibilný syndróm prevažne pozitívnych senzitivných symptómov, ktorý sa vyskytuje u pacientov s novozisteným DM a u pacientov s nestabilnou diabetickou kompenzáciou. Pacienti sa sťažujú na nepríjemné pocity v akrálnych častiach dolných končatín, ktoré sa rýchlo upravujú po dosiahnutí euglykemického stavu.

Hoci nedostatočná kontrola glukózy je spojená so zvýšeným rizikom neuropatie, aj liečba samotnej cukrovky môže spôsobiť neuropatiu. **Liečbou indukovaná neuropatia** (tzv. inzulinová neuritída) sa prejavuje ako akútna bolesť dolných

končatín s možným pridružením autonómnych porúch, ktorá vzniká zvyčajne po zahájení inzulínovej terapie, ale môže sa objaviť pri akejkolvek situácii s rýchlym znížením hladiny cukru.

**Akútna bolestivá senzitivná neuropatia** je známa viac pod názvom diabetická kachetická neuropatia. Jej názov vychádza z poznatku, že sa rozvíja následne po výraznom poklese hmotnosti pacienta v súvislosti s nekontrolovanou glykémiou. Jedná sa o jednofázový vývoj neuropatie s akútnym začiatkom symptómov, ktoré bývajú silné až zneschopňujúce. Liečba spočíva v rýchлом obnovení metabolickej kompenzácie a liečbe bolesti. Má dobrú prognózu.

### Fokálne a multifokálne formy DN

Zaraďujeme tu proximálnu diabetickú amyotrofiu (Bruns Garlandov syndróm, lumbosakrálna radikulo-plexopatia), torakolumbálnu radikulo-neuropatiu, kraniálne neuropatie, viacpočetné neuropatie („mononeuritis multiplex“) ako aj kompresívne či úžinovú neuropatiu (obrázok 2, obrázok 3).

**Diabetická radikulo-plexopatia** môže zahŕňať buď lumbosakrálny (častejšie) alebo brachiálny plexus (zriedkavejšie). Pacienti trpia bolesťou a úbytkom hmotnosti, po ktorých nasleduje slabosť v distribúcii postihnutého plexu. Patológia nám odhaľuje dôkazy o ischemickom poškodení a mikrovaskulitíde, ale stále nie je jasné, či imunosupresívne lieky sú účinné, alebo nie. Doteraz bola realizovaná iba jedna randomizovaná kontrolovaná štúdia pre diabetickú lumbosakrálnu radikulo-plexopatiu, v primárnom outcome nebol potvrdený účinok imunomodulačnej liečby, ale v sekundárnom hodnotení výsledkov bol potvrdený určitý benefit liečby čo sa týka zníženia bolesti a pozitívnych senzitivných symptómov pri liečbe i.v. metylprednizolónom (Calaghan et al, 2012).

Diabetes je tiež jednou z mála príčin nekompresívnej **radikulopatie**. Pacienti s diabetom sa môžu prezentovať aj **mononeuropatiou multiplex** bez zodpovedajúcej reumatologickej príčiny. Okrem toho pacienti majú zvýšené riziko **mononeuropatie**, ktorá môže byť sekundárna v dôsledku kompresívnych alebo ischemických mechanizmov. Najčastejšie sa jedná o okohybné nervy, n. fibularis, n. medianus a n. ulnaris. Nie je jasné, či je patofyziologický mechanizmus u všetkých fokálnych a multifokálnych foriem DN rovnaký (obrázok 2).

**Proximálna diabetická neuropatia** (proximálna diabetická amyotrofia, Bruns-Garlandov syndróm). Vyskytuje sa prevažne u ľudí starších ako 50 rokov a 2. typom diabetu a zdá sa, že sa jedná o odlišnú klinickú jednotku od DPN. Štatisticky je potvrdená asociácia s DM 2. typu, relatívna nezávislosť na celkových hodnotách glykémie, monofázický priebeh a patologické nálezy (vaskulitický nálež). Neuropatia býva bolestivá, unilaterálna alebo asymetrická, bývajú atrofie najmä m. kvadriceps femoris a absencia patellárneho reflexu.

