

Kardiální autonomní neuropatie jako závažná komplikace diabetes mellitus

Cardiac autonomic neuropathy as serious complication of diabetes mellitus

Milan Kvapil, Barbora Pelechová, Pavlína Krolllová, Šárka Malá

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

✉ **prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA** | milan.kvapil@fnmotol.cz | www.fnmotol.cz

Klíčová slova

diabetes mellitus
kardiální autonomní neuropatie
kyselina tioktová

Key words

diabetes mellitus
cardiac autonomic neuropathy
thioctic acid

Doručené do redakcie/

Received 15. 9. 2018

Prijaté po recenzii/

Accepted 31. 10. 2018

Abstrakt

Diabetická kardiální autonomní neuropatie (KAN) patří mezi specifické komplikace diabetu. Její etiologie je multifaktoriální, dominantní vliv má hyperglykemie, resp. délka expozice hyperglykémii. Klinické příznaky kardiální autonomní neuropatie nejsou výrazné: ortostatická hypotenze a snížená tolerance námahy. Typicky se projevuje klidovou tachykardií, závažnou komplikací pak jsou maligní arytymie. Při diagnóze se opíráme o vyšetření variability R-R intervalu. Základem terapie a zároveň prevence rozvoje diabetické neuropatie je intenzifikace léčby diabetu s co nejlepším kompenzací. Většina současné medikamentózní terapie je pouze symptomatická, se zaměřením na zmírnění subjektivních obtíží. S ohledem na vysoký výskyt nežádoucích účinků je nutno při této léčbě postupovat racionálně. Jedinou současně dostupnou léčivou látkou s prokazatelným vlivem na patofyziologické procesy, které vedou k diabetické neuropatii, je kyselina tioktová. Prevencí je důsledná léčba hyperglykemie.

Abstract

Diabetic cardiac autonomic neuropathy (CAN) is one of the specific complications of diabetes. Its ethiology is multifactorial, the dominant influence is that of hyperglycemia, i.e. length of exposure to hyperglycemia. Clinical symptoms of cardiac autonomic neuropathy are not distinct: orthostatic hypotension and reduced tolerance of exercise. A typical manifestation is resting tachycardia, a serious complication is malignant arrhythmias. Regarding the diagnosis, we rely on the RR interval variability. The basis for therapy and prevention of the development of diabetic neuropathy is the intensification of diabetes treatment with the best possible compensation. Current medication therapy is, in large part, symptomatic only, with a focus on alleviating subjective problems. In view of the high incidence of adverse reactions, it is necessary to proceed rationally with this treatment. The only currently available active substance with a demonstrable effect on the pathophysiological processes that lead to diabetic neuropathy is thioctic acid. Prevention is a consistent treatment for hyperglycemia.

Úvod

Diabetická neuropatie (DN) patří mezi nejčastější komplikace diabetes mellitus. Jedná se o typ neuropatie s nejvyšším výskytem v západním světě. Data o její prevalenci se v jednotlivých studiích značně rozcházejí, a to od 25 až do 90 % [1]. Diabetická neuropatie se u nemocných manifestuje po různé době trvání diabetu. Neuropatie s poškozením tenkých vláken může diagnózu diabetes mellitus dokonce předcházet: několik studií prokázalo asociaci prediabetu a diabetické neuropatie.

Jednou ze závažných komplikací déletrvajících diabetu je postižení periferních a autonomních nervů. Senzitivní periferní diabetická neuropatie se obvykle ohláš typickými příznaky – paresteziemi, dysesteziemi. Naproti tomu postižení autonomního nervového systému se projevuje jako porucha funkce inervovaného orgánu. V případě kardiální autonomní neuropatie (KAN) pak může být klinickým projevem i náhlá smrt v důsledku maligní arytymie. Mortalita pacientů s KAN je v porovnání s pacienty bez KAN až 3krát vyšší [2].

Prevalence kardiální autonomní neuropatie

Údaje o prevalenci KAN jsou rozporuplné [3–5]. Rozmezí je udáváno obvykle v od jednotek procent až do 90 %. Příčinou inkoherečnosti dat jsou nejen metodické obtíže při stanovování diagnózy, ale zejména skutečnost, že KAN je z hlediska etiologie multifaktoriální komplikací, jejíž prevalence v populaci pacientů s diabetem závisí na délce trvání diabetu a jeho kompenzaci. Panuje však shoda, že KAN může být u pacientů s diabetem příčinou zvýšené mortality.

