

CHOROBY NACZYNIOWE

Joanna Stańczyk

Received: 24.08.2007

Accepted: 06.09.2007

Published: 14.12.2007

Neuropatia cukrzycowa u dzieci i dorosłych z cukrzycą typu I – diagnostyka, leczenie

Diabetic neuropathy in children and adult with type I diabetes

– diagnosis and management

Poradnia Diabetologiczna, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach

Adres do korespondencji: Lek. med. Joanna Stańczyk, Poradnia Diabetologiczna GCZDiM, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice, tel.: 032 207 16 54, faks: 032 207 16 53, e-mail: asiadok@tlen.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Neuropatia cukrzycowa jest jednym z najczęściej występujących poważnych powikłań w cukrzycy zarówno typu I, jak i typu II. W cukrzycy typu I zwykle występują obwodowa symetryczna polineuropatia (DPN) i/lub cukrzycowa neuropatia autonomiczna (DAN). Inne formy, takie jak ostra czuciowa neuropatia, neuropatia czaszkowa, radikulopatia tułowia, neuropatia ruchowa proksymalna, u pacjentów z cukrzycą typu I występują rzadziej. Uszkodzenie włókien w przebiegu cukrzycy prowadzi do wystąpienia neuropatii. Wyszukane są trzy hipotezy dotyczące mechanizmów prowadzących do neuropatii cukrzycowej: metaboliczna, naczyniowa i immunologiczna. U wielu chorych występują nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu autonomicznego bez wyraźnych klinicznych objawów choroby. Wykonywanie testów czynności układu autonomicznego i testów oceniających przewodnictwo w nerwach obwodowych jest ważne dla oceny stanu neurologicznego i dla decyzji terapeutycznych w przypadku powikłań cukrzycowych. Kontrola hiperglikemii jest podstawą adekwatnego leczenia neuropatii cukrzycowej. Kwas α -liponowy jest stosowany w związku z uzasadnionymi sugestiami udziału wolnych rodników tlenowych w patogenezie neuropatii cukrzycowej. Leki przeciwdrgawkowe i antydepresyjne hamujące zwrotny wychwyt noradrenaliny lub serotoniny są stosowane dla łagodzenia dolegliwości bólowych.

SŁOWA KLUCZOWE: cukrzyca typu I, neuropatia cukrzycowa, neuropatia obwodowa, neuropatia autonomiczna, rozpoznawanie neuropatii, leczenie neuropatii

Summary

Diabetic neuropathy is one of the most common and serious complications of diabetes both type I and type II. In type I diabetes mellitus neuropathy usually assumes form of a distal symmetric polyneuropathy (DPN) and/or a diabetic autonomic neuropathy (DAN). Other forms as acute sensory neuropathy, cranial neuropathy, truncal radiculoneuropathy or proximal motor neuropathy are present sporadically in patients with type I diabetes. Damage to nerves in the abnormal environment of diabetes mellitus leads to diabetic neuropathy. There are three hypotheses that explain the pathogenetic mechanism of polyneuropathy: metabolic, vascular and immunological. Many diabetic patients have demonstrable abnormalities of autonomic function without any evidence of clinical disease. Tests of autonomic function and tests of conduction velo-

city in peripheral nerves are assumed to be a measure of neurological state and may be important methods of assessing therapy of diabetic complications. Control of hyperglycaemia is the basis of the adequate management. α -lipoic acid is used due to some evidences suggesting the role of free radicals in pathogenesis diabetic neuropathy. Antiepileptics and antidepressants inhibiting selective norepinephrine and serotonin reuptake are administered for pain control in symptomatic management.

KEY WORDS: type I diabetes mellitus, diabetic neuropathy, peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, diagnosis of neuropathy, management of neuropathy

Przewlekłe powikłania cukrzycy są głównym problemem współczesnej diabetologii. Częstym powikłaniem cukrzycy jest neuropatia⁽¹⁻¹⁵⁾. Zgodnie z definicją ustaloną na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Amerykańskiej Akademii Neurologii w San Antonio w 1988 roku i obowiązującą nadal pod tym pojęciem rozumiemy chorobę występującą w przebiegu cukrzycy, bez związku z innymi możliwymi przyczynami neuropatii, przebiegającą subklinicznie lub manifestującą się objawami klinicznymi wynikającymi z zajęcia somatycznego i autonomicznego obwodowego układu nerwowego.

Uczestnicy konferencji zaproponowali podział polineuropatii cukrzycowej na dwie klasy:

- (1) neuropatię klinicznie jawną, w której stwierdza się występowanie objawów klinicznych subiektywnych i obiektywnych;
- (2) neuropatię subkliniczną, bezobjawową, wykrywaną czułymi testami diagnostycznymi.

Przyczyny powstawania neuropatii cukrzycowej nie są w pełni poznane, a w rozważaniach pod uwagę brane są różne hipotezy^(4,7,8,12,15-20). Hiperglikemia jest główną przyczyną zaburzeń czynności układu nerwowego. Mechanizmy prowadzące do uszkodzenia komórek nerwowych to:

- nieenzymatycznej glikacji białek;
- nagromadzenia sorbitolu i niedoboru mioinozytolu w komórce poprzez aktywację szlaku polioliowego;
- aktywacji kinazy białkowej C;
- aktywacji szlaku heksozaminy.

