

SZTANEK FERENC DR., MOLNÁR ÁGNES DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE A NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK ALAPJÁN

A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA A LEGKORÁBBAN FELISMERHETŐ MIKROVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNY CUKORBETEGSÉGBEN. A KLINIKAI MEGJELENÉSÉRE A LEGGYAKRABBAN ÉSZLELT DISZTÁLIS TÍPUSÚ, SZIMMETRIKUS POLINEUROPÁTIA JELLEMZŐ. AZ AUTONÓM IDEGRENSZER KÁROSODÁSA FOKOZOTT KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁSSAL TÁRSUL, KÜLÖNÖSEN RÉGÓTA FENNÁLLÓ CUKORBETEGSÉG ÉS ELÉGTELEN VÉRCUKORKONTROLL ESETÉN. A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA SZŰRÉSE KÜLÖNÖSEN FONTOS A KLINIKAI GYAKORLATBAN, HISZEN KORAI STÁDIUMBAN KIMUTATHATÓAK A DIABÉTESZES IDEGI KÁROSODÁS JELEI, ÉS LEHETŐSÉGÜNK LEHET A TERÁPIÁS BEAVATKOZÁSRA. A BETEGEK GONDOZÁSÁBAN LÉNYEGES TÉNYEZŐ A MEGFELELŐ DIAGNÓZIS ÉS A NEUROPÁTIÁS KÁROSODÁSOK RENDSZERES MONITOROZÁSA. SZŰRŐVIZSGÁLATI ESZKÖZÖK A 10 GRAMMOS MONOFILAMENT ÉS A 128 HZ-ES KALIBRÁLT HANGVILLA, AMELYEK MEGFELELŐEN ÉRZÉKENY MÓDSZEREK LEHETNEK MÁR A KORAI DIABÉTESZES NEUROPÁTIA KIMUTATÁSÁBAN IS, AZ IDEGVEZETÉSI SEBESSÉGET MEGHATÁROZÓ ELEKTROFIZIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK SOKSZOR NEHEZEN ELÉRHETŐEK A CUKORBETEGEK SZÁMÁRA. JELEN ÖSSZEFOGLALÓBAN A SZERZŐ ÖSSZEFOGLALJA A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA OSZTÁLYOZÁSÁT ÉS DIAGNOSZTIKAI LEHETŐSégeit A LEGÚJABB NEMZETKÖZI IRÁNYELVEK ALAPJÁN.

KULCSSZAVAK: DIABÉTESZES NEUROPÁTIA, DISZTÁLIS TÍPUSÚ SZIMMETRIKUS POLINEUROPÁTIA, DIABÉTESZES AUTONÓM NEUROPÁTIA

THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DIABETIC NEUROPATHY ACCORDING TO INTERNATIONAL GUIDELINES. DIABETIC NEUROPATHIES ARE THE MOST PREVALENT MICROVASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS. AMONG THE DIFFERENT FORMS OF DIABETIC NEUROPATHY, DISTAL SYMMETRIC POLYNEUROPATHY AND DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHIES ARE ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF CARDIOVASCULAR MORTALITY, PARTICULARLY IN DIABETIC PATIENTS WITH LONG-STANDING AND POOR GLYCAEMIC CONTROL. THEREFORE, SCREENING FOR SYMPTOMS AND SIGNS OF DIABETIC NEUROPATHY IS EXTREMELY IMPORTANT IN CLINICAL PRACTICE, AS IT MAY DETECT THE EARLIEST STAGES OF NEUROPATHY, ENABLING EARLY THERAPEUTIC INTERVENTION. IN ORDER TO MANAGE DIABETIC NEUROPATHIES EFFECTIVELY, IT IS CRITICAL TO FORMULATE AN ACCURATE DIAGNOSIS AND MONITOR SUBJECTS REGULARLY. SIMPLE SCREENING METHODS INCLUDING THE 10 G MONOFILAMENT AND THE 128-HZ TUNING FORK ARE NOT SENSITIVE ENOUGH NOR INTENDED FOR DETECTION OF EARLY NEUROPATHY, WHILE MORE CONFIRMATORY TESTS SUCH AS NERVE CONDUCTION STUDIES ARE NOT UNIVERSALLY AVAILABLE. IN THIS REVIEW, THE AUTHOR SUMMARIZES THE CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF DIABETIC NEUROPATHY ACCORDING TO THE RECENT INTERNATIONAL GUIDELINES.