Etiologie a patofyziologie kardiální autonomní neuropatie

Kardiální autonomní neuropatie (KAN) je relativně opomíjenou komplikací déletrvajícího diabetu. Jejím nejzávažnějším důsledkem je zvýšené riziko maligních arytmií. Klinické symptomy jsou obecně chudé, proto je u rizikové populace třeba po příznacích KAN aktivně pátrat [1], přitom prevalence není zcela známá, opět, dle některých autorů v definovaných souborech dosahuje až 90 % [3–5].

Rizikové skupiny vhodné k pravidelnému vyšetřování autonomní neuropatie:

- při první manifestaci periferní neuropatie
- při trvání diabetu více než 10 let
- při nejasné klidové tachykardii, při ortostatických hypotenzích
- před operací v celkové anestezii u rizikových pacientů
- při anamnéze němé ischemie myokardu
- při vzniku syndromu diabetické nohy
- při těhotenství diabetičky s trváním diabetu více než 5 let
- při monitoraci farmakoterapie, při cytostatické léčbě
- při dávkování tělesné zátěže
- pro posudkové účely, pro pracovní zařazení

V obecné rovině se příznaky diabetické neuropatie manifestují nejdříve na delších nervových vláknech, proto je prvním příznakem KAN postižení parasympatické inervace zprostředkované nervus vagus. Výsledkem je na jedné straně klidová tachykardie (převaha sympatiky), na straně druhé pak snížení variability R-R intervalu (fyziologická variabilita je důsledkem trvalého vyrovnávání obou autonomních systémů). Po delším trvání dochází i k postižení sympatické inervace. Důsledkem je pak snížená schopnost adaptace oběhového systému na zátěž. Neuropatie postihuje také senzoryckou inervaci, klinickým korelátem je asymptomatická ischemie, tedy „němý“ infarkt myokardu.

Subklinické formy KAN, které lze diagnostikovat pouze speciálními vyšetřeními, jsou obvykle asymptomatické. Příznaky plně vyvinuté KAN jsou zastoupeny v různém poměru, typická je klidová tachykardie a ortostatické hypotenze až synkopy. Dále se nemocní s klinicky závažnou formou KAN vyznačují pooperační oběhovou nestabilitou, zhoršenou reakcí oběhového systému na zátěž, zvýšenou únavností až pocitu exhauscce při cvičení, klidovou tachykardií a závratěmi.

Typickým korelátem KAN je snížení variability R-R intervalu [4,6] a patologicky prodloužený korigovaný interval Q-T, resp. jeho disperzita [7,8]. Změny depolarizace zřejmě kauzálně souvisejí se zvýšeným sklonem k maligní tachykardii [9]. Právě změny R-R intervalu jsou jedním ze základních klinických diagnostických kritérií KAN, které postuloval Ewing [10] a které se doposud používají jako referenční vyšetření. S ohledem na klinickou významnost a na skutečnost, že se pacienti s diabetem dožívají delšího věku, resp. „déle žijí se svou nemocí“, se problematika KAN dostává v současnosti do popředí zájmu [10,11]. Situace je o to naléhavější, že medicína má k dispozici pouze omezené možnosti terapeutické intervence.

Studie DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie Study) byla randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná klinická studie, která hodnotila účinek léčby 800 mg kyseliny tioktové denně podávané 4 měsíce na srdeční variabilitu u pacientů s diabetem 2. typu a přítomnou KAN [12]. Hodnocené parametry byly odvozeny od variances R-R intervalu. S ohledem na velikost souboru (n = 39, resp. 34 osob) bylo statisticky významné zlepšení nalezeno pro část parametrů, u jiných byla zřetelná tendence ke zlepšení. Autoři na základě získaných výsledků uzavírají, že 4měsíční léčba perorální formou kyseliny tioktové může pozitivně ovlivnit projevy KAN odvozené od variability RR intervalu.

Terapie diabetické neuropatie

S ohledem na patogenезi diabetické neuropatie by základem každé léčby a zároveň i prevence diabetické neuropatie měla být intenzifikace terapie diabetu se zlepšením kompenzace a v ideálním případě dosažení normoglykemie. V několika studiích byl prokázán signifikantní vliv těsné kompenzace na snížení rizika vzniku diabetické neuropatie – především u diabetiků 1. typu (studie DCCT, resp. EDIC). Důležitý je časný záchyt neuropatie s důkladnou edukací pacienta.

