

VISCERÁLNÍ BOLEST A VISCERÁLNÍ NEUROPATIE

R. CHLUP, J. PODIVÍNSKÝ, D. MASNIKOSOVÁ

SOUHRN

V tomto přehledovém sdělení je stručně nastíněna problematika fyziologie přenosu vzruchu senzitivními a viscerálními nervovými vlákny a patofyziologie viscerální bolesti přenášené z útrobních orgánů do Haedových zón na kůži. Text pojednává o viscerálních receptorech, o aferentních dráhách a centrálních strukturách, o mediátorech i o možnostech ovlivnění viscerální bolesti. Pozornost je věnována i nebolestivým formám neuropatie. Jsou zmíněny základní otázky diagnostiky a léčby neuropatie se zvláštním zřetelem na neuropatii diabetickou.

KLÍČOVÁ SLOVA

diabetická neuropatie - viscerální bolest - Haedovy zóny - receptory - mediátory - inzulinová pumpa

ABSTRACT

Visceral pain and visceral neuropathy. This review article deals with physiology of visceral nerve fibers and with pathophysiology of visceral pain transfer to Haed's areas. Visceral receptors, afferent fibers, central structures and mediators are mentioned. Factors influencing the visceral pain and painless form of diabetic neuropathy are discussed. Principal questions of diagnosis and treatment of neuropathy are focused on diabetic neuropathy.

KEY WORDS

diabetic neuropathy - visceral pain - Haed's areas - receptors - mediators - insulin pump

ÚVOD

Bolest viscerálního původu je jedním z nejčastějších důvodů návštěvy lékaře. Současné znalosti o jejích patofyziologických mechanismech nemají takový rozsah jako znalosti o bolesti somatického původu. Viscerální bolest vyžaduje specifickou diagnostiku a ve srovnání s jinou bolestí odlišný léčebný postup. To platí zejména u seniorů. Senior navíc vzhledem k časté komorbiditě nedovede vždy své potíže dobře popsat. Akutní fázi onemocnění musí řešit specialista příslušného oboru, vždy je však nutná týmová spolupráce včetně intervence psychologa [12].

Také nebolestivé formy viscerální neuropatie mohou vést k závažným funkčním poruchám životně důležitých orgánů.

Příčinou neuropatie bývají nemoci metabolismu, intoxikace různými látkami včetně alkoholu, malnutrice, nádorová onemocnění a další vlivy. Viscerální neuropatie byla zjištěna asi u 20 až 40 % vyšetřených diabetiků [1,5,7,8].

HAEDOVY ZÓNY

Viscerální bolest je bolest přenesená. Koncem 19. století Haed popsal oblasti na povrchu těla, do nichž se promítá bolest z jednotlivých orgánů. Bolest při angina pectoris se objevuje

v době zátěže zpravidla za sternem a vyzařuje do krku a/nebo do levé paže, někdy až do konečků prstů. Při infarktu myokardu nebo při nestabilní angina pectoris se objevuje i v klidu. Afekce žlučníku se někdy promítne jako bolest v pravém rameni nebo pod pravou lopatkou.

V míšních neuronech dochází ke konvergenci aferentní signalizace z vnitřních orgánů a z kůže. Neuron je většinou aktivován aferentní signalizací z kůže, a proto je jeho aktivita v CNS spojována se stimulací z kůže. Viscerální signalizace je připisována signalizaci z povrchových struktur a zdroj bolesti je tak v CNS (mylně) lokalizován na povrchu těla, a nikoliv do viscerálního orgánu, odkud ve skutečnosti iritace vychází. Počet viscerálních aferentních vláken přenášejících nociceptivní podněty je přitom ve srovnání s inervací kůže menší.

VISCERÁLNÍ RECEPTORY

Poškození tkáně viscerálního orgánu nemusí způsobit bolestivý vjem, pokud nejsou aktivovány nociceptory. Naopak roztažení dutých vnitřních orgánů, stejně jako ischemie, natažení nebo zánět a svalový spasmus, jsou podněty bolest vyvolávající.