W patogenezie neuropatii dużą rolę odgrywiają stres oksydacyjny, upośledzenie ukrwienia nerwów, reakcje autoimmunologiczne oraz niedobór czynników neurotroficznych. Trudno określić częstość występowania neuropatii z powodu braku dokładnej definicji neuropatii cukrzycowej oraz niejednorodnych grup badanych (cukrzyca typu I i typu II). Częstość neuropatii jest różna w zależności od rodzaju badania, jeśli diagnoza jest oparta na zwolnieniu przewodzenia w nerwach obwodowych^(2,21,22).

Czynnikami ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej są: hiperglikemia, czas trwania cukrzycy, wiek (u dzieci okres dojrzewania), wzrost, BMI, płeć męska, epizody hipoglikemii, zaburzenia lipidowe (podwyższone stężenie cholesterolu i triglicerydów), nadciśnienie tętnicze, różne toksyny (między innymi tytoń, alkohol, narkotyki). Hiperglikemia i czas trwania choroby są

najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej^(1,2,7-10,16,17,23,24).

Badania DCCT wykazały korzystny wpływ intensywnej insulinoterapii na zapobieganie rozwojowi neuropatii⁽²²⁾. Istnieje szereg proponowanych podziałów neuropatii^(1-12,14,16,19,21,25,26).

Neuropatię możemy podzielić na neuropatię czaszkową i obwodową, jeśli uwzględnimy rodzaj zajętych nerwów. Neuropatia nerwów czaszkowych przebiega głównie jako mononeuropatia, a obwodowa dotyczy nerwów wychodzących z rdzenia kręgowego.

Neuropatię możemy też podzielić na neuropatię czuciową, ruchową i autonomiczną w zależności od głównych objawów, ale najczęściej występuje forma mieszana – czuciowo-ruchowa.

Obecnie najczęściej stosowany jest podział:

- A. uogólnione symetryczne polineuropatie:
 1. ostra bolesna neuropatia;
 2. przewlekła czuciowo-ruchowa neuropatia;
 3. neuropatia autonomiczna;
- B. neuropatie ogniskowe i wieloogniskowe:
 1. neuropatia czaszkowa;
 2. radikulopatia tułowia;
 3. mononeuropatie i zespoły uciskowe.

Biorąc pod uwagę rodzaje uszkodzonych nerwów, elementy patomorfologiczne i patofizjologiczne zmian, neuropatię cukrzycową możemy sklasyfikować jeszcze inaczej, dzieląc ją na:

1. symetryczną polineuropatię dystalną;
 2. asymetryczną neuropatię proksymalną;
 3. ostrą bólową neuropatię – kacheksję cukrzycową;
 4. przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizującą.
- Najczęstszą postacią **symetrycznej polineuropatii** jest **dystalna symetryczna polineuropatia** charakteryzująca się nocnymi bolesnymi parestezjami obejmującymi symetrycznie dalsze odcinki kończyn, występuje drętwienie rozpoczynające się od palców, a później dołącza się osłabienie mięśni kończyn dolnych i osłabienie odruchów ścięgniastych skokowych i kolanowych.

Neuropatia cienkich włókien występuje rzadziej; uszkodzenie dotyczy głównie włókien czuciowych. Wiodącymi objawami są bolesne parestezje o charakterze klucia, palenia, bólu, nasilające się w nocy. Występuje zaburzenie czucia bólu i temperatury, natomiast odruchy ścięgniaste i czucie proprioceptywne nie są zaburzone. W tym typie neuropatii dochodzi do zaburzenia czynności auto-

nomicznych – występują mniejsza potliwość, suchość skóry, zimne stopy, zaburzenia naczynioruchowe. W badaniach elektrofizjologicznych nie stwierdza się istotnych odchyleń. Ten rodzaj neuropatii jest najczęstszy u osób z cukrzycą typu I.

Neuropatia grubych włókien występuje rzadziej, często pierwszym objawem jest zaburzenie czucia wibracji i czucia ułożenia. Grube włókna nerwowe są zmielinizowane, więc ich czynność można ocenić za pomocą elektromiografii, łatwo wykrywając nawet utajone zaburzenia. Charakterystyczny jest ubytek czucia o typie „rękawiczek i skarpetek”. Na wczesnych etapach neuropatii można również stwierdzić wieloogniskowe ubytki czucia. U niektórych chorych ubytkom czucia może towarzyszyć znaczne osłabienie dystalnych grup mięśni uniemożliwiające stanie na palcach stóp lub piętach^(2,9,10,12).

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizująca występuje rzadko, najczęściej u osób z cukrzycą typu I. Może mieć związek z chorobami autoimmunologicznymi^(5,7,9,10,21,27).

Neuropatia Biemonda (neuropatia nerwu udowego) powoduje osłabienie zginania uda i niemożność prostowania podudzia. W obrazie klinicznym przeważają objawy porażenia mięśnia czworogłowego. Czynność mięśnia lędźwiowo-biodrowego jest mniej upośledzona, gdyż mięsień ten ma dodatkowe włókna ruchowe ze spłotu lędźwiowego. Utrudniony jest chód, a zwłaszcza chodzenie po schodach oraz wstawanie z krzesła, ponieważ nie można prostować kończyny zgiętej w kolanie. Leżąc na plecach, nie można unieść wyprostowanej kończyny, gdyż zginanie jej w stawie biodrowym (zależne od mięśnia lędźwiowo-biodrowego) jest upośledzone. Dochodzi do zaniku mięśnia czworogłowego oraz zniesienia lub osłabienia odruchu kolanowego. Wykazano związek neuropatii nerwu udowego z cukrzycą oraz nieprawidłową tolerancją glukozy; nadal ten problem dyskutowany jest przez wielu badaczy. Inne przyczyny neuropatii nerwu udowego to guzy miednicy, ucisk korzonka L3 lub L4 na skutek wypadnięcia tarczy międzykręgowej⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Inne postaci polineuropatii obwodowych u młodych chorych z cukrzycą typu I występują rzadko.