### Diagnostické kritériá – „staging neuropatie“

Za účelom nasadenia správnej liečby ako aj pre potreby monitorovania pacientov by sa okrem základnej diagnostiky mal určiť aj stupeň neuropatie, tzv. „**staging neuropatie**“. Je nutné zohľadniť jednak subjektívne príznaky (symptóms), ďalej objektívne príznaky (signs), elektrofyziologické abnormality (conduction studies), abnormality pri kvantitatívnom testovaní senzitivných funkcií (quantitative sensory testing, QST) a autonómnych funkcií (quantitative autonomic testing, QAT). Na základe týchto kritérií rozdeľuje P.J.Dyck z Rochesterskej neurologickej školy diabetické neuropatie do 4 stupňov (0–3), pričom stupeň 1 a 2 sú ešte rozčlenené na podskupiny a,b (tabuľka 1).

### Diagnostika

Základom diagnostiky DN stále zostáva **anamnestický rozbor** s analýzou **subjektívnych ťažkostí, objektívny neurologický nálež a elektrofyziologické vyšetrenie**. V diagnostike sa zameriavame najmä na vyšetrenie dolných končatín, kde sa abnormality objavujú najskôr.

■ **V anamnéze** je potrebné sa pýtať na ochorenia spôsobujúce neuropatiu, ako je abúzus



**Tab. 1.** Klasifikácia distálnej senzomotorickej polyneuropatie podľa stupňa postihnutia (podľa P. J. Dycka, 1998) – zjednodušené

Stupeň postihnutia	Klinický a EMG nález
0	Neprítomnosť neuropatie
1a	Nie sú subjektívne ťažkosti, prítomné 2 a viac EMG abnormalít, neurologický nález v norme
1b	Nie sú subjektívne ťažkosti, prítomné 2 a viac EMG abnormalít, prítomné abnormality pri neurol. vyšetrení
2a	Prítomné subjektívne ťažkosti, 2 a viac klinických / EMG abnormalít, je schopný chôdze po päťach
2b	Prítomné subjektívne ťažkosti, 2 a viac klinických / EMG abnormalít, nie je schopný chôdze po päťach
3	Ťažká invalidizujúca neuropatia, výrazné subjektívne ťažkosti, ťažký klinický a EMG nález

**Tab. 2.** Rizikové faktory vývoja DPN po adjustácii pre hladinu HbA1C a trvanie diabetu (Tesfaye et Chaturvedi, 2005) – upravené

Rizikové faktory	Odds ratio (95 % CI)	P value
Celkový cholesterol (mmol/l)	1,26	< 0,001
LDL cholesterol (mmol/l)	1,22	0,02
Triglyceridy (mmol/l)	1,35	< 0,001
Hmotnosť (kg)	1,34	< 0,001
Body mass index	1,40	< 0,001
Glykovaný hemoglobín	1,37	0,01
Mikroalbuminúria (µg/min.)	1,25	0,001
Fajčenie	1,55	< 0,001
Hypertenzia	1,92	< 0,001
Makroalbuminúria	2,08	0,02
Makroalbuminúria/Mikroalbuminúria	1,48	0,02
Retinopatia	1,70	0,003
Kardiovaskulárna choroba	2,74	< 0,001

DM – diabetes mellitus; HDL – high density lipoprotein; BMI – body mass index; MiA – mikroalbuminúria

alkoholu, liečba cytostatikami, prekonanie infekčných ochorení. Pýtame sa subjektívne ťažkosti, na prítomnosť a charakter bolesti (neuropatická bolesť).

■ **Klinické vyšetrenie – „bedside testy“** zahŕňajú testovanie povrchovej a hlbokjej citlivosti (128 Hz kalibrovaná ladička, 10g monofilamentum, Tip-therm, špendlík, vyšetrenie polohocitu a pohybecitu), vyšetrenie šlachových reflexov, posúdenie trofiky kože a kožných adnex (teplota, sfarbenie kože, potivosť, nechty, ochlpenie), hodnotenie svalovej sily (MRC škála). Za účelom zistenia a hodnotenia neuropatickej bolesti boli vyvinuté viaceré dotazníky a škály (Neuropathic Pain Scale, Likertova škála bolesti, vizuálna analógová škála a ďalšie).