Viscerální receptory nemají morfologickou specializaci. Jde o volná nervová zakončení tenkých myelinizovaných i nemyelinizovaných vláken (např. receptory v tenkém střevě reagující na cukry, aminokyseliny, kyselé a alternativní podněty), jejichž iritace nemá velký význam pro vnímání bolesti, narozdíl od skupiny reagující na podněty mechanické a chemické (mediátory zánětu). Mechanosenzitivní receptory odpovídají i na termální podněty a naopak.

Mezi receptory pro viscerální bolest patří i tzv. mlčící nociceptory, např. z močového měchýře nebo tlustého střeva. Tyto receptory začínají reagovat až v přítomnosti zánětu nebo jeho mediátoru. Představují významný zdroj aferentní signalizace při poškození viscerálních orgánů. Na signalizaci bolesti z útrobu se podílejí jak vysokoprahové receptory, tak nociceptory nízkoprahové i „mlčící“ receptory bolesti.

AFERENTNÍ DRÁHY A CENTRÁLNÍ STRUKTURY

Aferentní dráhy vláken inervujících viscera vycházejí z neuronů uložených ve spinálních gangliích (spinální aferenty) a nodózních gangliích (vagové aferenty). Periferní část těchto vláken je anatomicky součástí sympatické a parasympatické inervace. Centrální projekce vláken spinálních aferentů je vedena segmentárně v zadním rohu míšním, v případě parasympatických vagových aferentů v mozkovém kmeni a v sakrální míše přes splanchnické sakrální nervy. I parasympatikus hraje významnou úlohu při vnímání viscerální bolesti z některých pánevních orgánů (krčku močového měchýře a dělohy, rekta). Hlavní vzestupnou dráhou pro přenos nociceptivní informace z míchy do mozku je spinotalamický trakt v anterolaterální oblasti míchy. Obsahuje axony neuronů, které se po překřížení na míšní úrovni projikují přes tento trakt do thalamu. Rozhodující úlohu pro vnímání viscerální bolesti hrají zadní míšní provazce, především postsynaptické neurony, které jsou v zadním rohu míšním a projikují se do nc. gracilis a cuneatus téže strany. Na přenosu a modulaci viscerální bolesti se podílí i spinoretikulární, spinohypotalamická a spino-parabrachio-amygdalová dráha.

Centrální mozkové struktury aktivované při viscerální bolesti jsou předmětem výzkumu za použití pozitronové emisní tomografie (PET) a funkční magnetické resonance (MRI).

MEDIÁTORY

Hlavními přenašeči jsou glutamát a aspartát. Většina neuronů spinálních ganglií, které inervují viscerální orgány, obsahuje peptidy, především CGRP (calcitonin gene related peptide) a substanci P. Výrazný účinek mají antagonisté neurokininových receptorů NK2 a NK3, které jsou preferenčně aktivovány neurokininem A a B. Analgetický potenciál mají také antagonisté CGRP. Na přenosu viscerální bolesti na míšní úrovni se podílejí receptory pro serotonin, somatostatin, GABA (kyselina gama-amino-máselná), opioidní receptory a adrenergní receptory.

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ VISCERÁLNÍ BOLESTI

Viscerální bolest lze farmakologicky ovlivnit přes bradykinin, cholecystokinin a serotonin. Prostaglandiny jsou důležitými

mediátory zánětu. Blokáda jejich syntézy snižuje bolesti i zánět. Neurotrofiny mají z klinického hlediska největší význam (především nervový růstový faktor NFG, který je zvýšen u akutního i chronického zánětu močového měchýře).

Viscerální bolest chrání organismus před poškozením. Poškození vnitřních orgánů přitom nemusí být přímo zjistitelné. Hustota sensorické inervace je v porovnání s kůží nižší a viscerální bolest má přenesený a difuzní charakter. Tento nedostatek je kompenzován tzv. amplifikačními mechanismy, které upozorní na hrozící poškození organismu. Např. při akutním zánětu appendixu i malý otřes nebo distenze tkáně může vyvolat velmi bolestivý vjem. Jde patrně o viscerální alodynii a hyperalgezii [2,25].