KEYWORDS: DIABETIC NEUROPATHY, DISTAL SYMMETRIC POLYNEUROPATHY, DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY

BEVEZETÉS

A diabéteszes neuropátia (DN) a leggyakoribb korai stádiumban kimutatható mikrovaskuláris szövődmény cukorbetegségben. A perifériás szenzorimotoros és a vegetatív idegrendszer egyaránt érintett, de a típusos tünetek és a klinikai megjelenés változékonysága miatt sokszor csak

előrehaladott állapotban ismerik fel. Az idegek károsodása már a cukorbetegséget megelőző állapotokban (csökkent glükóztolerancia és emelkedett éhomi vércukorszint) kimutatható, ezért a korai diagnózis jelentős lehet mind az 1-es típusú (T1DM), mind a 2-es típusú (T2DM) cukorbeteg gondozása során. A leggyakoribb megjelenési formája a disztális szen-

zomotoros polineuropátia (DSPN), amelynek előfordulását a DCCT/EDIC vizsgálat kb. 20%-ra becsülte T1DM-ben 20 éves betegségtartam esetén. Az újonnan felfedezett 2-es típusú cukorbeteg esetén 10-15%-ban, azonban 10 évvel a diagnózis után mintegy 50%-ban kimutatható a diabéteszes neuropátia (1, 2). Az idegi károsodás szoros összefüggésben áll

a szénhidrát-anyagcserével, a túlsúlyllyal, a dohányzással, a magas vérnyomással és a kóros lipidértékekkel (3). A DSPN a diabéteszes lábfekély és a Charcot-féle neuroarthropathia kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője, amely az alsó végtagi amputációk számának növekedésével jár, ezáltal a betegek életminőségét és életkilátásait is jelentősen befolyásolja. A DN több mint 50%-ban tünetszegény, vagy akár teljesen tünetmentes lehet, így sokszor nem ismerik fel időben, nem kezdődik megfelelő gyógyszeres kezelés és megelőző lábápolás, nő az érzéskiesésből adódó fájdalomtalan talpi sérülések és nehezen gyógyuló fekélyek kialakulásának kockázata. A leggyakrabban a vastag és vékony szenzoros idegrostok károsodása fordul elő DN-ben a tapintás-, az egyensúly- és hőérzés zavarát okozva, ezáltal fokozódik az elesések, csonttörések kockázata is (4). A diabéteszes autonóm neuropátia időben történő felismerése és kezelése csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot, és javítja a betegek életminőségét is (5).

A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA OSZTÁLYOZÁSA

A szimmetrikus disztális perifériás neuropátia és az autonóm idegrendszert érintő idegi károsodás mellett a DN számos atípusos formáját leírták az utóbbi évek-

ben. A korábbi Dyck-féle klasszifikáció (6) és az Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportjának (EASD-NEURODIAB) korábbi ajánlásához (7) képest az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 2017-es állásfoglalása egy módosított osztályozási rendszert javasol, amely a DN diffúz formáját elkülöníti a diabéteszes mononeuropátiától és a diabéteszes radiculopathiától (1. táblázat) (8). A diffúz formába tartozik a leggyakrabban kimutatható DSPN, az autonóm idegrendszer károsodásával összefüggő kardiovaszkuláris, gasztrointesztinális, urogenitális és szudomotoros neuropátia. A DN diffúz formái közé sorolódik az adrenerg tünetek hiányával jellemezhető, autonóm denerváció következtében kialakuló ún. „unawareness” hypoglykaemia és a korábban az autonóm neuropátia részeként tárgyalt kóros pupillaműködés, amely a pupilla tágulata vagy szűkülete, az akkomodáció zavara is lehet, ezek hátterében szintén a vegetatív idegrostok károsodása áll. Ezenkívül az ajánlás elkülöníti a diabéteszes betegekben gyakori, de nem cukorbetegség okozta neuropátiákat is, mint az átmeneti nyomási bénulással kapcsolatos éjszakai zsibbadást, a krónikus gyulladásos folyamatokkal összefüggő demyelinációs polineuropátiát, a főleg lumbosakrális régióra lokalizálódó fájdalmas radiculoplexus neuropátiát és a gyógyszer indukálta, akut fájdalmas vékonyrost-neuropátiát (8).