■ **Elektrofyziológické testy** majú stále dôležité miesto v klinickej diagnostike DN. Na dolných končatinách vyšetrujeme aspoň dva motorické nervy (n. peroneus, n. tibialis) vrátane F vlín, jeden až dva senzitivné nervy (n. suralis, n. plantaris medialis), H reflex m. soleus, pridávame jeden senzitivný a motorický nerv na horných končatinách. Štandardné EMG testy však dokážu potvrdiť

len poškodenie hrubých myelinizovaných vlákien (senzitivných aj motorických), ak sa jedná o neuropatiu tenkých vlákien, EMG testy bývajú normálne. Indikovaná je aj **ihlová EMG** vybraných svalov, najmä na posúdenie aktivity axonopatie, určenia časového štádia nálezov (akútna, subakútna, chronická lézia). Pri posudzovaní autonómneho nervového systému máme možnosť použiť kožný sympatikový reflex, sledovať variabilitu R-R intervalu pri hlbokom dýchaní alebo pri Valsalvovom manévri. Elektrodiagnostika je dôležitá aj z hľadiska dlhodobého sledovania diabetikov, vyšetrenie je dobre reprodukovateľné; na jednoznačné posúdenie prítomných zmien je potrebný časový odstup aspoň 6 mesiacov. EMG je náročná na vybavenie laboratória ako aj na čas a skúsenosti neurológa a preto sa asi nestane rutínnym vyšetrením, ktoré by sa robilo u všetkých diabetikov ako skrining polyneuropatie. Preto v diagnostike DN bude mať stále najdôležitejšiu úlohu zodpovedne urobené neurologické vyšetrenie (Vondrová, 2010).

■ Z neurofyziológických vyšetrení môžeme tenké nervové vlákna testovať aj laserom

evokovanými senzorickými potenciálmi (LESP) ako ja testami hodnotiacimi vegetatívne funkcie, ako sú sudomotorický kožný test a kardiálne autonómne testy (Ehler et Latta, 2012).

■ **Kožná biopsia** preukazuje zníženie hustoty intraepidermálnych vlákien v rôznych častiach končatiny. V súčasnosti sa využíva na diagnostiku bolestivej formy DPN ako aj pre výskumné účely (Vlčková-Moravcová et al., 2008). Na orientačné vyšetrenie sudomotorickej poruchy sa v poslednej dobe používajú testovacie náplasti (Neuropad), ktoré sa lepia na plosku chodidla. V prípade poruchy funkcie dochádza k zmene zafarbenia náplasti.

## Rizikové faktory

Už viaceré randomizované štúdie u pacientov s 1. typom aj 2. typom diabetu potvrdili, že zlá glykemická kontrola je rizikovým faktorom DPN, zároveň sa však potvrdili aj ďalšie rizikové faktory. Multicentrická európska štúdia EURODIAB IDDM Complications Study vyhodnotila celkovo 3 250 detských aj dospelých diabetikov 1. typu z 31 centier v 16 krajinách Európy. Potvrdil sa významný vzťah medzi prítomnosťou periférnej neuropatie a zlou glykemickou kontrolou a trvaním diabetu (Tesfaye et al., 1996). Hoci 28% prevalencia DPN na začiatku štúdie mala významný vzťah ku hladinám glykovaného hemoglobínu (HbA1c) ( $p < 0,001$ ), po adjustácii pre trvanie diabetu prevalencia varíovala od 17 do 41 %. Nižšie hladiny HbA1c boli spojené s nižšími prevalenciami a vyššie hladiny boli spojené s vyššou prevalenciou periférnej neuropatie. Avšak aj u pacientov s veľmi dobrou glykemickou kontrolou ( $p < 7\%$ , DCCT method) sa rozvíjali mikrovaskulárne komplikácie, čo preukazuje, že aj iné faktory ako glykemická kontrola a trvanie diabetu sa podieľajú na vývoji DPN.

Počas 7-ročného sledovania týchto pacientov sa u ¼ diabetikov 1. typu vyvinula DPN; hlavnými rizikovými faktormi boli vek, trvanie diabetu a zlá metabolická kontrola. Rozvoj DPN bol však spojený aj s potenciálne ovplyvňiteľnými kardiovaskulárnymi faktormi, ako sú hypertenzia, hyperlipidémia, obezita a fajčenie (Tesfaye et Chaturvedi, 2005). Navyše sa identifikovali možné „nové“ rizikové faktory – zvýšenie diastolického krvného tlaku, mikroalbuminúrie (Tesfaye et al., 1996). Prehľad rizikových faktorov vývoja

diabetickej neuropatie podľa výsledkov tejto štúdie vidíme v tabuľke 2.

Aj ďalšie štúdie potvrdili ako rizikové faktory rozvoja DPN obezitu (Ziegler et al., 2008) a triglyceridy (Vincent et al., 2009). The Rochester Diabetic Neuropathy Study sledovala rizikové faktory pre závažnosť neuropatie u 264 diabetikov 1. aj 2. typu. Ako kritérium závažnosti bol použitý skórovací systém postavený na klinických parametroch NIS(LL)+7. Výsledky ukázali, že hlavnými rizikovými faktormi pre závažnosť diabetickej neuropatie boli úroveň metabolickej kompenzácie, trvanie diabetu a typ diabetu (vyššia závažnosťou postihnutia u diabetikov 1. typu (Dyck et al., 1999).