Viscerální hyperalgezie může vzniknout na základě centrálních či periferních mechanismů nebo kombinací obou. Periferní mechanismy hyperalgezie představují senzitivizace periferních zakončení aferentních vláken ve stěně viscerálního orgánu. Na rozdíl od senzitivizace receptorů v kůži se např. ve střevě senzitivizují jak vysokoprahové, tak nízkoprahové receptory. Příčinou senzitivizace nervového zakončení je působení prozánětlivých mediátorů uvolněných z okolních buněk při poškození nebo zánětu. Ty aktivují receptory na nervovém zakončení (bradykinin, serotonin, prostaglandin E2). U některých mediátorů se uvažuje jejich působení přes aktivaci imunocytů.

Senzitivizace periferních nociceptorů a aktivace mlčících nociceptorů zvyšují aferentní signalizaci z periferie. Nastane větší výlev prozánětlivých mediátorů na synaptickém spojení. Zvýšená aktivace postsynaptických receptorů, jejich modulace, a zejména vtok vápenatých iontů otevřenými iontovými kanály do neuronu moduluje synaptické spojení.

Centrální senzitivizace je charakterizována jako zvýšená odpověď (depolarizace, počet akčních potenciálů) centrálního neuronu na daný podnět. Počáteční mechanismus senzitivizace je zvýšený vtok vápníku do buňky. Z tohoto pohledu jsou důležité iontové kanály propustné pro vápník, jako např. glutamát aktivované kanální NMDA, které jsou již dlouho v centru pozornosti výzkumu.

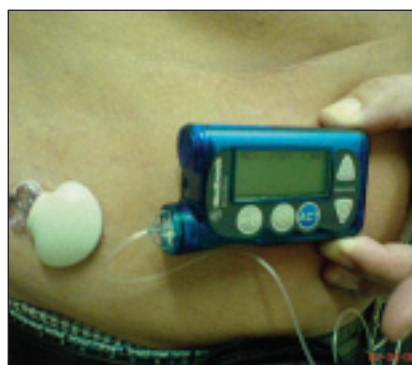
Po odstranění příčiny poškození odezní i příznaky periferní a centrální senzitivizace, tedy hyperalgezie a alodynii. Někdy však příznaky trvají a stávají se samostatným onemocněním, které je nutné léčit. Patrně se mohou fixovat synaptické spoje v CVS, které byly posíleny během akutního stadia onemocnění. Tuto situaci lze označit za funkční bolestivý stav, např. při syndromu dráždivého tračníku (IBS), kdy na periférii není patrně žádné poškození.

NEBOLESTIVÉ PROJEVY VISCERÁLNÍ NEUROPATIE

Viscerální neuropatie se neprojevuje jen bolestí, nýbrž i nebolestivými funkčními poruchami. Jejich příčinou bývá chronické postižení látkové přeměny (diabetes mellitus, uremie, selhání jater), vleklé intoxikace (etylalkohol, olovo) a malnutrice. Na přesné diagnostice a léčbě se vedle diabetologa podílejí i další specialisté - např. kardiolog, gastroenterolog,

TAB 1. PROJEVY DIABETICKÉ AUTONOMNÍ NEUROPATIE [10,22].

