

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

Michaela Sluková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Diabetická polyneuropatie

Michaela Sluková

Bakalářská práce

2018

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2017/2018

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Michaela Sluková**  
Osobní číslo: **C15271**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**  
Název tématu: **Diabetická polyneuropatie**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Seznamte se s podstatou onemocnění diabetes mellitus 2. typu a jeho komplikacemi se zaměřením na postižení periferních nervů. Uveďte patogenetické mechanismy vedoucí k postižení periferních nervů, včetně oxidačního stresu, porušené antioxidantní ochrany, systémové zá-  
nětlivé reakce, porušení funkcí mitochondrií vedoucích k autofagii. Proveďte literární rešerši k této problematice, při vyhledávání literárních údajů využijte databázi MEDLINE.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Podle pokynů vedoucího bakalářské práce**

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Vladimíra Nováková Mužáková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

## **Prohlášení**

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 4.7. 2018

.....

Michaela Sluková

## **Poděkování**

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucí své bakalářské práce MUDr. Vladimíře Novákové Mužákové, Ph.D. za vedení, veškeré poskytnuté rady, trpělivost a ochotný přístup při zpracování této práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a nejbližším přátelům za jejich podporu po dobu celého studia.

## **Anotace**

Onemocnění diabetická polyneuropatie je nejčastější a nejobtížnější komplikací diabetu mellitu. Jedná se o nezánettivé poškození nervové tkáně a mikro- a makrovaskulární komplikace způsobené chronickou hyperglykemií. Patogeneze diabetické polyneuropatie je multifaktoriální. Na jejím vzniku se významně podílejí faktory, jako jsou oxidační stres, systémový zánět a mitochondriální dysfunkce.

## **Klíčová slova**

diabetes mellitus, diabetická polyneuropatie, nervy, patogeneze

## **Title**

Diabetic polyneuropathy

## **Annotation**

Diabetic polyneuropathy is the most common and the most difficult complication of diabetes mellitus. It is non-inflammatory damage of nervous tissue and micro- and macrovascular complications caused by chronic hyperglycemia. The pathogenesis of diabetic polyneuropathy is multifactorial. On its development are involved significant factors such as oxidative stress, systemic inflammation and mitochondrial dysfunction.

## **Keywords**

diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, nerves, pathogenesis

# Obsah

|  |    |
|--|----|
| ÚVOD .....   | 11 |
| 1 EPIDEMIOLOGIE .....  | 12 |
| 2 KLASIFIKACE .....  | 13 |
| 3 TYPY NEUROPATÍÍ.....   | 15 |
| 3.1 Symetrické formy .....   | 15 |
| 3.1.1 Distální převážně senzitivní (senzitivně-motorická) polyneuropatie ..... | 15 |
| 3.1.2 Autonomní neuropatie .....   | 16 |
| 3.1.2.1 Kardiovaskulární autonomní neuropatie .....                            | 17 |
| 3.1.2.2 Gastrointestinální autonomní neuropatie.....                           | 17 |
| 3.1.2.3 Urogenitální autonomní neuropatie .....                                | 17 |
| 3.1.2.4 Sudomotorická dysfunkce .....  | 18 |
| 3.1.3 Proximální motorická polyneuropatie .....                                | 18 |
| 3.1.4 Akutní bolestivá neuropatie .....  | 18 |
| 3.2 Fokální nebo multifokální formy .....                                      | 19 |
| 3.2.1 Kraniální neuropatie .....   | 19 |
| 3.2.2 Thorakoabdominální neuropatie .....                                      | 19 |
| 3.2.3 Neuropatie končetinových nervů .....                                     | 20 |
| 3.2.4 Proximální diabetická amyotrofie.....                                    | 21 |
| 3.2.5 Multifokální diabetická neuropatie .....                                 | 21 |
| 4 PATOFYZIOLOGIE .....   | 22 |
| 4.1 Oxidační stres.....  | 23 |
| 4.1.1 Oxidační stres endoplazmatického retikula .....                          | 24 |
| 4.1.2 Oxidační poškození periferních nervů .....                               | 24 |
| 4.1.3 Oxidační poškození DNA v diabetické polyneuropatii .....                 | 25 |
| 4.2 Porušená antioxidační ochrana.....   | 25 |
| 4.3 Systémová zánětlivá reakce .....   | 25 |
| 4.3.1 Hypoxie.....   | 26 |
| 4.3.2 Cytokiny.....  | 27 |
| 4.3.2.1 IL-1 $\beta$ .....   | 27 |