A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA PATOMECHANIZMUSA

A DN leggyakoribb endogén (metabolikus) oka a cukorbetegség, de az idegi károsodás kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert. A tartósan magas vércukorszinttel összefüggő fokozott oxidatív stressz kóros szénhidrátanyagcsere-útvonalak aktiválódását eredményezi, a prooxidánsok fokozott termelődése és az antioxidánsok relatív hiánya, a celluláris és mitokondriális károsodások egyaránt részt vesznek a DN patomechanizmusában (9). A magas intracelluláris vércukorszint elősegíti a szabad oxigéngyökök képződését, a mitokondriális elektrontranszport működése során a szuperoxid-termelődés fokozódik (4). A fokozott oxidatív stressz hatására az idegrostok vérellátásának károsodása (a perineuronális endothel diszfunkciója) mellett kóros metabolikus változások figyelhetők meg a neuron-axonális egységben: az aldóz-reduktáz aktivitásának és a nem enzimatis glikációnak a fokozódása, a szuperoxidgyökök mitokondriális termelődése, a polyol- és hexozamin útvonalak aktiválódása, a szorbitol és az előrehaladott glikációs végtermékek felhalmozódása és a proteinkináz-C útvonal aktivációja (10). A megváltozott génexpresszió, a gyulladásos citokinek fokozott termelődése és az apoptózis indukciója is szerepet játszik a DN kialakulásában. Magas vércukor- és

1. TÁBLÁZAT: A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA OSZTÁLYOZÁSA (AZ ADA 2017. ÉVI AJÁNLÁSA)

1. DIFFÚZ FORMA	2. MONONEUROPÁTIA (MONONEURITIS MULTIPLEX) (ATÍPUSOS FORMA)
<p>DISZTÁLIS SZIMMETRIKUS POLINEUROPÁTIA</p> <ul style="list-style-type: none"> → ELSŐDLEGESEN VÉKONYROST-NEUROPÁTIA → ELSŐDLEGESEN VASTAGROST-NEUROPÁTIA → KEVERT FORMA (EZ A LEGGYAKORIBB) <p>AUTONÓM NEUROPÁTIA</p> <ul style="list-style-type: none"> → KARDIOVASZKULÁRIS MANIFESZTÁCIÓ <ul style="list-style-type: none"> - CSÖKKENT SZÍVFREKVENCIA-VARIABILITÁS - NYUGALMI TACHYCARDIA - ORTOSZTATIKUS HIPOTENZÍÓ - A HIRTELEN HALÁL KOCKÁZATA (MALIGNUS ARITMIA) → GASZTROINTESZTINÁLIS MANIFESZTÁCIÓ <ul style="list-style-type: none"> - DIABÉTESZES GASTROPAREZIS (GASTROPATHIA) - DIABÉTESZES ENTEROPATHIA (HASMENÉS) - DIABÉTESZES HYPOMOTILITAS (OBSTIPÁCIÓ) → UROGENITÁLIS MANIFESZTÁCIÓ <ul style="list-style-type: none"> - DIABÉTESZES CYSTOPATHIA (NEUROGÉN HÓLYAG) - EREKTIILIS DISZFUNKCIÓ - NŐI SZEXUÁLIS DISZFUNKCIÓ → SZUDOMOTOROS DISZFUNKCIÓ <ul style="list-style-type: none"> - DISZTÁLIS HYPOHYDROSIS/ANHYDROSIS - RÁGÁSHÍZLELÉSI LEIZZADÁS (FREY-SZINDRÓMA) → „ÉSZREVÉTELEN” (UNAWARENESS) HYPOGLYKAEMIA → KÓROS PUPILLAMŰKÖDÉS 	<ul style="list-style-type: none"> → IZOLÁLT AGYI VAGY PERIFÉRIÁS IDEG (A LEGGYAKRABBAN A 3. AGYIDEG, N. ULNARIS, N. MEDIANUS, N. FEMORALIS, N. PERONEALIS STB.) → MONONEURONITIS MULTIPLEX (TÖBB IDEG ÉRINTETTSÉGÉVEL, POLINEUROPÁTIÁRA EMLÉKEZTETŐ PANASZOKKAL)
	<p>3. RADICULOPATHIA/POLYRADICULOPATHIA (ATÍPUSOS FORMA)</p> <ul style="list-style-type: none"> → RADICULOPLEXUS NEUROPÁTIA (LUMBOSZAKRÁLIS POLYRADICULOPATHIA, PROXIMÁLIS MOTOROS AMYOTROPHIA) → THORACALIS RADICULOPATHIA
	<p>CUKORBETEGEK BEN GYAKORI NEM DIABÉTESZES NEUROPÁTIÁK</p> <ul style="list-style-type: none"> → NYOMÁSEREDETŰ BÉNULÁSOK → KRÓNIKUS GYULLADÁSOS DEMYELINISÁTIÓS POLINEUROPÁTIA → RADICULOPLEXUS NEUROPÁTIA → AKUT FÁJDALMAS VÉKONYROST-NEUROPÁTIA (GYÓGYSZER INDUKÁLTA)