system	projevy
kardiovaskulární	snížení respirační sinusové arytmie, pokles variability srdeční frekvence v zátěžových situacích, klidová tachykardie, poruchy baroreflexních reakcí, ztráta cirkadiálních rytmů variability srdeční frekvence a krevního tlaku, ortostatická hypotenze, vazodilatace, arteriovenózní zkratky, mediokalcinóza, neuropatický edém
gastrointestinální	poruchy motility jícnu, žaludku a střev, gastroparéza, atonie, poruchy motility žlučníku, průjmy, nebo zácpa, inkontinence
urogenitální	neurogenní poruchy funkce močového měchýře, retrográdní ejakulace, impotence, poruchy poševní sekrece.
sudomotorický	v časných fázích hyperhidróza (hlavně při hypoglykemií); při rozvinuté neuropatii hypo- až anhidróza, poruchy termoregulace, pocení obličeje a horní poloviny trupu při jídle
endokrinní	opakující se hypoglykemie při autonomní dysfunkci, snížení sekrece katecholaminů při zátěži
smysly	poruchy fotoreakce zornic
kůže a adnexa (sudomotorika, vazomotorika)	zvýšená fragilita a vulnerabilita kůže na dolních končetinách, mizení ochlupení
pohybový	neuroartropatie a poruchy trofické inervace, zpomalené hojení ran, diabetická noha



Obr. 1. Vlevo transponder Minilink napojený na senzor zavedený do podkoží. Vpravo inzulinová pumpa Paradigm 722, Medtronic, Minimed, CA, USA. Funkce senzoru je zachována 1 týden. Foto V. Matušková, Olomouc.

urolog, dermatolog, ortoped [13,16].

U **kardiovaskulárního systému** se objevují poruchy regulace srdeční frekvence a krevního tlaku s následnou ortostatickou hypotenzí a kolapsy. K diagnostice přispívá spektrální analýza tepové frekvence [9,20,21]. Důsledkem neuropatie může být i bezbolestný infarkt myokardu a náhlá smrt [14,18,19,24,30].

Při postižení **gastrointestinálního traktu** dochází k poruchám evakuace žaludku až ke gastroparézě, k zácpě a k nepravidelným průjmům, někdy i k inkontinenci [28,29].

Urogenitální systém bývá postižen rozvojem neurogenního měchýře se zvýšeným močovým reziduem, které vede k infekcím. Dochází k poruchám erekce a k retrográdní ejakulaci, která bývá příčinou neplodnosti.

Sudomotorické změny vedou k anhidróze dolních končetin a k nadměrnému pocení na horní polovině těla.

Přehled potíží a příznaků při postižení různých orgánových systémů uvádí tab. 1.

LÉČBA NEUROPATIE

Obecné zásady léčby jsou u různých typu neuropatie podobné. Základem je odstranit vyvolávající noxu, nebo alespoň omezit její vliv. Protože k nejrozšířenějším příčinám neuropatie

patří diabetes mellitus, soustřeďuje se další výklad na tuto diagnózu.

A) Základem léčby periferní i autonomní diabetické neuropatie je **intenzivní substituce, resp. komplementace inzulinu pomocí kontinuální podkožní infuze (inzulinovou pumpou)** nebo alespoň intenzivním konvenčním inzulinovým režimem s opakovanými dávkami krátkodobého inzulinu ke každému jídlu [6,10,11].

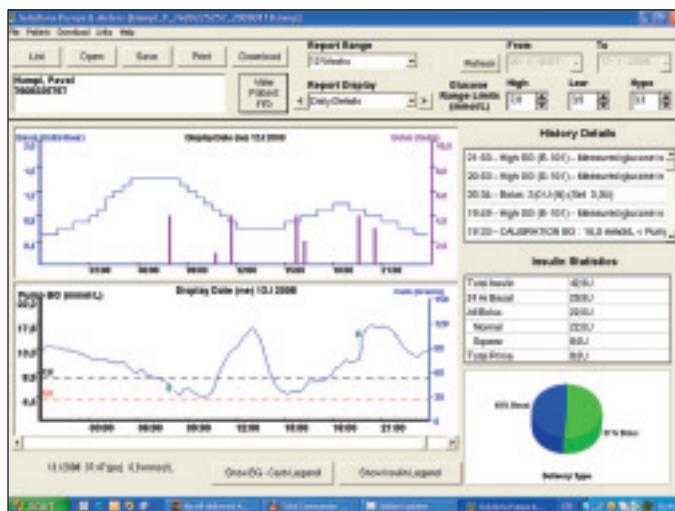
Předpis inzulinové pumpy, edukaci diabetika, kontroly léčebného režimu a kompenzace látkové přeměny zajišťuje diabetolog. Neurolog však může k zavedení pumpy dát včasný podnět.