|         |   |    |
|---------|---|----|
| 4.3.2.2 | TNF- $\alpha$ .....   | 27 |
| 4.3.3   | Adhezní molekuly .....  | 27 |
| 4.3.4   | Chemokiny .....   | 28 |
| 4.3.4.1 | Chemokin CX3CL1 .....   | 29 |
| 4.3.4.2 | Chemokin CCL2 .....   | 29 |
| 4.3.5   | Adipocytokiny .....   | 29 |
| 4.3.6   | NF- $\kappa$ B dráha .....  | 31 |
| 4.3.7   | JNK dráha .....   | 31 |
| 4.4     | Mitochondriální dysfunkce .....   | 31 |
| 4.5     | Autofagie .....   | 32 |
| 4.6     | Dyslipidémie .....  | 33 |
| 4.7     | Polyolová dráha .....   | 33 |
| 4.8     | Hexosaminová dráha .....  | 35 |
| 4.9     | Dráha protein kinázy C .....  | 35 |
| 4.10    | Neenzymatická glykace proteinů .....  | 36 |
| 4.11    | Poly (ADP-ribóza) polymeráza .....  | 37 |
| 4.12    | Růstové faktory .....   | 38 |
| 5       | LÉČBA .....   | 39 |
| 5.1     | Kontrola hyperglykémie .....  | 39 |
| 5.2     | Metformin .....   | 39 |
| 5.3     | Tricyklická antidepresiva .....   | 40 |
| 5.4     | Antidepresiva s duální selektivní inhibicí serotoninu a norepinefrinu ..... | 40 |
| 5.5     | Antikonvulziva .....  | 40 |
| 6       | ZÁVĚR .....   | 41 |
| 7       | ZDROJE .....  | 42 |

## Seznam obrázků

|   |    |
|---|----|
| Obrázek 1: Prevalence diabetu dle pohlaví v ČR [3].....   | 12 |
| Obrázek 2: Punčochovitá porucha čítí [13] .....   | 15 |
| Obrázek 3: Potenciální mechanismy vedoucí k poškození nervové tkáně [28] .....                                | 22 |
| Obrázek 4: Tvorba ROS a RNS v mitochondriích [27].....  | 23 |
| Obrázek 5: Potenciální mechanismy podílející se na zánětlivé reakci při diabetické polyneuropatii [30]. ..... | 26 |
| Obrázek 6: Role chemokinů při neuropatické bolesti [32] .....   | 28 |
| Obrázek 7: Polyolová dráha za normálního stavu a při hyperglykémii [42]. .....                                | 34 |
| Obrázek 8: Mechanismus vzniku poškození neuronů způsobené AGEs [46] .....                                     | 37 |

## Seznam tabulek

|  |    |
|--|----|
| Tabulka 1: Klasifikace tíže DSPN (podle Dycka) [7] .....                       | 13 |
| Tabulka 2: Klasifikace podle možné reverzibility (podle Tesfaye) [8] .....     | 13 |
| Tabulka 3: Klasifikace a formy diabetické neuropatie (podle Thomase) [9] ..... | 14 |
| Tabulka 4: Rozdíly při postižení tenkých a silných vláken [7] .....            | 16 |
| Tabulka 5: Příznaky autonomní neuropatie [17] .....                            | 17 |

## Seznam zkratek

|                |   |
|----------------|---|
| AGEs           | Advanced glycation endproducts - konečné pokročilé produkty glykace |
| AR             | Aldóza reduktáza  |
| CAN            | Kardiovaskulární autonomní neuropatie                               |
| CNS            | Centrální nervová soustava  |
| DAN            | Diabetická autonomní neuropatie                                     |
| DLSRP          | Diabetická lumbosakrální radikuloplexopatie                         |
| DM             | Diabetes mellitus   |
| DSPN           | Diabetická senzitivně-motorická polyneuropatie                      |
| ED             | Erektilní dysfunkce   |
| EMG            | Elektromyografický záznam   |
| ER             | Endoplazmatické retikulum   |
| GI             | Gastrointestinální  |
| ICAM-1         | Intracelulární adhezní molekula-1                                   |
| IL             | Interleukin   |
| JNK            | c-Jun N-terminální kináza   |
| mtDNA          | Mitochondriální DNA   |
| nDNA           | Jaderná DNA   |
| NF- $\kappa$ B | Nukleární faktor kappa B  |
| PARP           | Poly (ADP-ribóza) polymeráza  |
| PKC            | Protein kináza C  |
| RAGE           | Receptor pro AGE  |
| RNS            | Reaktivní metabolity dusíku   |
| ROS            | Reaktivní metabolity kyslíku  |
| SKT            | Syndrom karpálního tunelu   |
| SNRI           | Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu a norepinefrinu      |
| TCA            | Tricyklická antidepresiva   |
| TNF            | Faktor nádorové nekrózy   |
| VCAM-1         | Cévní buněčná adhezivní molekula                                    |