## Diferenciálna diagnostika

Špecifický klinický vzorec periférnej neuropatie by nás mal upozorniť na nutnosť diferenciálnej diagnostiky. Treba mať na zreteli fakt, že u diabetika môžeme súčasne zistiť viacero klinických vzorcov neuropatie (napr. DPN + mononeuropatia + úžinový syndróm). Diferenciálno-diagnostický prehľad periférnych neuropatií zobrazuje tabuľka 3.

## Manažment diabetickej neuropatie

### Postupy modifikujúce priebeh DN (prevencia)

V súčasnosti neexistuje efektívna liečba diabetickej neuropatie, ktorá by bola schopná obnoviť funkciu nervových vlákien. K dispozícii sú však postupy, ktoré môžu zmierniť priebeh neuropatie a jej jednotlivých symptómov (Bednařík et al., 2012). Kým u diabetikov 1. typu sa jednoznačne preukázalo, že dôsledná metabolická kompenzácia DM oddiaľuje rozvoj neuropatie a spomaľuje jeho progresiu, u diabetikov 2. typu tieto dôkazy nie sú tak silné.

### Kontrola glykémie

V multicentrickej štúdii DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) bolo sledovaných 1 441 diabetikov 1. typu vo veku 13–39 rokov v 29 centrách v USA a Kanade (DCCT Research Group, 1995). Diabetici boli rozdelení do dvoch skupín. Jedna skupina bola liečená konvenčným spôsobom, druhá intenzifikovaným inzulínovým režimom. Výskyt diabetickej neuropatie bol nižší o 64 % a progresia menej

výrazná o 57 % v skupine diabetikov s intenzifikovaným režimom (HbA<sub>1c</sub> okolo 7 %) v porovnaní so skupinou s konvenčnou liečbou (HbA<sub>1c</sub> okolo 9 %). Medzi skupinami bol pozorovaný rozdiel až 44 % vo výskyte abnormálnych vodivostných parametrov (v niektorých prípadoch došlo aj k miernemu zlepšeniu. Štúdia priniesla definitívny dôkaz asociácie medzi chronickou hyperglykémiou a neuropatiou ako aj potvrdenie efektu liečby na redukcii rizika vývoja DPN u DM1. Najzávažnejším vedľajším účinkom súvisiacim s intenzívnou inzulínoterapiou boli ťažké hypoglykemické príhody (DCCT Research Group, 1995). Nadväzujúca štúdia NeuroEDIC preukázala, že efekt intenzívnej inzulínoterapie pretrváva dlhodobo. Ešte výraznejší bol vplyv tejto liečby na incidenciu kardiálnej autonómnej neuropatie (Albers et al., 2010).

Iná je situácia u diabetikov 2. typu, ktorých je väčšina. Výsledky štúdií sú variabilnejšie ako u DM1 a intenzívna liečba buď nemala žiadny alebo iba parciálny vplyv na progresiu neuropatie.

Štúdia ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) sle-

dovala vyše 11 tisíc diabetikov 2. typu. Po 5 rokoch bola zistená 10 % relatívna redukcia makro a mikrovaskulárnych komplikácií a 21 % redukcia nefropatií. Liečba vôbec neovplyvnila progresiu polyneuropatie (The ADVANCE Collaborative Group, 2008). Aj ďalšie štúdie priniesli podobné výsledky, prísna kontrola glykémie znamenala pre diabetikov 2. typu 5 % resp. 9 % redukcii relatívneho rizika vývoja DPN (Calaghan et al., 2012; Ismail-Beigi et al., 2010).

Napriek tomu, že neexistujú presvedčivé dôkazy o vplyve intenzívnej liečby diabetu na neuropatiu u DM2, snaha o optimálnu a dlhodobu stabilnú metabolickú kompenzáciu diabetu sa stále považuje za primárnu.