V současné době v České republice využívá inzulinovou pumpu více než 3000 diabetiků. Při indikaci pumpy hraje klíčovou roli motivace a compliance pacienta. Věk není pro používání pumpy limitujícím faktorem. Věk diabetiků léčebných dlouhodobě pomocí pumpy se v naší ambulanci pohybuje od 18 do 84 let.

Významným doplňkem léčby je kontinuální monitorování glykemie pomocí transkutánního senzoru [17, 23]. Hodnota koncentrace glukózy je každých 5 minut transponderem bezdrátově předávána do inzulinové pumpy, kde ji diabetik vidí na displeji (obr. 1). Pomocí konektoru Comlink a speciálního software Solutions lze data za poslední 3 měsíce převádět z pumpy do počítače, kde zůstávají trvale uložena (obr. 2).

Na základě znalosti glykemie může diabetik další dávkování inzulinu pružně upravovat. Senzor je třeba 2krát denně rekalibrovat pomocí glukometru (obr. 3).

V případech, v nichž není možnost kontinuálního monitoringu, je žádoucí provádět několikrát za měsíc klasické celodenní glykemické profily (obvykle 10 odběrů kapilární krve za 24 h v definovaných časech) glukometrem [15]. Výsledky zapisuje diabetik do zvláštního záznamu. Za tím účelem jsme v roce 2003 začali v Odborném léčebném ústavu v Moravském Berouně používat přehledový tiskopis: nahoře je



Obr. 2. Záznam jednoho dne (13. 1. 2008) na obrazovce monitoru: nahoře průběh bazálního dávkování inzulínu pumpou (nepřerušovaná křivka s dvěma vrcholy) a preprandální, resp. korekční bolusy inzulínu (vertikální sloupce); dole kontinuální průběh glykemie od půlnoci do půlnoci (celkem 277 hodnot/24 h); v tomto případě nejde o optimální kompenzaci; cílem je, aby se glykemie pohybovaly mezi přerušovanými horizontálními liniemi.



Obr. 3. Glukometr Linus, Wellion, při měření glykemie. Foto H. Příbylová, Olomouc.

LÉČBA NEUROPATICKÉ BOLESTI

Při léčbě neuropatické bolesti se často uplatňuje placebo efekt. Není však žádoucí jeho význam přeceňovat. Při nezvladatelných bolestech je žádoucí konzultovat se specialisty v oboru analgie.

K léčbě neuropatické bolesti lze využít následující medikamenty:

1. tricyklická antidepresiva:
 - amitriptylin v dávce 25–150 mg před spaním; léčbu zahájíme dávkou 12,5 mg a každý týden zvyšujeme o dalších 12,5 mg až k dosažení efektu
 - imipramin nebo desimipramin (dáváme místo amitriptylinu u pacientů s glaukomem)
2. antikonvulziva:
 - karbamazepin (Tegretol) v dávce 200–1200 mg/d
 - gabapentin (Neurontin) v dávce 900–2400 mg/d nebo
 - pregabalin v dávce 150–600 mg/d
3. opioidy a opiáty: tramadol 200–300 mg/d, oxikodon (obvykle v kombinaci s antidepresivy a antikonvulzivy)
4. mexiletin, klonidin nebo prazosin - mají jen malý efekt
5. myorelaxancia: baklofen 60–80 mg/d (jen při bolestivých spasmech kosterních svalů)
6. kyselina alfa-lipoová (Thioctacid, Thiogamma) ve vysokých dávkách: začíná se intravenózní aplikací Thiogamma 600 mg/d (14–21 dní), na které naváže několikaměsíční perorální podávání Thiogamma 600 mg/d.
7. kombinace vitaminů B₁, B₆ a B₁₂ (Milgamma)
8. preparáty magnezia resp. kalcia

SYMPTOMATICKÁ LÉČBA NEBOLESTIVÝCH PROJEVŮ AUTONOMNÍ DIABETICKÉ NEUROPATIE

Kardiovaskulární systém

- žádná specifická léčba neexistuje;
- byl popsán příznivý efekt vysokých dávek kyseliny thioktové

uvedena strava, uprostřed dávky inzulínu a dole hodnoty glykemie (obr. 4). Monitoring glykémie u hospitalizovaných i ambulantních pacientů provádíme pomocí glukometru Linus. Tento glukometr využívá moderní wave sense technologii a dává spolehlivé výsledky.