Stosunkowo wcześniej, w tych grupach chorych, występuje neuropatia układu autonomicznego.

Cukrzycowa neuropatia autonomiczna dotyczy może układów sercowo-naczyniowego, pokarmowego, moczowo-płciowego, endokrynnego, narządu wzroku, gruczołów potowych^(1,2,7,9,10,12,17,18,23-25,31-34).

OBRAZ KLINICZNY NEUROPATII AUTONOMICZNEJ

Przewód pokarmowy
enteropatia przelyku
atonie żołądka
zaburzenia motoryki jelit (biegunki, zaparcia)

Układ moczowo-płciowy
atonie pęcherza moczowego (zaleganie moczu)
upośledzenie erekcji i wsteczna ejakulacja u mężczyzn
upośledzenie wydzielania śluzu w pochwie u kobiet

Obwodowe
zaburzenia wydzielania potu
zaburzenia ruchomości żrenic
zaburzenia naczynioruchowe
obrzęki

Metaboliczne i endokrynnie
zaburzenie kontregulacji hipoglikemii
hipoglikemia nieświadomiona
upośledzenie nerkowego mechanizmu oszczędzania sodu

Układ sercowo-naczyniowy
tachykardia w spoczynku
hipotonia ortostatyczna
„niemy” zawał serca
upośledzenie tolerancji wysiłku fizycznego
wzrost częstości występowania nagłych zgonów

NEUROPATIA AUTONOMICZNA PRZEWODU POKARMOWEGO [GASTROINTESTINAL (GI) NEUROPATHY]

Manifestacja ze strony układu pokarmowego to zaburzenia motoryki przelyku, gastropareza, biegunki, zaparcia, nietrzymanie stolca^(1,2,7,9-12,18,21,26,35). Gastropareza, nawet niewielkiego stopnia, może być przyczyną bardzo dużych wahań stężenia glukozy we krwi z niespodziewanymi epizodami poposiłkowej hipoglikemii i powodować znaczną chwiejność cukrzycy (tzw. *brittle diabetes*) na skutek rozmijania się poposiłkowego wzrostu stężenia glukozy we krwi ze szczytem działania egzogennej insuliny.

NEUROPATIA AUTONOMICZNA UKŁADU MOCZOWO-PŁCIOWEGO

Neuropatia układu moczowego to przede wszystkim pęcherz moczowy neurogeny^(2,5,7,12,18,25-27).

Autonomiczna dysfunkcja pęcherza najwcześniej manifestuje się osłabieniem impulsów czuciowych, w wyniku czego dochodzi do wzrostu objętości koniecznej dla inicjacji bodźca mikcji, następuje asymptomatyczny wzrost pojemności pęcherza i retencja moczu. Następnie dochodzi do zaburzeń oddawania moczu, który wypływa wąskim strumieniem lub kroplami.

To prowadzi do niekompletnego opróżniania pęcherza i wzrostu zalegania moczu. Kolejnym etapem jest nietrzymanie moczu jako wynik odnerwienia wewnętrzne-go i zewnętrznego zwieracza. Ilość moczu zalegającego po opróżnieniu pęcherza przekraczająca 150 ml jest wskaźnikiem diagnostycznym dla pęcherza neurogenego. Neurogeny pęcherz to ryzyko infekcji układu moczowego.

Autonomiczna neuropatia narządów płciowych u mężczyzn objawia się głównie upośledzeniem erekcji i wsteczną ejakulacją, u kobiet objawem jest upośledzenie wydzielania śluzu w pochwie^(7,9,10,12,14,17,18,27,36,37).

OBJAWY NEUROPATII AUTONOMICZNEJ ZWIĄZANEJ Z DYSFUNKCJĄ UKŁADU ENDOKRYNNEGO I NARZĄDÓW ZMYŚLU

Objawy neuropatii autonomicznej dotyczące innych narządów to: zaburzenia smaku, pocenie się, obrzęki, nieodczuwanie hipoglikemii, nietolerancja ciepła, zaburzenia reakcji źrenic – upośledzenie rozszerzania się źrenic w ciemności^(2,7,11,12,16,18,22,38,39).

NEUROPATIA AUTONOMICZNA SERCOWO-NACZYNIOWA (CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY, CAN)

To najważniejsza postać cukrzycowej neuropatii autonomicznej⁽⁴⁰⁾. Według różnych źródeł występuje u około 20% chorych na cukrzycę⁽⁷⁾. Badanie EURODIAB IDDM Complications Study było jednym z największych badań poświęconych występowaniu neuropatii, obejmowało 3007 chorych z cukrzycą typu I; u 36% badanych stwierdzono neuropatię autonomiczną⁽²⁰⁾.