## ÚVOD

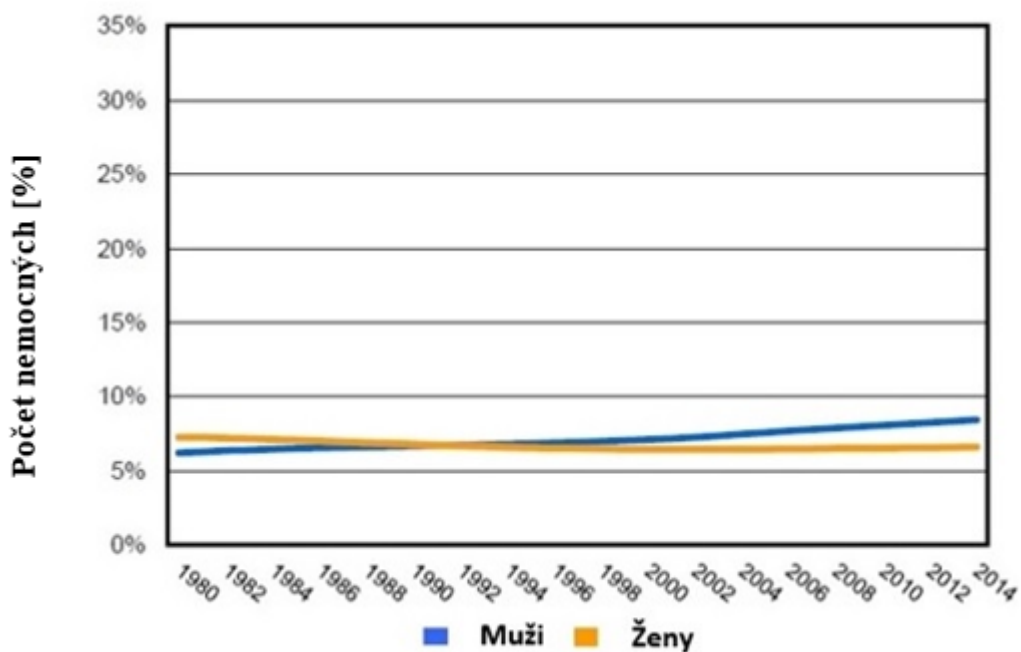
Diabetes mellitus je jedna z nejčastějších metabolických poruch, kterou každým rokem onemocní mnoho lidí. Je zapříčiněná především nezdravým životním stylem, se kterým souvisí především obezita, kouření, konzumace alkoholu, nedostatek fyzické aktivity, ale na rozvoj mají podíl i genetické faktory. Vznik diabetu je zapříčiněný buď absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu. Nárůst hyperglykémie může vyvolat poškození nervových vláken a mikro- a makrovaskulární komplikace.

Diabetická polyneuropatie patří mezi nejzávažnější neurologické komplikace diabetu 1. i 2. typu. Je definována jako nezánettivé poškození struktury a funkce motorických, senzitivních a autonomních nervů. Rozsah poškození nervů se u každého pacienta liší.

Rozvoj diabetické polyneuropatie přispívá k velkému množství komplikací, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, amputace končetin a poruchy žaludku, střev nebo močového měchýře.

# 1 EPIDEMIOLOGIE

Diabetická polyneuropatie je jedna z nejčastějších neurologických komplikací DM 1. a 2. typu. Diabetes se vyskytuje v každé zemi, převážně ale ve vyspělých zemích díky nárůstu obezity a nezdravého životního stylu. Údaje o prevalenci DM v České republice činí v roce 2014 u dospělých kolem 9 % (viz obr. č.1) [1,2].