B) Významné místo v léčbě neuropatie zaujímá **dodržování přiměřeného pohybového režimu, volba správné obuvi, vložky do bot, odlehčení poškozených částí těla, fyzioterapie, akupunktura a balneoterapie** (Janské lázně, Luhačovice, Poděbrady, Karlovy Vary). Zaznamenali jsme i příznivý efekt vakuumkompresní léčby pomocí vazotrainu (obr. 5), po které bolesti dolních končetin ustoupily.

C) **Specifická farmakoterapie** diabetických neuropatií je problematická. Pozornost je věnována kyselině lipoové (thioktové), kdy bylo popsáno významné i mírné zlepšení hodnot některých ukazatelů variability srdeční frekvence u diabetiků 2. typu [4,31,32]. Inhibitory aldozoreduktázy mají vasodilatační efekt a zlepšují perfuzi vasa nervorum. Do této skupiny patří sorbinil, tolrestat a epalrestat. Celkový efekt dlouhodobé léčby těmito látkami však není přesvědčivý.

Rovněž po podání liposolubilního analoga thiaminu (benfotiaminu) dochází ke zlepšení objektivních ukazatelů při elektrofyziologickém vyšetření [26]. Esenciální mastné kyseliny (kyselina gama-linolenová obsažená v rostlinných olejích) zvyšuje produkci prostacyklinu a zlepšuje vedení vzruchu nervem [27].

Podle některých studií [3] může být diabetická neuropatie příznivě ovlivněna inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a vasodilatačními prostanoidy (pentoxifilin, sulodexid, naftidrofuryl). Vždy je vhodné kombinovat léčbu patogenetickou a symptomatickou.

Diabetologická ambulance, OLŮ neurologicko - geriatrický, Moravský Beroun
 Tel.: 554 733 293, Fax: 554 733 295

Příjmení a jméno:							Telefon:						
Rodné číslo:							Pojišťovna:				Dg:		
Jídlo:	Snídaně	Desátka	Oběd	Svačina	Večeře I.	Večeře II.							
Hodina:	6:30	9:30	12:30	15:00	18:00	22:00							
Co jste snědl(a) a vypil(a) v den profilu													
Sacharidy													
INSULIN	HODINA	6:00	9:00	12:00	15:00	17:30	22:00	2:30	Celkem:			Název inzulínu:	
	DÁVKA (g)												
GLYKEMIE (mmol/l)	ODBĚR č.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Čím aplikuje inzulín:	
	HODINA	6:00	9:00	12:00	15:00	17:30	20:30	22:00	00:30	02:30	6:00		
	17,5	Časový rozdíl větší než 15 minut poznačit										Glukometr:	
	16,0	Odběr dne										Léky a dávka:	
	14,5												
	13,0												
	11,5												
	10,0												
	8,5												
	7,0												
	5,5												
	4,0												
	3,5												
	2,5												
	HODNOTA GLYKEMIE												
Co potřebujete:													
Kontrola v dia ambulanci dne:							Hodina:						
Tělesná hmotnost:							P:						
Tělesná výška:							TK:						
Současné potíže:							Další léčba:						

Obr. 4. Velký glykemický profil (vyplňuje pacient): nahoře je přehled stravy, uprostřed dávky inzulínu a dole hodnoty glykemie; vpravo názvy a dávky všech léků. Tiskopis OLUNG Moravský Beroun.