piruvátszint a reaktív oxigéngyökök fokozott képződéséhez, laktát felhalmozódásához vezet, amely gátolja a glikolízist, valamint a hyperglykaemia okozta oxidatív stressz az NADPH csökkenéséhez, transzkripciósi faktorok aktíválódásához és a gyulladáshoz vezet (11). Legújabb genom széles társulási tanulmányok (GWAS) eredményei is rendelkezésünkre állnak a DNS-metilációs mintázat vizsgálatáról nervus suralis biopszia után, ahol a CpG-regulált neuronfejlődés, az axonális vezetés, a glicerofoszfolipid-metabolizmus és a mitogénaktivált proteinkináz szignálút vonal metilációja volt kimutatható súlyos neuropátiás cukorbeteg esetén (11). Összefoglalva a glikolízis károsodása, az endoneuronális vérellátás módosulása és az endothelium diszfunkciója, valamint a nitrogén-monoxid-szintézis zavara is kimutatható DN-ben. Végső soron ezek a folyamatok okozhatják a terminális oxidáció károsodását és az ATP-képződés csökkenését, ezáltal az idegek vezetőképességének romlását és hosszú távon az irreverzibilis axonális és demyelinisatiós polineuropátiát (12).

A DISZTÁLIS SZENZORIMOTOROS POLINEUROPÁTIA (DSPN) DIAGNOSZTIKÁJA

A DSPN típusosan nyugalomban, leggyakrabban éjjel jelentkező, majd napközben állandósuló, nyilalló, szúró vagy égő jellegű fájdalom, amelyet sokszor a fiziológias érzetek csökkenése (zseb-nyomás) és kiesése kísér, esetleg kóros érzetek – hyperalgesia, allodynia (érintésre való érzékenység) – megjelenése is előfordulhat. A panaszok legtöbbször szimmetrikusan és disztálisan kezdődnek, jellemzően a lábujjakat, a talpat, a lábfejet, majd az egész lábat érintik, ritkábban a felső végtagi panaszok dominálnak. A NEURODIAB munkacsoport 2009-ben Torontóban rendezett, kibővített kongresszusán meghatározták a diabéteszes polineuropátia kritériumrendszerét (7). Ez alapján lehetséges DSPN véleményezhető, ha jellemző testtájakon (kesztyű- és zokniszerű eloszlásban a lábakon és a kezeken) típusos tünetek jelentkeznek diabéteszes betegeknél, vagy ha az érintett testtájakon szimmetrikusan és disztálisan érzécsökkenés észlelhető, vagy

ha az alsó végtagi reflexek (Achilles-, patellareflex) renyhése, kiesése igazolható. Valószínű DSPN határozható meg, ha a jellegzetes tünetek, a neuropátiára jellemző disztális szimmetrikus érzécsökkenés vagy a csökkent vagy kiesett Achilles-reflex közül kettő vagy több tényező is kimutatható. Igazolt DSPN-ről beszélhetünk a károsodott idegvezetés elektrofiziológiai vizsgálattal vagy egyéb módszerrel való kimutatása és a jellegzetes tünetek fennállása esetén (7). Hazánkban elektrofiziológiai vizsgálatokat csak neurológusok végeznek, azonban a diabéteszes neuropátiás betegek magas száma miatt – ami Magyarországon becslések szerint legalább 250 000 beteget jelentett 2008-ban – irreális elvárásnak tűnik az idegvezetési sebesség direkt mérése minden klinikailag lehetséges betegnél (13). Így cukorbetegségben a „lehetséges” és a „valószínű” kategóriákba sorolt esetek a mindennapi orvosi gyakorlat szempontjából DN-nek tekintendők, és ennek megfelelően kezelendők. Ha az idegvezetés objektív vizsgálatával nem igazolható kóros eltérés, és a típusos neuropátiás panaszok fennállnak, vékonyrost-neuropátia (a legkisebb átmérőjű mielinizált vagy nem mielinizált, tapintást, hő- és fájdalmat vezető C és Ad szenzoros idegrostok érintettsége) véleményezhető, amelynek vizsgálatára validált morfológiai módszerek (punch bőrbioopszia, konfokális corneamikroszkópia) elvégzése jöhet szóba (7). A DSPN súlyosságának kvantitatív megítélésére számos fájdalomskála és kérdőív mellett jól hasznosíthatók az életminőséget felmérő módszerek is, mint a validált neuropátiáspecifikus Neuro-QoL és a Norfolk Quality of Life Scale. A NEURODIAB állásfoglalása meghatározza a DSPN szubklinikus formáját is, amikor a kóros idegvezetés vagy kimutatott vékonyrost-neuropátia esetén a neuropátiás tünetek hiányoznak (7, 13). Az ADA ajánlása szerint minden T2DM-beteg felismeréskor, valamint T1DM-ben a diagnózis után 5 évvel a DSPN-t vizsgálni kell, majd évente kontrollálni szükséges. Megfontolandó a T2DM-et megelőző állapotban (prediabéteszben) lévő egyének szűrése, ha típusos neuropátiás panaszok jelentkeznek. A diabéteszes neuropátiás betegek közel 50%-ának vannak idegi károsodásra utaló panaszai, azonban jelentős részük évekig tünetmentes is lehet, ezért az aján-