Obrázek 1: Prevalence diabetu dle pohlaví v ČR [3]

Skutečná prevalence diabetické polyneuropatie je podle různých sdělení rozdílná, ale její výskyt se odhaduje na 13-54 % pacientů s dlouhodobým DM 1. typu a 17-45 % u typu 2 [4]. Dle nedávné průřezové studie provedené v Pákistánu u 113 nově diagnostikovaných pacientů s DM typu 2, kteří měli nízkou glykemickou kontrolu ( $HbA1c > 6,5\%$ ) byla zjištěna prevalence 68,5 % a 50% prevalence u pacientů s dobrou glykemickou kontrolou ( $HbA1c < 6,5\%$ ) [5]. Výskyt diabetické polyneuropatie je spjat především s délkou trvání diabetu, věkem a s výskytem pozdních komplikací. Za další rizikové faktory můžeme považovat nadměrné pití alkoholu, kouření, obezitu, hypertenzi a v neposlední řadě také genetické faktory [6].

## 2 KLASIFIKACE

Diabetická polyneuropatie může být rozlišována mnohými způsoby. Mezi nejvíce užívané kategorizace řadíme například rozdělení podle Dycka, Thomase či Tesfaye, Klasifikace podle Dycka se zaměřuje na tíži polyneuropatie a rozlišují se zde 4 stupně škály (viz tab. č.1). Stupeň 0 značí absenci neuropatie, ve stupni 1 je bezpříznaková neuropatie s EMG nálezem bez subjektivních obtíží. Stupeň 2a představuje subjektivní potíže se dvěma nebo více klinickými či elektromyografickými (EMG) abnormalitami, kdy pacient je ještě schopen chůze po patách, u stupně 2b pacient chůze po patách není schopen. Poslední stupeň 3 je těžká invalidizující polyneuropatie s těžkým klinickým i EMG nálezem [4].

Tabulka 1: Klasifikace tíže DSPN (podle Dycka) [7]

| <b>Tíže postižení</b> | <b>Klinický nález</b>   |
|-----------------------|---|
| stupeň 0              | nepřítomnost neuropatie   |
| stupeň 1              | asymptomatická neuropatie, bez subjektivních potíží, EMG nález                              |
| stupeň 2a             | subjektivní potíže, 2 a více klinických či EMG abnormalit, je schopen chůze po patách       |
| stupeň 2b             | není schopen chůze po patách  |
| stupeň 3              | těžká invalidizující polyneuropatie, výrazné subjektivní potíže, těžký klinický i EMG-nález |

Je možné také použít i rozdělení podle reverzibility jednotlivých forem (viz tab. č.2).

Tabulka 2: Klasifikace podle možné reverzibility (podle Tesfaye) [8]

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Progresivní</b>          | symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie (převážně silná vlákna)<br>polyneuropatie tenkých vláken (akutní bolestivá neuropatie)<br>autonomní neuropatie |
| <b>Rychle reverzibilní</b>  | hyperglykemická neuropatie<br>inzulinová neuritis (neuropatie vyvolaná léčbou)   |
| <b>Reverzibilní</b>         | mononeuropatie<br>proximální motorická neuropatie<br>kraniální neuropatie (parézy n. III., IV., VI., VII.)<br>torakoabdominální neuropatie                             |
| <b>Kompresní neuropatie</b> |  |
| <b>Smišené formy</b>        |  |

Další klasifikace je zaměřena na typ postižení a jeho lokalizaci, zde se řadí formy symetrické, fokální (multifokální) nebo smíšené (viz tab. č.3) [9]. Tyto druhy můžeme dále dělit na akutní a chronické [5]. Nejčastější symetrickou formou je distální, primárně senzoričná polyneuropatie, která postihuje chodidla a nohy neustávajícím a pomalu postupujícím způsobem. Tato forma neuropatie zaujímá až  $\frac{3}{4}$  všech diabetických neuropatií [9,10].