Objawy neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego ujawniają się u chorych na cukrzycę o długim czasie trwania, ale ostatnio wykazano, że subkliniczna cukrzycowa sercowa neuropatia autonomiczna (*cardiac autonomic neuropathy*, CAN) może rozwijać się wcześniej w przebiegu cukrzycy, gdy inne powikłania jeszcze nie występują. Występowanie neuropatii układu sercowo-naczyniowego jest możliwe również u chorych na cukrzycę w wieku rozwojowym, ponieważ okres pokwitania stanowi czynnik ryzyka dla jej rozwoju^(7,11,18,33,41-43). Stwierdzono, że subkliniczna CAN może być czynnikiem przepowiadającym zwiększoną śmiertelność spowodowaną zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza niemiarywościami komorowymi. Dlatego wskazane jest przeprowadzenie badań w kierunku wykrycia CAN u chorych na cukrzycę również w wieku rozwojowym, zwłaszcza, gdy cukrzyca trwa wiele lat i występują zaburzenia rytmu serca. Upośledzenie adaptacji pracy serca do różnych bodźców, takich jak umiarkowany wysiłek fizyczny, zmiana pozycji ciała, stres psychogeny, może wskazywać na zespół odnerwienia serca. Wydłużenie załamka QT jest cechą charakterystyczną dla neuropatii serca, może być przyczyną pojawienia się groźnej arytmii komorowej i stać się przyczyną śmierci sercowej. Jednak nie wszyscy autorzy wiążą to wydłużenie z neuropatią.

Nieme niedokrwienie serca częściej występuje u pacjentów z autonomiczną neuropatią cukrzycową niż u pacjentów bez neuropatii (38% w stosunku do 5%).

Hipotonia ortostatyczna jest charakterystycznym objawem neuropatii autonomicznej.

Wskazuje na nią obniżenie ciśnienia skurczowego krwi po 2 minutach pionizacji o 30 mm Hg, a rozkurczowego – o więcej niż 10 mm Hg.

DIAGNOSTYKA NEUROPATII

Diagnostyka neuropatii polega na zebraniu wywiadu z pacjentem, badaniu przedmiotowym obejmującym także badanie neurologiczne z ilościową oceną zaburzeń czucia, wykonaniu badania elektrofizjologicznego, testów oceniających zaburzenia czynności układu autonomicznego, a w wybranych przypadkach wykonuje się również badania biochemiczne i morfologiczne nerwów. W **badaniu podmiotowym** należy zwrócić uwagę na występowanie subiektywnych wrażeń czuciowych, do których należą parestezje (mrowienie, drętwienie), nadwrażliwość dotykowa, przeczulica, odczuwanie bólu. Uczucie kłującego, piekącego bólu, obejmujące podszwy stóp, przednie powierzchnie podudzi, jest najczęściej występującym objawem. Innymi objawami są zaburzenia równowagi, osłabienie siły mięśniowej a nawet porażenie mięśni. Chorzy mogą też skarżyć się na dolegliwości ze strony układu wegetatywnego: zawroty głowy, omdlenia, tachykardię w spoczynku, biegunki, zaparcia, zaburzenia oddawania moczu, stolca.

Badanie przedmiotowe polega na dokładnym obejrzeniu skóry celem wykrycia na przykład zmian zanikowych, troficznych, na badaniu czucia (dotyku, bólu, ciepła, zimna, wibracji, czucia głębokiego). Badanie powinno obejmować również ocenę siły mięśniowej, badanie odruchów ścięgnistych oraz badanie nerwów czaszkowych.

Badanie czucia dotyku wykonuje się monofilamentem Semmes-Weinsteina 5.07/10 g. Wartość 10 g oznacza, że taką siłę nacisku wywiera przyrząd w badanym punkcie. Wartość progu czucia dotyku 10 g jest związana najbardziej ze stopniem ryzyka powstania owrzodzeń neuropatycznych stóp. Badanie można też wykonać, używając kłębka waty, i jest to najprostsza metoda przesiewowa. Badanie wykonuje się na obu stopach w wielu punktach, na opuszcze palucha, na grzbietowej powierzchni stopy między paluchem a II palcem oraz na podszwie na głowie I i V kości śródstopia.

Badanie czucia bólu wykonywane jest jednorazową igłą w podobnych miejscach jak czucie dotyku.

Badanie czucia wibracji – do badania używa się kalibrowanego stroika (kamertonu) 128 Hz, a badane miejsca to okolica grzbietu palucha i V palca, kostki bocznej i przyśrodkowej, górnej części piszczeli. Biotezjometr umożliwia dokładną ilościową ocenę progu czucia wibracji. Miejsca badania są takie same jak w badaniu z użyciem kamertonu.

Badanie czucia temperatury – do badania potrzebne są 2 próbki wypełnione wodą o różnej temperaturze. Jest to metoda tylko orientacyjna.

Badanie odruchów ścięgniętych wykonuje się za pomocą młotka neurologicznego. Polega ono na wywołaniu odruchów mięśni kończyn górnych i dolnych. Oceniamy stopień ich osłabienia i asymetrię.

Badania elektrofizjologiczne są nieinwazyjne, pozwalają na powtarzalną ocenę różnych nerwów i monitorowanie zmian ich czynności.

Najbardziej podatne na uszkodzenia w przebiegu cukrzycy są grube zmielinizowane włókna ruchowe. Liczni neurofizjolodzy zalecają badać przewodnictwo czuciowe w nerwie łydkowym, strzałkowym i pośrodkowym w celu diagnostyki neuropatii cukrzycowej.