Většina v dnešní době používaných léků na diabetickou neuropatii je pouze terapií symptomatickou, používanou ke zmírnění neuropatických bolestí, případně parestezií. Jedinou, alespoň částečně etiopatogeneticky působící terapií je v současnosti kyselina tioktová (alfa-lipoová) [13].

Doporučená symptomatická terapie senzoryckomotorické neuropatie [1]:

- tricyklická a jiná antidepresiva (např. amytriptylin, duloxetin, venlafaxin)
- antikonvulziva (např. pregabalin, gabapentin)
- opioidy a opioidům podobná analgetika (např. tramadol, oxykodon)
- nefarmakologická terapie (např. fyzikální terapie, lokální terapie)

Symptomatická terapie autonomní neuropatie odpovídá postižení jednotlivých systémů [1]:

- kardiiovaskulární systém – selektivní betablokátory, ACEI, bandáže dolních končetin, dostatek tekutin, fludrokortizon, midodrin

- gastrointestinální systém – prokinetika (např. metoklopramid), kodein, loperamid)
- potní žlázy – katpresan, oxybutin

Je nutné zdůraznit, že veškerá výše uvedená terapie je pouze symptomatická. Není proto indikována k terapii konečného stadia vývoje symptomatické periferní senzitivní diabetické neuropatie, ve které pacient nic necítí, nemá ani parestezie. Efektivitu léčby je z klinického pohledu nutno hodnotit v prvé řadě na základě zmírnění subjektivních příznaků. Bohužel, terapie je často doprovázena řadou nežádoucích účinků, jakožto i relativně nízkou účinností.

U všech výše uvedených léčiv je v léčbě diabetické neuropatie prokázán superiority účinek v porovnání s placebem. Uvedená analýza však ukazuje velmi vysokou incidenci nežádoucích účinků, které se často svým výskytem na počet léčených pacientů vyrovnávají a někdy až překračují pozitivní efekt této léčby. Je proto nutné se vždy zamyslet nad volenou symptomatickou terapií, jejímž cílem je zlepšit kvalitu života pacienta, a volit ji striktně individuálně s případným důrazem na kontrolu rozvoje nežádoucích účinků, stejně jako rozvažovat reálný poměr subjektivního přínosu pro pacienta (který je odvozen od snížení intenzity subjektivních příznaků) k vyvolaným nežádoucím účinkům.

Kyselina tioktová v léčbě diabetické neuropatie

Významnou roli v rozvoji diabetické neuropatie hraje oxidační stres a zvýšená tvorba reaktivních kyslíkových radikálů [14]. Kyselina tioktová patří k účinným antioxidantům. V metaanalýze klinických studií zahrnujících 1 258 pacientů (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) byl jednoznačně prokázán efekt kyseliny tioktové (podávané po dobu 3 týdnů v dávce 600 mg/den i.v.) na redukci neuropatické bolesti a necitlivosti. Největší pozitivní efekt byl právě u pacientů s pálivými bolestmi při senziorikomotorické neuropatii. Došlo nejen ke zlepšení symptomatických příznaků, ale i ke zlepšení fyzikálního nálezu při diagnostických vyšetřeních [15].

Studie NATHAN sledovala perorální terapii kyselinou tioktovou po dobu 4 let v dávce 600 mg/den p.o. u 460 pacientů. Během této doby bylo prokázáno zlepšení v NIS (Neuropathic Impairments Score), především funkce svalů a tenkých nervových vláken [16].

Nežádoucí účinky terapie kyselinou tioktovou jsou velmi vzácné. Patří mezi ně alergická reakce, porucha chuti či dyspeptické obtíže. Ve zmíněných studiích nebyl jejich výskyt častější než při léčbě placebem. Počet pacientů, kteří musí být léčeni pro dosažení účinku (NNT), byl sice trochu vyšší než při léčbě některými symptomatickými léky, ale s ohledem na bezpečnost užívání této terapie nejde o klinicky významný rozdíl.

Výzkum v terapii diabetické neuropatie se dále zaměřuje na ovlivnění patogeneze. Potenciální léčba zahrnuje zatím inhibitory aldózoreduktázy, růstové faktory i inhibitory proteinkinázy C. Terapie inhibitory aldózo-

reduktázy byla s ohledem na nežádoucí účinky zatím přerušena. Zdá se, že i přes nižší robustnost dat, by kyselina tioktová u symptomatických pacientů mohla být léčbou volby [17].