Tabulka 3: Klasifikace a formy diabetické neuropatie (podle Thomase) [9]

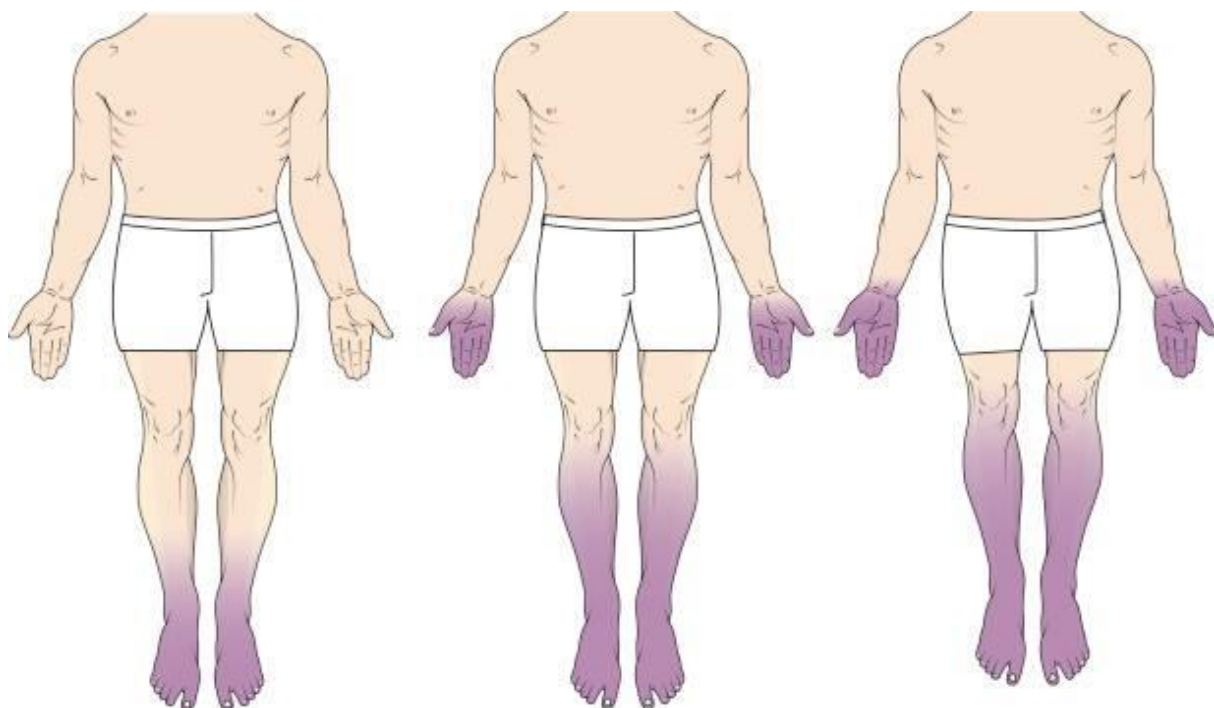
| Symetrická  | Fokální/Multifokální   |
|---|--|
| Distální převážně senzitivní (senzitivně-motorická)<br>o převážně tenká vlákna<br>o převážně silná vlákna<br>o smíšená  | Kraniální  |
| Autonomní   | Trupová (thorakoabdominální, thorakolumbální)  |
| Proximální a distální motorická   | Končetinová<br>o proximální diabetická amyotrofie<br>o izolované neuropatie, radikulopatie, úžinové syndromy |
| Akutní bolestivé stavy<br>o neuropatie indukovaná léčbou<br>o hyperglykemický typ<br>o diabetická neuropatická kachexie | Multifokální mononeuropatie  |
| <b>Smíšené</b>  |  |

## 3 TYPY NEUROPATIÍ

### 3.1 Symetrické formy

#### 3.1.1 Distální převážně senzitivní (senzitivně-motorická) polyneuropatie

Distální senzitivně-motorická polyneuropatie (DSPN) je heterogenní neuropatie, u které se může projevit senzomotorické postižení tenkých a silných nervových vláken v různých kombinacích. Častěji ale dochází k poruchám senzitivním oproti motorickým, které jsou u této formy vzácné a ukazují se v pozdějších stádiích [10]. Jako výchozí porucha se uvádí axonální léze, ke které se později připojuje defekt myelinové pochvy [7]. Propuknutí DSPN je většinou postupné, ale může být i náhlé. Až u 50 % nemocných se objevují senzorické příznaky, jež začínají u prstů nohy a postupují proximálně. Ve vážnějších případech může docházet i k postižení horních končetin [11]. Toto šíření se nazývá punčochovitá porucha čítí (viz obr. č.2) [12].