Najczulszym wskaźnikiem zmian jest obniżenie amplitudy potencjału czuciowego. Najwcześniej powstające zmiany w amplitudzie potencjału dotyczą nerwu łydkowego. Potem zmniejsza się szybkość przewodzenia bodźca czuciowego w tym nerwie i w końcu dochodzi do obniżenia amplitudy i szybkości przewodzenia w nerwach ruchowych: strzałkowym i pośrodkowym.

Badanie elektromiograficzne polega na rejestracji czynnościowych potencjałów mięśniowych w spoczynku i w skurczu. U pacjentów z neuropatią występują, nieobecne fizjologicznie, potencjały odnerwienia, które w skurczu mają obniżoną amplitudę.

Badania elektroneurograficzne służą do oceny szybkości przewodzenia bodźca, amplitudy i latencji dystalnej. Neuropatia cukrzycowa charakteryzuje się zmianami aksonalnymi oraz zmianami o charakterze odcinkowej demielinizacji. W zapisie elektroneurograficznym jest to widoczne jako obniżenie amplitudy potencjału oraz spadek szybkości przewodzenia bodźca.

W diagnostyce neuropatii autonomicznej sercowo-naczyniowej stosowane są następujące metody:

1. testy sercowo-naczyniowe;
2. analiza zmienności rytmu serca;
3. ocena pobudliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych;
4. obrazowanie unerwienia współczulnego serca;
5. ocena skorygowanego odstępu QT krzywej EKG.

Do testów sercowo-naczyniowych zaliczane są:

• **Test głębokich oddechów**

Test ten polega na ocenie częstości akcji serca podczas oddychania. Prawidłowo podczas wdechu następuje przyspieszenie czynności serca, a w czasie wydechu – jej zwolnienie.

W czasie 5-10 ocenianych cykli oddechowych dokonuje się pomiaru różnicy pomiędzy maksymalną a minimalną częstością akcji serca (HR maks. – HR min.), a także oceny wskaźnika maksymalnego i minimalnego odstępu RR (RR maks./RR min.)^(7,44).

• **Próba Valsalvy**

Polega na wykonaniu przez pacjenta nasilonego wydechu przy zamkniętej głośni (przez 15 sekund) przeciw oporowi manometru ustawionego na opór 40 mmHg. W tym czasie rejestruje się krzywą EKG. Uzyskaną odpowiedź dzieli się na 4 fazy^(7,12,44):

- faza 1. to przejściowy wzrost ciśnienia krwi i spadek rytmu serca na skutek zwiększenia napływu krwi do krążenia obwodowego;
- faza 2. to spadek ciśnienia tętniczego krwi, a następnie jego normalizacja, czemu towarzyszy przyspieszenie czynności serca;
- faza 3. to dalszy spadek ciśnienia i przyspieszenie czynności serca;
- faza 4. to wzrost ciśnienia tętniczego krwi powyżej wartości stwierdzanych przed testem z następową bradykardią.

Podczas wykonywania nasilonego wydechu przy zamkniętej głośni w wyniku spadku ciśnienia tętniczego dochodzi do zależnego od baroreceptorów zahamowania układu przywspółczulnego.

Bezpośrednio po zakończeniu manewru oceniana jest aktywność przywspółczulna. Po wykonaniu próby oblicza się tak zwany współczynnik Valsalvy. Jest to iloraz maksymalnego odstępu R-R krzywej EKG w fazie 4. do minimalnego odstępu R-R w fazie 2.-3. [RR maks. (4.) / RR min. (2.-3.)].

Przeciwwskazaniem do wykonania tego badania jest retinopatia proliferacyjna.

• **Test pionizacji**

Po przyjęciu pozycji pionowej występują przyspieszenie czynności serca i spadek ciśnienia tętniczego. Prawidłowo ciśnienie skurczowe krwi obniża się <10 mm Hg w ciągu 30 sekund, ale u chorych z neuropatią autonomiczną dochodzi do zaburzenia mechanizmów regulacji a ciśnienie skurczowe po 2 minutach pionizacji obniża się o 30 mm Hg, natomiast rozkurczowe – o ponad 10 mm Hg.

Dla rozpoznania hipotonii ortostatycznej przyjmuje się obniżenie ciśnienia skurczowego – 20 mm Hg a rozkurczowego ≥ 10 mm Hg przy obecności objawów. Występowanie hipotonii ortostatycznej, będącej u chorych na cukrzycę objawem upośledzenia funkcji sympatycznego układu nerwowego, świadczy o istnieniu objawowej, zaawansowanej neuropatii sercowo-naczyniowej.

Wskaźnik pionizacji (30:15) ocenia się jako iloraz maksymalnego odstępu RR około 30. (zwykle 21.-45. uderzenie) uderzenia serca do minimalnego odstępu RR około 15. (zwykle 5.-25. uderzenie) uderzenia serca po pionizacji [RR maks. (21.-45.) / RR min. (5.-25.)]^(4,5,7,9-12,16-18,23,26,31,34,41,44,45).

• **Analiza zmienności rytmu serca (HRV)**

Jest nieinwazyjną metodą oceny wpływu układu autonomicznego na czynność serca, pozwala ocenić rytm zatokowy^(7,12,17,23,38,39,41). Badania Larsena i wsp.⁽²³⁾, prowadzone przez okres 18 lat w grupie 39 pacjentów z cukrzycą typu I, wykazały wpływ metabolicznego wyrównania wyrażonego stężeniem HbA1c na funkcję autonomiczną serca. Autorzy stwierdzili występowanie dysfunkcji u chorych ze średnim stężeniem HbA1c $\geq 8,4\%$.