## Kardiovaskulárne faktory a životný štýl

Úprava životného štýlu, pravidelná fyzická aktivita a redukcia hmotnosti sú prioritné a idú ruka v ruku so znižovaním dlhodobých hladín glykémie. Tieto poznatky vychádzajú z viacerých štúdií posledných rokov: Diabetes Prevention Program (DPP) (Knowler et al., 2002), The Steno-2 Study (Gaede et al., 2003) a The University of Utah type 2 Diabetes Study (Singleton et al., 2014). Posledne

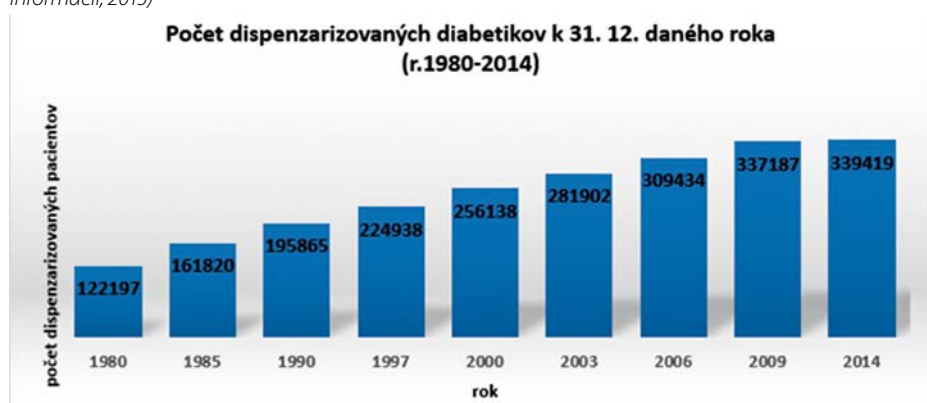
**Tab. 3.** Diferenciálna diagnostika diabetickej polyneuropatie

Vrodené polyneuropatie	
Dedičná senzitivná a motorická neuropatia	
Dedičná senzitivná a autonómna neuropatia	
Spinocerebellárna degenerácia	
Familiárna amyloidná polyneuropatia	
Fabryho choroba	
Tangiérova choroba	
Získané polyneuropatie	
Zápalové	Senzitivná ganglionopatia (neuronopatia) Paraneoplastické neuropatie Asociované so systémovými chorobami spojiva Sjögrenov syndróm Sicca komplex Idiopatické
Vaskulitidy	Nesystémové Systémové
Autoimunitné	Chronická zápalová demyelinizačná polyradikuloneuropatia (CIDP) Multifokálna motorická neuropatia (MMN)
Monoklonové gamapatie	Monoklonové gamapatie nejasného významu Plazmocytóm Amyloidóza (primárna)
Infekčné	Tabes dorsalis Neuropatia pri borelióze Neuropatia pri lepre HIV-neuropatia
Metabolické	Uremická neuropatia Neuropatia pri hypotyreóze
Nutričné	Deficiencia vit. B <sub>12</sub> Alkoholová neuropatia
Toxické	Lieky Ťažké kovy Priemyselné látky

**Tab. 4.** Odporúčané lieky a liečebné postupy u bolestivej formy diabetickej neuropatie (Bril et al., 2011)

	Odporúčané lieky a dávky	Nie sú odporúčané
Úroveň odporúčania A	Pregabalín 300–600 mg/d	
Úroveň odporúčania B	Gabapentín 900–3 600 mg/d	Oxcarbazepín
	Valproát sodný 500–1200 mg/d	Lamotrigín
	Venlafaxín 75–225 mg/d	Lacosamid
	Duloxetín 60–120 mg/d	Clonidín
	Amitriptylín 25–100 mg/d	Pentoxifylín
	Dextrometorfan 400 mg/d	Mexiletín
	Morfin do dávky 120 mg/d	Liečba magnet. poľom
	Tramadol 210 mg/d	Laserová liečba
	Oxykodon maximálne do 120 mg/d	Reiki terapia
	Capsaicín 0,075 % QID	
	Isosorbíd dinitrát – sprej	
	Perkutánná nerv. stimulácia	

**Graf 1.** Vývoj počtu liečených na diabetes mellitus v Slovenskej republike (Národné centrum zdravotníckych informácií, 2015)



uvedená štúdia referuje známky regenerácie nervov u pacientov s DM 2. typu, ktorí absolvovali špeciálny program cvičenia, v porovnaní s relatívnou stratou nervových vlákien u pacientov, ktorí absolvovali štandardnú terapiu. Tento nový liečebný prístup sa zameriava buď na cvičenie samostatné (aeróbne cvičenie pod dozorom a/alebo cvičenie proti odporu) alebo na kombináciu diétného režimu a cvičenia. Neexistuje zatiaľ konsenzus, aký diétny režim je najvhodnejší (nízkokalorická diéta s nízkym obsahom tuku verzus stredomorská diéta) (Pop-Busui et al., 2017)

Štúdia The Impaired Glucose Tolerance Causes Neuropathy preukázala u chorých s prediabetom, ktorí redukovali hmotnosť a/alebo zvýšili fyzickú aktivitu a súčasne u nich došlo k zlepšeniu metabolickej kontroly, spomalenie progresie neuropatie (Smith et al., 2006).