lás rendszerezi a DN szűrésére alkalmas vizsgálatokat (8). A NEURODIAB ajánlásával (7) összhangban a gondos anamnéziszfelvétel mellett a 128 Hz-es Rydel–Seiffer-féle kalibrálthangvilla-teszt használható a vibrációérzet (mélyérzés) vizsgálatára, a felületes nyomásérzés megítélésére a 10 grammos Semmes–Weinstein-monofilamentteszt alkalmas, ezekkel a vizsgálatokkal a vastag mielinizált idegrostok károsodása mérhető fel. A DSPN típusos megjelenésének megfelelően disztálisan, általában az öregujjon kezdve haladunk proximális irányba, az érzécsökkenés vagy érzéskiesés határának megállapítására. A leggyakrabban vizsgált helyek hangvillateszt esetén az öregujj, a láb hátát a II. metatarsusnak megfelelően, és a boka belső részének csontos alapja, monofilamentteszt során a talp bőre az I. és V. lábútcsontoknak megfelelően. A hőérzet és a fájdalomérzet vizsgálatával (tűszúrás vagy Neurotip eszköz segítségével) a vékony mielinizált és mielinizálatlan idegrostok funkcióját vizsgálhatjuk a végtagokon. Legalább két vizsgálati módszer segítségével a diabéteszes neuropátia diagnózisa kellően szenzitív és specifikus módon felállítható, még a cukorbetegség korai stádiumában is. Ha a típusos tünetek és a szűrővizsgálatok alapján DSPN véleményezhető, egyéb bizonyító, az idegvezetési sebességet vizsgáló elektrofiziológiai vizsgálat (ENG) elvégzésére általában nincs szükség, alkalmazása csak akkor indokolt, ha egyéb etiológiai tényező felmerül vagy atípusos neurológiai tünetek miatt nem egyértelmű a diagnózis. A neuropátia egyéb, nem cukorbetegséggel összefüggő okai általában a kórelőzmény, a megfelelő családi és gyógyszeres anamnézis felvétele és az alapvető laboratóriumi vizsgálatok elvégzésével meghatározhatóak (2. táblázat), azonban bizonyos esetekben – különösen idős betegeknél – a pontos etiológia a legrészletesebb kivizsgálás ellenére sem deríthető ki. Atípusosnak tekintjük a féloldali túlsúlyú, hirtelen kezdetű, gyorsan progrediáló neuropátiás tünetekkel és a motoros funkció kifejezett károsodásával jellemezhető kórlefolyást, ilyen esetekben mindig szükséges a részletes neurológiai vizsgálat (7, 8).

A Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) ajánlása a DN szűrése során alkalmazott teendőket és vizsgálatokat a

mindennapos klinikai gyakorlat szempontjából fogalmazza meg (14). Az anamnézis felvétele során a neuropátiás panaszokat kell értékelni: a zsibbadást, az égő vagy tűszúrászerű fájdalmat (amely nyugalomban, éjszaka vagy akár sétáláskor fokozódik, ülő helyzetben, behajtott lábakkal mérséklődik), a hideg-melegérzet zavarát, valamint a kórelőzményben szereplő talpi bőrkeményedéseket és fekélyeket. A DSPN vizsgálata során el kell végezni a felületes érzés vizsgálatát monofilamentteszttel és a vibrációérzet megítélését hangvillateszttel, amely kiegészíthető a vibrációérzet küszöbértékének eszközös meghatározásával (pl. Biothesiometer, Vibrameter). A hőérzet eszközösen (pl. Tip-Therm, Medoc TSA-II) vagy hideg (5-10 °C-os) és meleg (35-45 °C-os) vizes kémcső érintésével vizsgálható, a neuropátiás fájdalom megítélésére a teljes tünetskála meghatározása (total symptom score) vagy egyéb neuropátiás fájdalomértékelő kérdőív (pl. ID Pain Scale, DN4 kérdőív stb.) alkalmazása javasolt (15-17). Az IDF ajánlása kiemeli a motoros funkciók vizsgálata során az Achilles- és patellareflexeken kívül a lábujjak flexiójának és extenziójának, a talpi és lábháti, valamint a lábközépcsonatok közti kis izmok funkciójának fizikális vizsgálattal történő megítélését, mivel ezen izmok atrófiája kezdődő motoros neuropátia jele lehet, és megváltoztatva a láb strukturális szerkezetét, Charcot-féle neuroarthropathia és diabéteszes láb szindróma kialakulásához vezethet (14).

A DIABÉTESZES AUTONÓM NEUROPÁTIA

Az ADA-ajánlás megfogalmazása szerint a diabéteszes autonóm neuropátia a szimpatikus és/vagy a paraszimpatikus vegetatív idegrostok károsodását jelenti, amelynek felismerése és kezelése jelentősen befolyásolja a kardiovaszkuláris kockázatot, és javítja a cukorbeteg életminőségét (7). Változatos tünetekkel járhat, többek között nyugalmi tachycardia, ortosztatikus vérnyomásesés, tünetmentes hypoglykaemiák, gyomormotilitás változása (gastroparesis, hasmenés, székrekedés) és szudomotor-funkciózavar észlelhető. Klinikai szempontból a legjelentősebb és leggyakrabban vizsgált a kardiális autonóm neuropátia (CAN), amelynek előfordulása alacsony az 1-es típu-

2. TÁBLÁZAT: A LEGGYAKORIBB DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI KÖRKEPEK DIABÉTESZES NEUROPÁTIA ESETÉN

- ➔ METABOLIKUS BETEGSÉGEK: HYPOTHYREOSIS, KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGEK, KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG
- ➔ SZISZTÉMÁS BETEGSÉGEK: VASCULITIS, AUTOIMMUN BETEGSÉGEK (SLE, RHEUMATOID ARTHRITIS, KEVERT KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉG, GUILLAIN-BARRÉ-SZINDRÓMA STB.), PARAPROTEINAEMIA, AMYLOIDOSIS
- ➔ PARANEOPLASIA SZINDRÓMA (ÁLTALÁBAN MALIGNUS LYMPHOMÁK, RITKÁBBAN SZOLID TUMOROK)
- ➔ FERTŐZÉSEK: HIV, HEPATITIS B-VÍRUS (CRYOGLOBULINAEMIA), LYME-KÓR
- ➔ KRÓNIKUS GYULLADÁSOS DEMYELINISZTIÓS POLYRADICULONEUROPATHIA
- ➔ KRITIKUS ÁLLAPOTHÓZ TÁRSULÓ (CRITICAL ILLNESS) POLINEUROPÁTIA
- ➔ ÉTKEZÉSI HIÁNYÁLLAPOT: B₁-, B₆- ÉS B₁₂-VITAMIN, FOLSAV, TOKOFEROL, GASZTROPLASZTIKA UTÁNI ÁLLAPOT
- ➔ IPARI ANYAGOK, GYÓGYSZEREK: AKRILAMID, ORGANOFOSZFÁTOK, ALKOHOL, AMIODARON, COLCHICIN, DAPSON, VINKA-ALKALOIDOK, PLATINA, PACLITAXEL (TAXOL), ARZÉN-VAGY HIGANYMÉRGEZÉS
- ➔ HEREDITÁER SZENZOROS, MOTOROS ÉS AUTONÓM NEUROPÁTIÁK

sú diabétesz diagnózisának felállításakor, viszont a DCCT/EDIC alvizsgálata alapján 20 éves betegségtartam után a prevalenciája 30% körüli (2). A 2-es típusú cukorbetegség felfedezésekor az autonóm funkciók károsodása is gyakran igazolható, 15 éves betegségtartam esetén a betegek 65-73%-ában a CAN kimutatható, szoros összefüggésben a szénhidrátházartás állapottal és a HbA_{1c}-szinttel (18, 19). A CAN jelenléte mind 1-es típusú, mind 2-es típusú cukorbetegségben a szív- és érrendszeri betegségek előfordulásának fontos kockázati tényezője, ezért a korai diagnosztikája szerepet játszik a fő kardiovaszkuláris események, mint a szívizominfarktus, a stroke és a szív-elégtelenség megelőzése szempontjából (20, 21).