- **Ocena zmienności ciśnienia rozkurczowego w odpowiedzi na izometryczny skurcz mięśni dłoni**

Izometryczny skurcz mięśni przedramienia na skutek ściskania dynamometru powoduje wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi oraz przyspieszenie czynności serca.

Przy użyciu dynamometru wykonywany jest izometryczny 3-5 minutowy skurcz mięśni powodujący zwiększenie wartości ciśnienia rozkurczowego w warunkach prawidłowych > 16 mmHg. Wartość < 10 mmHg uznaje się za nieprawidłową⁽⁴⁴⁾.

Inne metody badań sercowo-naczyniowego układu autonomicznego:

- **Obrazowanie unerwienia współczulnego serca**

Bezpośrednią metodą takiego obrazowania jest scyntygrafia. Można użyć techniki tomografii komputerowej pojedynczej emisji fotonowej lub emisji pozytonowej^(17,41,44).

DIAGNOSTYKA OBJAWÓW AUTONOMICZNYCH INNYCH UKŁADÓW

Diagnostyka neuropatii układu pokarmowego polega na wykonaniu scyntygrafii, manometrii, elektrogastrografii, USG i RTG, wykorzystywane są także takie techniki jak tomografia czy rezonans magnetyczny.

Nieprawidłowości dotyczące układu moczowo-płciowego diagnozować możemy dzięki badaniu USG (ocena wypełnienia pęcherza moczowego przed i po mikcji), elektromiografii zwieracza pęcherza, cystometrografii^(2,7,18,26). Do diagnostyki impotencji erekcyjnej wykorzystujemy różne kwestionariusze, badania hormonalne, naczyniowe i czynnościowe^(9,14).

Zaburzenia potliwości wykrywamy przy pomocy paszków testowych nasączonych substancjami zmieniającymi kolor pod wpływem wilgoci, np. testera z chlorkiem kobaltu^(9,14).

- **Badanie oczu**

W diagnostyce neuropatii u osób młodych przydatny jest test oceny źrenicy zaadaptowanej do ciemności po blokadzie układu współczulnego (pupilometria).

- **Ocena funkcjonalnych autonomicznych zaburzeń endokrynnych**

Testy obejmują ocenę progu glikemii przy użyciu pętli hipoglikemicznej i ocenę sekrecji hormonów kontrregulacyjnych w odpowiedzi na hipoglikemię⁽³⁸⁾.

LECZENIE NEUROPATII

Po rozpoznaniu neuropatii trzeba wdrożyć leczenie zmniejszające dolegliwości oraz zapobiegające dalszemu postępowi uszkodzenia nerwów^(46,47).

Największe znaczenie ma leczenie przyczynowe i tylko takie stosujemy u dzieci. Jego najważniejszym elementem jest poprawa wyrównania metabolicznego cukrzycy, gdyż tylko dzięki temu można przerwać niekorzystne działanie hiperglikemii^(11,17,26,47).

Badania DCCT dla cukrzycy typu I wykazały niekorzystne działanie hiperglikemii, zaś korzystny wpływ poprawy kontroli metabolicznej cukrzycy na przewlekłe powikłania, w tym także neuropatii⁽²²⁾.

Stres oksydacyjny jest głównym zjawiskiem w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy, więc jego redukcja ma korzystny wpływ na uszkodzenie obwodowego układu nerwowego. Kwas α -liponowy jest silnym antyoksydantem oraz naturalnym kofaktorem kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej^(5,14). Benfotiamina jest pochodną witaminy B o dużej biodostępności, stosowana w dużych dawkach (400 mg na dobę) potrafi odwrócić kierunek reakcji katalizowanych przez transketolazę, w tym utylizację produktów glikolizy w alternatywnych przemianach metabolicznych. ACE-inhibitory poprawiają perfuzję przez *vasa nervorum* i dzięki temu mogą usprawnić funkcję włókien nerwowych. Kwas γ -linolenowy, jako ważny składnik fosfolipidów błony komórkowej neuronów oraz substrat do wytwarzania prostaglandyny E odgrywającej rolę w zapewnieniu odpowiedniego przepływu krwi przez naczynia odżywcze nerwów, może być stosowany w leczeniu neuropatii^(45,46). Badania nad zastosowaniem L-karnityny i jej analogów wskazują na ich przydatność w leczeniu polineuropatii^(48,49). W obwodowej neuropatii cukrzycowej związanej z autoimmunizacją przeciwko komórkom nerwowym stosuje się dożylne ludzkie immunoglobuliny.

Leczenie neurotropowe rekombinowanym ludzkim czynnikiem wzrostu nerwów (rNGF) pozostaje w sferze badań^(9,10,14).

Leczenie bólu jest jednym z najtrudniejszych problemów w leczeniu neuropatii cukrzycowej^(2,4,26,50-54). Ból pochodzący ze współczulnych włókien typu C można złagodzić, stosując klonidynę (agonistę receptorów adrenergicznych α_2) lub fentolaminę, a w razie braku skuteczności można spróbować leczenia meksyletyną – lekiem znieczulającym miejscowo. Silnie działającymi analgetykami są tramadol i dekstrometorfan. Karbamazepina jest szczególnie przydatna w leczeniu bólu o typie neuralgii. Gabapentyna to lek skutecznie łagodzący dolegliwości bólowe i związane z nimi zaburzenia snu u chorych z obwodową neuropatią cukrzycową. Leki te są zaliczane do leków przeciwdrgawkowych. U chorych z dystalną neuropatią czuciową zastosowanie znajdują leki przeciwdepresyjne hamujące zwrotny wychwyt noradrenaliny i serotoniny – paroksetyna, citalopram. Leki te działają addycyjnie ze zwykłymi lekami przeciwbólowymi. W leczeniu przeciwbólowym ważne jest, aby pamiętać o powolnym zwiększaniu dawki tych leków i o możliwych objawach niepożądanych w czasie ich stosowania. Leki działające miejscowo to kapsaicyna i nitrogliceryna. W leczeniu ma też zastosowanie trening fizyczny i fizykoterapia^(9,10,14,54).