## Patogenetická liečba

Doteraz bolo navrhovaných a skúšaných mnoho potenciálnych liečiv s cieľom modifikovať priebeh DPN, pričom sa zameriavali na viaceré metabolické dráhy vrátane inhibítorov kyslíkových radikálov, inhibítorov aldózreduktázy, inhibítorov proteínkinázy C-beta, látok pôso-

biacich na tvorbu neskorých produktov glykácie (AGE) a zasahujúcich do hexosamínovej dráhy. Napriek veľmi sľubným predklinickým a klinickým údajom v ranom štádiu sa s výnimkou alfa-lipoovej kyseliny žiadny neuplatnil s praxi. Jednotlivé produkty najčastejšie stroskotali na slabšej alebo žiadnej účinnosti alebo na výrazných nežiadúcich účinkoch.

## alfa-lipoová kyselina (ALA)

Vzhľadom na preukázaný význam oxidačného stresu vo vývoji endotelovej dysfunkcie a mikrovaskulárnych komplikácií u DPN sa dá očakávať, že antioxidanty budú účinnou terapeutickou možnosťou. Kyselina alfa-lipoová (ALA) sa považuje za doteraz najúspešnejší antioxidant v klinických skúškach a bola schválená na liečbu DPN v Európe, avšak nie v USA.

ALA je antioxidant s účinkami koenzýmu mitochondriálnych enzýmových komplexov. Látka sa prirodzene vyskytuje v zemiakoch a ovocí. Dávkovanie v klinických štúdiách sa pohybovalo v rozmedzí 600–1 800 mg denne, intravenózne alebo perorálne. Účinnosť ALA bola preukázaná v štúdiách ALADIN III (zlepšenie Neuropathy impairment score) (Ziegler et al., 1999), SYDNEY 2

(Neuropathy impairment score aj Total symptom score (TSS) (Ziegler et al., 2006).

Holandskí autori (Mijnhout et al., 2012) urobili metaanalýzu s kritickým zhodnotením štúdií s ALA a iba štyri štúdie hodnotili z metodologického hľadiska za relevantné. Uzatvorili, že existujú podporné dôkazy pre zníženie neuropatickej bolesti po 3 týždňovej aplikácii ALA v dávke 600 mg/d i.v., ale zlepšenie po 3–5 týždňovom perorálnom užívaní ALA v dávke 600 mg – pravdepodobne nie je klinicky relevantné.

Mechanizmus účinku kyseliny alfa-lipoovej nie je jednoznačný, ALA pravdepodobne stimuluje tvorbu adenozín trifosfátu (ATP) a iónový transport, pôsobí ako antioxidant a zlepšuje utilizáciu glukózy v tkanivách (Halbichová, 2011). Liečba sa zahajuje infúznym podaním lieku počas 5–10 dní v dávke 600 mg a ďalej sa pokračuje v perorálnej dávke 600 mg/d počas 3 mesiacov. V prípade potreby je kedykoľvek možné kúru opakovať.

## Potenciálne patogenetické lieky

V experimente sa ako sľubný ukazoval thiamín (vitamín B1). 6-týždňová nemecká štúdia z r. 2008 preukázala jeho určitý efekt (benfotiamín 600 mg/d) čo sa týka redukcie pozitívnych senzitivných symptómov a bolesti (Stracke et al., 2008).

Sľubné boli aj experimentálne výsledky na zvieracích modeloch s inhibítormi aldózo-reduktázy (ARI), ktoré zasahujú do polyolovej cesty metabolismu. Zistilo sa, že priaznivé účinky ARI sa prejavajú najmä tam, kde metabolická porucha ešte nevedla k ťažkým štrukturálnym zmenám periférnych nervov (Hotta et al., 2006). Viaceré testované látky (Sorbitol, Tolrestat) však boli stiahnuté z trhu pre ich závažné nežiadúce účinky. Jediným registrovaným liečivom z tejto skupiny je Epalrestat (Japonsko). Na Slovensku ARI nie sú registrované.