Prevence

Prevenčí diabetické neuropatie obecně je snaha o těsnou kompenzaci diabetu, důsledná léčba komorbidit. Specifická prevence není známa.

Závěr

Diabetická neuropatie (především v podobě senziorikomotorické a autonomní neuropatie) je jednou z nejčastějších komplikací diabetu. Základem terapie a zároveň prevence jejího rozvoje je intenzifikace léčby diabetu s co nejlepší kompenzací. Jediným současně dostupným lékem s efektem na patofyziologické procesy, které vedou k diabetické neuropatii, je kyselina tioktová, jež je účinným antioxidantem. Z osobních zkušeností s jejím užíváním na našem pracovišti můžeme potvrdit významný pozitivní efekt u celé škály pacientů s minimálním výskytem nežádoucích účinků.

Oproti tomu KAN je relativně opomíjenou komplikací děletrvajícího diabetu. Jejím nejzávažnějším důsledkem je zvýšené riziko maligních arytmií. Klinické symptomy jsou obecně chudé, proto je u rizikové populace třeba po příznacích KAN aktivně pátrat [1]. Terapeutické možnosti jsou omezené, vedle snahy o důslednou kompenzaci diabetu může zlepšit projevy dysfunkce autonomní inervace srdce léčba kyselinou tioktovou.

Literatura

1. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie (2016). *Diabetologie, metabolismismus, endokrinologie, výživa* 2016; 19(2): 57–63.
2. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 79(290): 495–502.
3. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5896–5903
4. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7): 639–653
5. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 521–534.
6. Spallone V, Bellavere F, Scionti L et al. [Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology]. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21(1): 69–78.
7. Stern K, Cho YH, Benitez-Aguirre P et al. QT interval, corrected for heart rate, is associated with HbA1c concentration and autonomic function in diabetes. *Diabet Med* 2016; 33(10): 1415–1421.
8. Kumhar MR, Agarwal TD, Singh VB et al. Cardiac autonomic neuropathy and its correlation with QTc dispersion in type 2 diabetes. *Indian Heart J* 2000; 52(4): 421–426.
9. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 434–441.
10. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8(5): 491–498.

11. Malá Š, Kvapil M. Význam kardiální autonomní neuropatie a hodnocení délky QT intervalu v její diagnostice. In: Kvapil M (ed). Diabetologie 2018. Triton; Praha 2018: 315–319.
12. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care 1997; 20(3): 369–373.
13. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012; 13(6). CD007543. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/14651858.CD007543.pub2>>.

14. Škrha J. Oxidační stres a jeho vztah ke komplikacím diabetu. Interní medicína pro praxi 2010; 12(9): 414–418.
15. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: A meta-analysis. Diabet Med 2014; 21(2): 114–121.
16. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes Care 2011; 34(9): 2054–2060.
17. Han T, Bai J, Liu W et al. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Eur J Endocrinol 2012; 167(4): 465–471.

XXIX. DIABETOLOGICKÉ DNI S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU



◆ **PRESEDA ORGANIZAČNÉHO VÝBORU**
doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.

◆ **PRESEDA PROGRAMOVÉHO VÝBORU**
doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

◆ **PREZIDENT KONGRESU**
doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.

◆ **VEDECKÝ SEKRETÁR KONGRESU**
doc. MUDr. Viera Doničová, PhD.

◆ **ADRESA ORGANIZAČNÉHO VÝBORU:**

doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc.
Email: raslova.katarina@gmail.com, Tel.č. 00421908756962
Metabolické centrum MUDr. Kataríny Rašlovej, s.r.o., Ďumbierska 32, 831 61, Bratislava

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.
Email: zbynek.schroner@gmail.com, Tel.č. 00421904841216
SchronerMED, s.r.o., Pod horou 53, 040 16, Košice

◆ **KOORDINÁCIA KONGRESU PRE ÚČASTNÍKOV A FIRMY:**

TAJPAN s.r.o.
Hrachova 6, 821 05 Bratislava
Mgr. Jana Chrenková, tel.: +421 911 454 298, email: jana.chrenkova@tajpan.com

◆ **VŠEOBECNÉ INFORMÁCIE:**

zverejnené na: www.diaslovakia.sk
www.dia2019.sk

Termín a miesto konania:
30.5. – 1.6. 2019
Hotel PATRIA, Štrbské Pleso