A CAN a korai stádiumban legtöbbször tünetmentes, csak a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszeri funkciót vizsgáló Ewing-féle reflexesztek segítségével, különösen a mély belégzés során EKG-n rögzített szívfrekvencia-variabilitás csökkenésének vizsgálatával mutatható ki. Előrehaladott állapotban a nyugalmi tachycardia, ortosztatikus hipotenzió és a szívfrekvencia-variabilitás megszűnése utalhat CAN jelenlétére. Az ADA ajánlása szerint javasolt az autonóm neuropátia vizsgálata DSPN és egyéb diabéteszes mikrovaskuláris szövődmények jelenléte esetén mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben. A CAN vizsgálatok a kardiovaszkuláris vegetatív károsodást utánzó egyéb betegségek (pl. koronáriaeredetű iszkémiás szívbetegség, cardiomyopathia, ritmuszavarok stb.) és a szimpatikus-paraszimpatikus idegrendszer működését befolyásoló gyógyszerhatást ki kell deríteni. Különösen ajánlott az autonóm funkciók vizsgálata tünetmentes (unawareness) hypoglykaemiás betegek esetén (7, 20).

Az autonóm neuropátia vizsgálata során legkorábban a paraszimpatikus funkciózavar mutatható ki, amely a

nyugalmi szívfrekvencia jelentős emelkedését okozza. A vegetatív idegrendszer károsodása aszcendáló jellegű, és hosszfüggő módon alakul ki, ezért elsőként általában a nervus vagus érintettsége észlelhető, amely szimpatikus túlsúlyt eredményez. Mivel kezdetben a baroreceptorok működése gátolt, az első jel a szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése, illetve megszűnése, majd a szimpatikus tónus kifejezettebbé válása miatt a nyugalmi tachycardia (akár 90-130/perc) megjelenése. A belégzési teszt során észlelt fixált szívfrekvencia, azaz a frekvenciaváltozás elmaradása már teljes kardiális vegetatív denervációt jelez. Az ortosztatikus vérnyomásesés oka a perifériás kis vénák szimpatikus beidegződésének károsodása és a vazokonstriktív csökkenése, aminek következtében felálláskor elmarad a vérnyomás kompenzatorikus emelkedése. Az ortosztatikus hipotóniát hagyományosan a Schellong-teszt segítségével állapíthatjuk meg, ha a szisztolés vérnyomás esése nagyobb, mint 20 Hgmm, és/vagy a diasztolés vérnyomás esése a 10 Hgmm-t meghaladja, és pulzus-szám-emelkedés észlelhető álló testhelyzetben a fekvő testhelyzethez viszonyítva. Az EKG-n észlelt QT-távolság megnyúlása és a QT-diszperzió növekedése az aritmiahajlam fokozásán keresztül a malignus ritmuszavarok, így a hirtelen szívhalál kialakulásának kockázatát növeli. Hátterében a szimpatikus beidegzés károsodása mellett hypoglykaemia is állhat. A néma szívizom-iszkémia esetén a szívizom oxigénhiányos állapotára jellegzetes anginás panasz, azaz a szorító, nyomó mellkasi fájdalom nem alakul ki vagy atípusos formában jelentkezik, amelynek hátterében az autonóm beidegzés zavara és a fájdalomküszöb kóros eltolódása játszhat szerepet. CAN esetén az intra- és perioperatív szövődmények kialakulása és az ezekkel összefüggő kardiovaszkuláris halálozás aránya is

emelkedik a váratlanul fellépő hemodinamikai instabilitás miatt (7, 8, 20).