Obrázek 2: Punčochovitá porucha čítí [13]

Nejčastější příznaky, kterými se DSPN projevuje je nepříjemné brnění, ostré pálení, elektrické nebo bodavé píchání v nohou, parestézie, hyperestézie nebo hluboká bolest. Tyto příznaky se většinou zhoršují v noci a brání pacientovi ve spánku [10]. Dále se také může objevit svalová slabost, která vede ke změně způsobu chůze. Chronická povaha DSPN může



vést k úzkosti nebo až depresi [11]. Nejzávažnějšími komplikacemi jsou vředy vyskytující se na chodidlech, Charcotova osteoartropatie a nakonec amputace dolních končetin [14].

Neuropatie tenkých vláken se převážně vyskytují v ranných stádiích a předchází neuropatii silných vláken. Tato vlákna jsou rozdělena podle průměru těla vlákna na střední (A- $\delta$ ) a malá (C-vlákna). C-vlákna jsou nemyelinizovaná a vedou podráždění nociceptorů nebo receptorů zajišťujících čítí tepla. A- $\delta$  jsou lehce myelinizovaná mechanoreceptivní vlákna. Při postižení silných vláken A $\beta$  nedochází k předání informací z proprioreceptorů a z receptorů dotyku a tlaku. V tabulce č.4 jsou uvedeny další rozdíly mezi těmito dvěma typy vláken [12,15].

Tabulka 4: Rozdíly při postižení tenkých a silných vláken [7]

| Neuropatie tenkých vláken   | Neuropatie silných vláken                                 |
|---|---|
| o neuropatická bolest výrazná (alodynies, parestézie, bolestivá dystézie) | o senzitivní příznaky málo výrazné                        |
| o není porucha hlubokého čítí   | o výrazná porucha vibračního čítí, polohocitu, pohybocitu |
| o výrazná porucha termického čítí   | o vnímání tepla a chladu neporušeno                       |
| o myotatické reflexy zachovány  | o myotatické reflexy snižené až vymizelé                  |
| o svalová síla neporušena   | o oslabení akrálních svalů                                |
| o normální EMG nálezy   | o výrazně patologický EMG-nález                           |
| o biopsie kůže (úbytek tenkých vláken)                                    |   |

### 3.1.2 Autonomní neuropatie

Diabetickou autonomní neuropatii (DAN) můžeme definovat jako poruchu cholinergních, adrenergních a peptidergických autonomních vláken. Můžeme jí rozdělit na subklinickou formu, která se dá odhalit pouze testy a na klinickou formu, u níž se vyskytují symptomy [10]. Dochází zde k postižení nervových vláken, což vede k zhoršené funkci kardiovaskulárního, gastrointestinálního (GI) a urogenitálního systému. Také může docházet ke zhoršení sudomotorické funkce [16]. Příznaky objevující se při poškození těchto systémů jsou uvedeny v následující tabulce č.5.

Tabulka 5: Příznaky autonomní neuropatie [17]

| Systém   | Příznaky   |
|--|--|
| Kardiovaskulární   | klidová tachykardie, intolerance zátěže, ortostatická hypotenze, intolerance tepla, zhoršení venoarteriálního reflexu (vznik otoků)  |
| Gastrointestinální   | poruchy motility jícnu, žaludku, střev, gastroparéza, atonie žlučníku, funkční průjmy, zácpa, dysfunkce anorektálního sfinkteru (inkontinence)                                     |
| Urogenitální   | neurogení dysfunkce močového měchýře (pokles senzitivity, retence, inkontinence), sexuální dysfunkce (muži - poruchy erekce, retrogradní ejakulace, ženy - nedostatečná lubrikace) |
| Sudomotorický  | anhidróza dolní poloviny těla, hyperhidróza horní poloviny těla, pocení po jídle   |
| Oči  | zmenšení poloměru zornice adaptované na tmu (miosy ve tmě)   |
| Endokrinní   | hypoglykémie spojená s autonomní dysfunkcí   |
| Hypoglycemia - associated autonomic failure = hypoglykémie spojená s autonomní dysfunkcí |  |

### 3.1.2.1 Kardiovaskulární autonomní neuropatie

Projevy diabetické kardiovaskulární autonomní neuropatie (CAN) souvisí s parasympatickou denervací. Klinické příznaky autonomní dysfunkce nemusí být okamžité, ale mohou se objevit až dlouho po nástupu diabetu, ale na druhou stranu subklinická diagnóza CAN může být objevena do 1 roku od diagnózy diabetu 2. typu [10,18]. U pacientů s diabetem bývá často zvýšená klidová srdeční frekvence zapříčiněná neuropatií bloudivého nervu [18].