Je zrejmé, že patogenéza diabetickej neuropatie je príliš zložitá na to, aby ovplyvnenie len jedného z možných patogenetických mechanizmov viedlo k úprave funkčných alebo štrukturálnych porúch periférnych nervov. Vo svete sa testovali mnohé ďalšie potenciálne patogenetické látky, ako sú kyanokobalamin, gangliosidy, kyselina gama-linolénová, aminoguanidín, myoinozitol, nervový rastový faktor, vaskulárny endoteliálny rastový faktor, i.v. imunoglobulín, C peptid, neurotropné peptidy, inhibítory proteínkinázy C a ďalšie. V štúdiách sa buď účinnosť lieku nepreukázala, alebo boli limitáciou ich nežiadúce účinky.

## Symptomatická liečba

V tomto prípade ide o snahu ovplyvniť nepríjemné pocity ako sú lancinujúce alebo páliivé bolesti, parestézie, dysestézie, krampy, ako aj zlepšiť celkové prežívanie bolesti, zlepšiť spánkový režim. Ďalej sa symptomatická terapia zameriava na ovplyvnenie psychických príznakov ako sú anxieta, depresia.

### Farmakoterapia neuropatickej bolesti

u bolestivej formy diabetickej neuropatie nie je ani v súčasnej dobe celkom uspokojivá, keďže podľa niektorých údajov dosiahne signifikantnú úľavu len menej ako polovica chorých.

V súčasnej dobe je k dispozícii niekoľko odporúčaní pre liečbu neuropatickej bolesti, ktoré boli vypracované v zmysle medicíny založenej na dôkazoch (Attal et al., 2010; NICE Neuropathic Pain Clinical Guidelines, 2011; Bednařík et al., 2012) a ďalšie. Odporúčania Americkej akadémie pre neurológiu sú zhrnuté v tabuľke 4 – sú zamerané priamo na bolestivú diabeticкую neuropatiu (Bril et al., 2011). Medzi odporúčaniami odborných spoločností nie sú zásadné rozdiely, všetky zhodne zdôrazňujú potrebu individuálneho prístupu k liečbe, optimálne dávkovanie a preferenciu monoterapie na obmedzenie nežiadúcich účinkov liekov.

Všeobecne sa uznáva, že liekmi prvej voľby u bolestivej diabetickej neuropatie sú antikon-

vulzíva. Medzi najúčinnšie, najbezpečnejšie a najviac preferované patria modulátory  $\alpha 2\delta$  podjednotky Ca-kanálov (gabapentin a pregabalin), tricyklické antidepresíva (amitriptylin) a antidepresíva zo skupiny SNRI (duloxetin, venlafaxin). Liekmi druhej voľby sú potom tramadol a opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon).

Podrobnejší rozpis jednotlivých liečiv a ich titrácie je nad rámec tejto publikácie.

## Ďalšie možnosti liečby

Imunomodulačná liečba diabetickej neuropatie nie je všeobecne prijímaná. Niektoré pracoviská podávajú intravenózne imunoglobulíny (IVIg) u proximálnej symetrickej motorickej polyneuropatie alebo u bolestivej asymetrickej diabetickej amyotrofie.

ACE inhibítory sú indikované ako lieky prvej voľby u diabetikov s arteriálnou hypertenziou, mohli by sa podieľať na spomalení vývoja diabetickej nefropatie. Je ich možné podávať aj u diabetickej neuropatie pre ich vazodilatačný efekt, nie je to však podporené „evidence based“ dôkazmi.

Súčasťou liečby diabetickej neuropatie by mala byť už spomínaná fyzická aktivita s cvičením dolných končatín a trupového svalstva, rehabilitačná liečba vrátane fyzikálnej terapie, prípadne kúpeľná liečba.

V neposlednom rade je dôležitá dokonalá hygiena a starostlivosť o dolné končatiny (chodidlá, predkolenia). Diabetikov je potrebné upozorniť na dôležitosť predchádzania úrazom najmä na dolných končatinách, nutnosť nosenia pohodlnej obuvi ako aj potreby včasného ošetrovania každej rany, trofických zmien kože či nechtov. Samozrejmosťou by malo byť zanechanie fajčenia.