Ortostatický syndrom

- dostatečný přívod soli
- fyzický trénink
- kompresní punčochy
- při nízkém krevním tlaku fludrokortizon
- léky zvyšující krevní tlak

Gastrointestinální systém

Gastroparéza (gastropatie)

- prokinetika (metoklopramid, event. erytromycin)
- nazogastriční sonda
- jejunostomie
- elektrostimulace



Obr. 5. Vazotrain – vakuokompresní terapie.
Foto: Klinika pracovního lékařství FN Olomouc.

Průjem

- loperamid
- antibiotika (doxycyklin)
- klonidin
- pankreatické enzymy
- cholestyramin
- kaolín
- pektin

Zácpa

- dostatečné množství tekutin a balastních látek
- dostatečný pohyb
- laktulóza
- MgSO₄
- Na₂SO₄
- laxancia zvyšující pohyblivost a sekreci GIT (bisakodyl, antrachinon)
- makrogel, plantago ovata

Inkontinence stolice

- antidiaroeika

Urogenitální systém

Diabetická cystopatie

- samostatná katetrizace
- parasimpatikomimetika
- konzervativní léčba hypertrofie prostaty (např. blokátory alfa-receptorů)
- prostatektomie

Erektilní dysfunkce

- vysadit léky, které mohou tuto dysfunkci způsobovat
- inhibitory 5-fosfodiesterázy (sildenafil, tadalafil, vardenafil)
- vakuová pumpa

Neuroendokrinní systém

- prevence symptomatických i asymptomatických hypoglykemií
- nácvik včasného rozpoznávání a vnímání hypoglykemie

Sudomotorika a vazomotorika

- nevystavovat se vlivu nadměrných teplot
- vyloučit příčiny nadměrného pocení
- anticholinergika (klonidin) v malých dávkách
- při fokální hyperhidróze zkusit botulotoxin

Poruchy trofiky

- vyloučení nadměrného tlaku na exponovaných místech nohou
- léčba infektů
- drobné chirurgické výkony (odstranění hyperkeratóz)
- konzervativní nebo operativní léčba obliterující arteriopatíe
- saluretika

Porušená fotoreakce zornic

- upozornit pacienta na omezenou adaptaci na tmu a na zhoršení zraku v noci
- kontrola nitroočního tlaku (za účelem včasného odhalení glaukomu)

Závěrem lze říci, že příčiny rozvoje periferní i autonomní neuropatie jsou komplexní. Správná diagnostika a léčba závisí na dobré mezioborové spolupráci. Perspektiva každé osoby s diabetem je významně ovlivňována systematickým dlouhodobým přístupem celého týmu, jehož neoddelitelnou součástí je i pacient.

LITERATURA

1. Ambler Z. Diabetická neuropatie. In: Ambler Z, Chlup R, Krahlulec B et al (eds). Diabetická neuropatie. Konsenzuální konference, 20.-22. března 1997 Žinkovy, Česká republika. Praha: Galén 1998: 9-22.
2. Bernášková K, Rokyta R. Mechanismy neuropatické bolesti a účinek antiepileptik (antikonzulziv). Bolest 2004; 7(2): 83-90.
3. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004; 27(6): 1458-1486.
4. Boulton AJ, Vinik AL, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Association. Diabetes Care 2005; 28(4): 956-962.
5. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia 1998; 41(4): 416-423.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications. Trial. Ann Neurol 1995; 38(6): 869-880.
7. Dyck PJ. The near-future direction of research and medical care of human diabetic neuropathies. Neuroscience Research Communications 1997; 21: 5-12.
8. Dyrberg T, Benn J, Christiansen JS et al. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. Diabetologia 1981; 20(3): 190-194.
9. 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.

10. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B et al. Diabetische neuropathie. *Diab Stoffw* 2007; 2 (Suppl.2): 150-156.
11. Chlup R, Holá J, Kudlová P et al. Co může vykonat diabetolog pro úspěšnou léčbu syndromu diabetické nohy. *Trendy v medicíně* 2005; 6 (6): 41-51.
12. Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R et al. *Geriatric and gerontology*. Praha: Grada Avicenum 2004.
13. Kempler P, Váradi A, Szalay F et al. Diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1990; 17: 301(6761): 1161.
14. Krahulec B, Vozár J, Piják R et al. Srdcová autonomní neuropatie u diabetiků. *Vnitř Lék* 1987; 33: 253-259.
15. Kudlová P, Chlup R Selfmonitoring u osob s diabetem. *Interní Med* 2006; 8 (12): 539-544.
16. Mazanec R Diabetická neuropatie. In: Perušičová J *Diabetes mellitus 1. typu*. GEUM 2007; 443-465.
17. Mlčák P, Fialová J, Trnková K, Chlup R. A continuous glucose monitoring system (CGMS) - a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed Papers* 2004; 148 (1): 33-38.
18. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJM The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991; 79: 495-502.
19. Opavský J, Pumprla J, Salinger J et al. Spektrální analýza variability srdeční frekvence - přínos pro diagnostiku diabetické autonomní neuropatie. *Scripta medica Fac Med Univ Brunensis Masarykianae* 1994; Tomus 67 (suppl 1): 29-32.
20. Opavský J, Salinger J. Vyšetřovací metody funkcí autonomní nervové soustavy - přehled pro potřeby klinické praxe. *Noninvasiv Cardiol* 1995; 4:139-153.
21. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. *Klinické aspekty a diagnostika*. Praha: Galén 2002.
22. Opavský J. Diabetická autonomní neuropatie. *Interní medicína pro Praxi* 2008; 10 (Suppl. 1): v tisku.
23. Peterson K. Kontinuální monitorování koncentrace glukózy - historie, současné možnosti a perspektivy. *Interní medicína pro Praxi* 2008; 10 (Suppl. 1) v tisku.
24. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993; 10: 820-824.
25. Rokyta R Patofyziologie viscerální a i dalších bolestí. *Bolest*, 2002; 5(4): 212-216.
26. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine - vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 311-316.
27. Tao M, McDowell MA, Saydah SH, Eberhardt MS Relationship of polyunsaturated fatty acid intake to peripheral neuropathy among adults with diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 93-95.
28. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1559.
29. Vondrová H. *Diabetická neuropatie*. Praha: Praha Publishing 1995.
30. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10(4): 339-383(Review).
31. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995 Dec; 38(12): 1425-1433.
32. 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(12): 369-373.

*doručeno do redakce 4. 2. 2008
přijato k publikování 19. 2. 2008*

DOC. MUDR. RUDOLF CHLUP, CSC.^{1,2}
PRIM. MUDR. JIŘÍ PODIVÍNSKÝ²
MUDR. DANA MASNIKOSOVÁ²

¹ ÚSTAV FYZIOLOGIE LF UP A II. INTERNÍ KLINIKA FN OLOMOUC
² ODBORNÝ LÉČEBNÝ ÚSTAV NEUROLOGICKO-GERIATRICKÝ,
MORAVSKÝ BEROUN
RUDOLF.CHLUP@FNOL.CZ



DOC. MUDR. RUDOLF CHLUP, CSC. (1947)

Promoval na LF University Palackého v Olomouci (1971), složil atestaci I. a II. stupně v oboru vnitřní lékařství (1974 a 1980). V roce 1983 obhájil kandidátskou disertační práci na téma „Vliv fyzické zátěže a pravidelného tréninku na metabolické, hormonální a klinické ukazatele u diabetiků I. typu“. V roce 1993 habilitoval na Lékařské fakultě Ernst Moritz Arndtovi univerzity v Greifswaldu, Německo. Od roku 1971 pracuje ve Fakultní nemocnici Olomouc a od roku 1973 i na Lékařské fakultě UP v Olomouci. Od roku 1998 se zapojil i do činnosti diabetologické ambulance v Odborném léčebném ústavu neurologicko-geriatrickém v Moravském Berouně. Publikoval desítky odborných sdělení. Je členem České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, Německé diabetologické společnosti, Evropské diabetologické asociace a Americké diabetologické asociace.