### 3.1.2.2 Gastrointestinální autonomní neuropatie

V celém gastrointestinálním (GI) traktu se vyskytuje autonomní dysfunkce, kterou doprovází specifické klinické symptomy jako jsou poruchy žaludku nebo střev. Její patogeneze je multifaktoriální. U gastroparézy žaludku dochází k dysrytmii [18]. K nejčastějším projevům patří nauzea, nadýmání, inkontinence stolice, chronická zácpa a chronické průjmy, těmito symptomy trpí až 75 % diabetiků [10].

### 3.1.2.3 Urogenitální autonomní neuropatie

Erektivní dysfunkce (ED) postihuje 30-40 % mužů s diabetem. Její výskyt je důsledkem endoteliální dysfunkce a autonomní neuropatie [10]. Přispívají k ní i cévní a psychologické faktory. Nástup ED vlivem neuropatické a vaskulární etiologie je náhlý a typický je pro něj klinický progres. U ED dochází ke zvyšování incidence onemocnění koronárních tepen a periferních žil, a proto bývá spojována s kardiovaskulárními problémy [18].

Dysfunkce močového měchýře se vyskytuje u 25 % pacientů s diabetem 2. typu [10]. V rámci autonomní neuropatie lze rozlišit aferentní a eferentní autonomní dysfunkci,

dysfunkci hladkého svalstva a abnormality urotelu. V prvotních stádiích nejsou jednotlivé symptomy prokazatelné [18]. Výsledkem vývinu polyneuropatie je diabetická cystopatie. Autonomní neuropatie se projevuje sníženou citlivostí močového měchýře, což může vést k přetížení, snížení kontraktility a zvýšení množství reziduální moče [10].

#### **3.1.2.4 Sudomotorická dysfunkce**

Dalším projevem DAN je sudomotorická dysfunkce, která se často projevuje suchou kůží na nohou, což následně může usnadňovat vznik fisur a ulcerací [4]. Dochází zde k poruše termoregulace především v horní polovině těla včetně hlavy. Nakonec se tento proces může vyvinout až v celkovou anhidrózu. Můžeme také pozorovat abnormální pocení po jídle, které neobsahovalo pikantní potraviny [18].

#### **3.1.3 Proximální motorická polyneuropatie**

Tento typ nalezneme především u starších diabetiků 2. typu nad 50 let. Projevuje se jako postižení proximální částí dolních končetin doprovázené slabostí a atrofiemi proximálních svalů s patelární areflexií. Nevyskytuje se zde výraznější porucha citlivosti. Symetrická forma této neuropatie probíhá s pomalým rozvojem a průběhem, a také může nést známky distální neuropatie [4].

#### **3.1.4 Akutní bolestivá neuropatie**

Výskyt tohoto druhu neuropatie je velmi vzácný, nicméně se pravidelně projevuje silnou bolestí. Pocit pálivé či tupé bolesti umístěné zejména na dolních končetinách, zřídka kdy na horních končetinách a trupu, přecházející do bodavé bolesti jsou nejčastější symptomy [19]. Dále se může vyskytovat také hyperestézie, kachexie, ztráta hmotnosti, deprese a u mužů může nastat ED [20]. Přítomnost této neuropatie se může objevit kdykoliv v průběhu diabetu jak 1., tak i 2. typu, zejména u mužů [19].

Neuropatii indukovanou léčbou spojujeme se špatnou glykemickou kontrolou, zejména při vysokých hodnotách glykémie. Nicméně mohou nastat případy, kdy se objeví i po náhlém zlepšení kompenzace diabetu. Tento případ souvisí s nástupem inzulínové terapie neboli s „inzulínovou neuritidou“. Dosud není přesně známá příčina výskytu této neuropatie [20].

Klíčem při léčbě tohoto syndromu je dosažení stabilní hladiny glukózy v krvi. Přirozené odeznění symptomů bývá během jednoho roku [20].