A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA KEZELÉSE

A DN kezelésével kapcsolatosan 2021. szeptemberben új nemzetközi konszenzusajánlás jelent meg, a szerzők között Kempler Péter és Várkonyi Tamás professzor urak is szerepelnek, akik a diabéteszes neuropátia ellátásának és kutatásának nemzetközileg elismert szakértői. Az ajánlás által megerősítve a diabéteszes neuropátia kezelése során a legfontosabb a megfelelő szénhidrát-anyagcsere állapot elérése életmódi változtatással, modern, individualizált antihyperglykaemiás kezeléssel és a kardiovaszkuláris betegségek multifaktoriális terápiájával. Kiemelik a patogenetikai alapú, speciális okkezelés fontosságát DN-ben, mint az antioxidáns tulajdonságú alfa-liponsav és a transzketoláz-aktivátor tiaminderivátum,

a benfotiamin korán elkezdett alkalmazását. Fájdalmas neuropátia esetén tüneti terápiaként a leggyakrabban alkalmazott szisztémás gyógyszerek (pregabalin, gabapentin, duloxetin) mellett lokális kezelés (kapszaicin tartalmú tapasz), súlyos esetben maior fájdalomcsillapítóként opioidszármazékok alkalmazása jön szóba. Az autonóm neuropátia kezelésében legfontosabb tényező a szénhidrát-anyagcsere hatékony kontrollja, emellett a patogenetikai alapú kezelés (alfa-liponsav, benfotiamin) alkalmazása lehet célravezető a nemzetközi ajánlás szerint (22).

ÖSSZEFOGLALÁS

A DN kialakulásával a 2-es típusú cukorbetegség felismerésekor, de az 1-es típusú cukorbetegség korai szakaszában is számolnunk kell. Diagnosztikájában elsődleges szempont továbbra is az anamnesztikus adatok és a jellegzetes tünetek értékelése,

az eszközös vizsgálatok hasznos kiegészítő információkat biztosíthatnak a DN súlyosságáról és progressziójáról. A DN kezelése során komplex anyagcsere-rendezésre kell törekednünk, amely magába foglalja a szénhidrátháztartás és a lipideltérések kontrollját, a kóros albuminuria és a magas vérnyomás kezelését, valamint az életmódi változtatások elérését (megfelelő diéta, testmozgás, dohányzás elhagyása). A perifériás neuropátia oki és tüneti kezelésével a betegek életminősége javítható, és a diabéteszes láb kialakulása megelőzhető. Az autonóm neuropátia kezelésében a szénhidrát-anyagcsere kontrollja és a patogenetikai alapú kezelés (alfa-liponsav, benfotiamin) alkalmazása javasolt.

Köszönetnyilvánítás

A munka a Magyar Diabetes Társaság és a Sanofi Aventis Kft. 2021. évi, doktori iskolákban történő diabetológiai témájú kutatásokra kiírt pályázatából kapott támogatás segítségével készült el.

Rövidítések

ADA=Amerikai Diabetes Társaság; **AGEs**=előrehaladott glikált fehérjék; **CAN**=kardiális autonóm neuropátia; **DN**=diabéteszes neuropátia; **DSPN**=disztális szenzomotoros polineuropátia; **EASD**=Európai Diabetes Társaság; **ENG**=elektroneurográfia; **GWAS**=genomszéles társulási tanulmány; **IDF**=Nemzetközi Diabetes Szövetség; **NEURODIAB**=az Európai Diabetes Társaság Neuropátia Munkacsoportja; **T1DM**=1-es típusú diabetes mellitus; **T2DM**=2-es típusú diabetes mellitus

IRODALOM

- Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 528.
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 31–38.
- Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009; 35: 206–213.
- Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am* 2013; 97: 775–790.
- Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, et al. Program Research Group. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006; 29: 914–919.
- Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21–32.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136–154.
- Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 168039.
- Schmeichel AM, Schmelzer JD, Low PA. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2003; 52: 165–171.
- Javed S, Hayat T, Menon L, et al. Diabetic peripheral neuropathy in people with type 2 diabetes: too little too late. *Diabet Med* 2020; 37: 573–579.
- Sztanek F, Molnárné Molnár Á, Balogh Z. The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy. *Orv Hetil* 2016; 157: 1939–1946.
- Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N et al. A distalis típusú, szenzoros neuropátia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban. *Diab Hung* 2008; 16: 157–164.
- IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/119-idf-clinical-practice-recommendations-on-diabetic-foot-2017.html>
- Bastyr EJ, Price KL, Bril V, MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2005; 27: 1278–1294.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29–36.
- Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1555–1565.
- Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2942–2947.
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639–653.
- Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med* 2002; 19: 900–909.
- Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. ACCORD Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578–1584.
- Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diab Res Clin Pract* 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>