Leczenie neuropatii sercowo-naczyniowej polega na stosowaniu leków kontrolujących wartości ciśnienia

tętniczego krwi oraz zaburzenia rytmu serca – inhibitory ACE a także β -blokery bez wewnętrznej aktywności. W celu zwalczania hipotonii ortostatycznej stosuje się mineralokortykoidy – fludrokortyzon (przeciwwskazany w niewydolności krążenia), sympatykomimetyki – midodrynę, klonidynę, analogi somatostatyny, np. oktreotydy. W leczeniu neuropatii układu pokarmowego stosuje się w gastroparezie modyfikację diety – częste, małe posiłki, dietę półpłynną, płynną, leki propulsywne – metoklopramid, cisapryd, erytromycynę, leki hamujące wydzielanie żołądkowe – H₂-blokery, IPP, leki przeciwwymiotne, a nawet leczenie chirurgiczne. W zaburzeniach czynności jelit ważną jest również modyfikacja dietetyczna – do rozważenia dieta bezglutenowa, leki: cholestyramina, klonidyna, oktreotydy, loperamid, enzymy trzustkowe^(7,12,14,18).

W przypadku nieprawidłowej czynności pęcherza moczowego należy unikać zalegania moczu, stosować agonistów receptorów cholinergicznym (betanechol), zastosować zewnętrzny masaż pęcherza moczowego przed mikcją. Czasem pacjenci wymagają doraźnego a nawet stałego cewnikowania pęcherza moczowego.

W zaburzeniach czynności seksualnych mężczyzn stosujemy inhibitory fosfodiesterazy cGMP (na przykład sildenafil). Natomiast w zaburzeniach potliwości używa się stosowanych miejscowo agonistów receptorów cholinergicznym, leków rozszerzających naczynia, kremów nawilżających^(9,10,14).

Podsumowując, neuropatia cukrzycowa jest jednym z przewlekłych powikłań cukrzycy, powoduje znaczne dolegliwości i staje się przyczyną niepełnosprawności chorych. Wczesne rozpoznanie rozpoczynającej się neuropatii, zarówno autonomicznej, jak i somatycznej, ma duże znaczenie dla dalszych losów chorego. Pozwala na powstrzymanie lub przynajmniej spowolnienie jej rozwoju dzięki zastosowaniu właściwego leczenia przyczynowego oraz objawowego. Należy pamiętać, że warunkiem powodzenia tych działań jest maksymalne metaboliczne wyrównanie cukrzycy.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (supl.): S4-42.
2. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. i wsp.: Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962.
3. Cornblath D.R., Vinik A., Feldman E. i wsp.: Surgical decompression for diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 421-422.
4. DUBY J.J., Campbell R.K., Setter S.M. i wsp.: Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2004; 61: 160-173.

5. Jasik M., Karnafel W.: Rozpoznanie i terapia przyczynowa neuropatii cukrzycowej. *Diabetologia Pol.* 2004; 11: 135-141.
6. Little A.A., Edwards J.L., Feldman E.L.: Diabetic neuropathies. *Pract. Neurol.* 2007; 7: 82-92.
7. Otto-Buczowska E.: Neuropatia cukrzycowa – autonomiczna i obwodowa. W: Otto-Buczowska E. (red.): *Cukrzyca typu I*. Cornetis, Wrocław 2006: 338-350.
8. Said G.: Diabetic neuropathy – a review. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007; 3: 331-340.
9. Sieradzki J.: Neuropatia cukrzycowa. W: Sieradzki J. (red.): *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006: 825-871.
10. Strojek K. (red.): *Diabetologia. Praktyczny poradnik*. Termedia, Poznań 2007: 27-36, 120-128, 141-147.
11. Trotta D., Verrotti A., Salladini C., Chiarelli F.: Diabetic neuropathy in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes* 2004; 5: 44-57.
12. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
13. Vinik A.I., Kong X., Megerian J.T., Gozani S.N.: Diabetic nerve conduction abnormalities in the primary care setting. *Diabetes Technol. Ther.* 2006; 8: 654-662.
14. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8 (supl. A): 31-34.
15. Ziegler D., Sohr C.G., Nourooz-Zadeh J.: Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2178-2183.
16. Sinnreich M., Taylor B.V., Dyck P.J.: Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist* 2005; 11: 63-79.
17. Witek P., Sieradzki J.: Związek między wyrównaniem cukrzycy typu I a przebiegiem neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego podczas 2-letniej obserwacji. *Diabetologia Praktyczna* 2006; 7: 366-372.
18. Otto-Buczowska E.: Neuropatia cukrzycowa – autonomiczna i obwodowa. *Polska Medycyna Rodzinna* 2003; 5: 112-118.
19. Urban M., Peczyńska J., Kowalewski M., Głowińska-Olszewska B.: Czy autonomiczna neuropatia cukrzycowa wpływa na reaktywność mikrokrążenia u młodzieży z cukrzycą typu I? *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2007; 13: 23-26.
20. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. i wsp.: Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 2002; 19: 900-909.
21. Wysocka-Mincewicz M., Piontek E.: Neuropatia cukrzycowa u dzieci – epidemiologia, klasyfikacja i patofizjologia. *Klinika Pediatr.* 2006; 14: 47-52.
22. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416-423.
23. Larsen J.R., Sjöholm H., Berg T.J. i wsp.: Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type I diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 963-966.
24. Witte D.R., Tesfaye S., Chaturvedi N. i wsp.: Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 164-171.
25. Gryz E.A., Szermer P., Galicka-Latała D. i wsp.: Metody rozpoznawania i oceny neuropatii cukrzycowej. Przegląd piśmiennictwa oraz doświadczenia własne. *Przegl. Lek.* 2004; 61: 25-29.