## Záver

Diabetická neuropatia je častá a postihuje približne 50% diabetikov. Aby sme mohli adekvátne liečiť diabeticкую neuropatiu, musíme ju včasne diagnostikovať. Diagnostika DN je založená na dôkladnom zhodnotení anamnézy, klinického vyšetrenia a elektrodiagnostických metód. Komplexná patogenéza diabetickej neuropatie si vyžaduje kombinované liečebné postupy vrátane precíznej kontroly glykémie, úpravy životného štýlu a dôslednej liečby pridružených najmä kardiovaskulárnych ochorení. Z medikamentov majú svoje miesto preparáty kyseliny alfalipoovej a liečivá na ovplyvnenie neuropatickej bolesti. Pokročilejšie štádiá neuropatie už žiaľ nie sme schopní terapeuticky ovplyvniť. Veríme, že napredujúci výskum a štúdie v tejto oblasti prinesú v blízkej budúcnosti účinnejšie možnosti na ovplyvnenie patogenetického procesu DN.

## LITERATÚRA

1. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA. DCCT Trial The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the diabetes control and complications trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study. *Diab Care* 2010; 33: 1090–1096.
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
3. Bednařík J, Ambler Z. Liečba diabetickej neuropatie. *Neurol. praxi* 2012; 13(Suppl. E): 25–30.
4. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.
5. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 6: 910–917.
6. Callaghan BC, Cheng H, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 521–534.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The National Diabetes Statistics Report, 2017.
8. Daoussi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy

- in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21(9): 976–982.
9. Dyck PJ. Detection, characterisation and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1998; 11: 21–32.
10. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1479–1486.
11. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population based cohort. *Neurology* 1993; 43: 817–824.
12. Dyck JP, Thomas PK. Diabetic neuropathy, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia, W.B. Saunders 1999.
13. Ehler E, Latta J. Bolestivá diabeticкую neuropatie – liečba založená na dôkazoch. *Neurol. Praxi* 2012; 13(5): 269–273.
14. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.
15. Galer BS, Ganas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000; 47(2): 123–128.
16. Greene DA, Sima AAF, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 1992; 15(12): 1902–1925.
17. Grofik M, Nosál V, Kurča E, Kučera P. Neurologické prejavy

- diabetes mellitus. *Neurol. praxi* 2005; 6(1): 28–33.
18. Hajas G, Jakubička J. Diabetic neuropathy in children and adolescents – a prospective 5-year study. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(1): 51–56.
19. Hajas G, Kissova V, Tirpakova A. A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(8): 632–641.
20. Halbichová D. Diabetická neuropatie: nové zkušenosti a poznatky v léčbě. *Neurol. praxi* 2011; 12(6): 406–410.
21. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, Toyota T, Nakashima M, Yoshimura I, Sakamoto N, Shigeta Y. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reduktase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; Jul 29(7): 1538–1544.
22. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419–430.
23. Juster-Swytlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Research*. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-738.
24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes prevention program research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
25. Leyden E. Beitrag zur klinik des diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschrift*. 1893; 43: 926.



26. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; Article ID 456279: 1–8.
27. Národné centrum zdravotníckych informácií. Ročný výkaz o činnosti diabetologických ambulancií (2000–2014).
28. Národné centrum zdravotníckych informácií. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2015.
29. NICE Neuropathic Pain Clinical Guidelines. Available at [www.nice.org.uk/guidance/CG96](http://www.nice.org.uk/guidance/CG96). Last accessed date March 16, 2011.
30. Ogle JW. On disease of the brain as a result of diabetes mellitus. *St George's Hosp. Rep.* 1866; 1: 157.
31. Pavy FW. Introductory address to the discussion of the clinical aspect of glycosuria. *Lancet* 1885; 126(3250).
32. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy: a Position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136–154.
33. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 844–849.
34. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1294–1299.
35. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 600–605.
36. Tesfaye S. Diabetic neuropathy. In Wass JAH, et al. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes* 2002: 1789–1798.
37. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
38. Tesfaye S, Chaturvedi N, Simon EM, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C. for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–350.
39. Tesfaye D, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl. 1): 8–14.
40. Tesfaye D, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD and the EURODIAB IDDM Study Group. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–1384.
41. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
42. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122(8): 561–568.
43. Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Feldman EL. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes* 2009; 58(10): 2376–2385.
44. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957–973.
45. Vlčková-Moravcová E, Bednařík J, Dušek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008; 7: 50–60.
46. Vondrová H. Diagnostika a diferenciální diagnostika diabetické polyneuropatie. *Neurol. Praxi* 2010; 11(1): 43–46.
47. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diab Care* 2006; 29: 2365–2370.
48. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). ALADIN III study group. Alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Diab Care* 1999; 22: 1296–1301.
49. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, KORA Study Group. 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.