26. Pierzchała K.: Przewlekłe powikłania cukrzycy dotyczące układu nerwowego. W: Otto-Buczowska E. (red.): Chory na cukrzycę w podstawowej opiece zdrowotnej. Program edukacyjny PTD. Via Medica, Gdańsk 2004; 8: 4-7.
27. Wysocka-Mincewicz M., Piontek E.: Diagnostyka neuropatii cukrzycowej. *Klinika Pediatr.* 2006; 14: 55-59.
28. Jakimowicz W.: Najpospolitsze choroby układu nerwowego. W: Jakimowicz W. (red.): *Neurologia kliniczna w zarysie*. PZWL, Warszawa 1981: 211.
29. Simmat G., Alcalay M., Bontoux D.: Femoral neuralgia and diabetes. Method of clinical approach. *Sem. Hop.* 1983; 59: 2957-2961.
30. Compagnoni L., Lanzetti A., Laterza A., Nappo A.: Problems of etiology in femoral neuropathies. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1985; 6: 37-41.
31. Kamińska A., Bronisz A., Tafil-Klawe M., Junik R.: Neuropatia autonomiczna sercowo-naczyniowa u chorych na cukrzycę – patogeneza, epidemiologia, obraz kliniczny. *Diabetologia Pol.* 2004; 11: 142-146.
32. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R.: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-1901.
33. Wühl E., Witte K., Soergel M. i wsp.: Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1995-2007.
34. Tatoń J.: Neuropatia autonomiczna serca i naczyń. W: Czech A., Tatoń J. (red.): *Cukrzyca a choroby serca*. α-medica press, Warszawa 2000: 315-323.
35. Lacy B.E., Crowell M.D., Schettler-Duncan A. i wsp.: The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus. *Diabetes Care* 2004; 27: 2341-2347.
36. Benduch M., Otto-Buczowska E.: Zaburzenia seksualne u kobiet chorych na cukrzycę. *Ginekol. Prakt.* 2003; 11: 32-33.
37. Enzlin P., Mathieu C., Van den Bruel A. i wsp.: Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 409-414.
38. Cryer P.E.: Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 281: E1115-E1121.
39. Várkonyi T.T., Börcsök E., Tóth F. i wsp.: Severity of autonomic and sensory neuropathy and the impairment of visual- and auditory-evoked potentials in type I diabetes: is there a relationship? *Diabetes Care* 2006; 29: 2325-2326.
40. Vinik A.I., Ziegler D.: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-397.
41. Wadwa R.P., Rewers M.: Cardiovascular disease in diabetes: noninvasive detection. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 2004; 11: 70-74.
42. Chessa M., Butera G., Lanza G.A. i wsp.: Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz* 2002; 27: 785-790.
43. Vinik A.: Neuropathies in children and adolescents with diabetes: the tip of the iceberg. *Pediatr. Diabetes* 2006; 7: 301-304.
44. Kamińska A., Bronisz A., Tafil-Klawe M., Junik R.: Neuropatia autonomiczna sercowo-naczyniowa u chorych na cukrzycę – diagnostyka, rokowanie, leczenie. *Diabetologia Pol.* 2004; 11: 147-152.
45. Istenes I., Keresztes K., Tündik A. i wsp.: Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: are initial (supine) values of importance. *Diabet. Med.* 2007; 24: 325-327.
46. Heubeck E.: New treatment options for diabetic neuropathy. *DOC News* 2006; 3: 8-9.
47. Várkonyi T., Kempler P.: Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes. Metab.* 2007.
48. Üzun N., Sarikaya S., Uluduz D., Aydin A.: Peripheral and autonomic neuropathy in children with type I diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2005; 45: 343-351.
49. Sima A.A., Calvani M., Mehra M. i wsp.: 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.
50. Chong M.S., Hester J.: Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs* 2007; 67: 569-585.
51. Freeman R., Raskin P., Hewitt D.J. i wsp.: Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 147-161.
52. Rauck R.L., Shaibani A., Biton V. i wsp.: Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin. J. Pain* 2007; 23: 150-158.
53. Wong M.C., Chung J.W., Wong T.K.: Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 87.
54. Sieroń A., Biniszkievicz T.: Zastosowanie wybranych metod fizykalnych w leczeniu chorych na cukrzycę. Chory na cukrzycę w podstawowej opiece zdrowotnej. W: Otto-Buczowska E. (red.): *Program edukacyjny PTD*. Via Medica, Gdańsk 2004; 8: 8-11.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 2 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.