## 3.2 Fokální nebo multifokální formy

Epidemiologie fokální a multifokální diabetické neuropatie nemusí přísně souviset s intenzitou a dobou trvání diabetu, protože například u diabetu typu 2 se příznaky mohou objevit po více než 10 letech. Zpravidla k ní dochází u jedinců starších 50 let, kteří mají dlouhodobý diabetes [21].

Propuknutí neuropatie bývá okamžité a je spojené s bolestí, která trvá přibližně 2 měsíce [20]. U fokální neuropatie může nastat recidiva, nicméně průběh zůstává omezený. Naopak recidiva u multifokální neuropatie může vést až k zhoršení neurologického deficitu [21].

Zahrnujeme sem kraniální neuropatii, kde nejčastějším postižením jsou paralýzy okohybných nervů. Dále trupovou a končetinovou neuropatii, a nakonec diabetickou lumbosakrální radikuloplexopatii [21].

### 3.2.1 Kraniální neuropatie

U kraniální neuropatie bývá nejčastěji jednostranná paralýza hlavového nervu. Jedná se zejména o poruchu III. (*n. oculomotorius*) a VI. (*n. abducens*) hlavového nervu, ale mohou nastat případy, kdy dojde k postižení i IV. (*n. trochlearis*) a VII. (*n. facialis*) hlavového nervu [22].

Diabetická oftalmoplegie se vyskytuje téměř ve všech případech. Vyskytuje se především u diabetiků nad 50 let. Nástup je velmi rychlý, může se objevit během jednoho až dvou dnů [21]. Až polovina případů je doprovázena retroorbitální bolestí, která přechází do diplopie [22]. Bolest se může objevit jak nad okem, tak i za ním, někdy může být i difúzní. Dalším symptomem je ptóza, kdy dochází k odklonění oka směrem ven. Při ovlivnění přímého svalu oční bulvy nemocný není schopen pohybovat očima mediálně, nahoru či dolů [21].

Zevní oftalmoplegie se většinou objevuje při lézi n. III a není provázena postižením zornice [23]. Diabetické okohybné postižení je většinou reverzibilní. Ke zlepšení dochází kolem 6. týdne a k úplnému uzdravení za 3-5 měsíců [23].

### 3.2.2 Thorakoabdominální neuropatie

U thorakoabdominální neuropatie se potýkáme s rychlým nebo náhlým nástupem. Je doprovázena bolestí, která může trvat až několik týdnů nebo dysestéziemi. Výskyt bolesti je v hrudní páteři, boku, žebrech nebo v horní části břicha [21,23].

Příznaky se mohou objevit v menších omezených oblastech. Zpočátku je většina případů jednostranná, ale může se vyvíjet také oboustranně. U některých pacientů se může objevit pseudohernie, díky oslabení břišního svalstva [22].

### 3.2.3 Neuropatie končetinových nervů

Izolované neuropatie se mohou objevit na končetinách, kde nejčastěji dochází k obvyklým kompresím a k úžinovým syndromům. Periferní nervy diabetiků jsou více zranitelné při těchto kompresích, kvůli metabolickým a vaskulárním faktorům [23,24]. Syndrom karpálního tunelu (SKT), u něhož dochází ke kompresi *n. medianus* je jeden z nejčastějších syndromů. Jeho výskyt je až 3x častější oproti zdravé populaci [23]. Podíl na rychlém rozvoji atrofie u SKT má nižší tolerance senzitivních vláken vůči ischemii, dochází i k opožděnému varování nemocného [7]. V minulosti býval SKT spíše součástí pracovního úrazu, ale v dnešní době je čím dál více spojován s používáním klávesnic a psacích strojů [25].

Druhým nejčastějším kompresním typem postižení je porucha *n. ulnaris* tzv. syndrom kubitálního tunelu. Příčinou vývinu může být deformace loketního kloubu při zlomenině nebo při prodlouženém tlaku při operaci. Velmi často je spojován také s alkoholismem. Mezi symptomy patří bolestivé parestézie ve čtvrtém a pátém prstu. Jedná se zde o kombinaci demyelinizace a axonální degenerace [25].

K velmi vzácnému postižení dochází v důsledku komprese *n. radialis*. Jedná se zde o charakteristické motorické deficity zápěstí a také dochází k senzoričkému zhoršení na dorzální straně ruky. Radiální neuropatie nejčastěji vede k oslabení svalů [25].

V dolních končetinách je nejčastější postižení způsobeno kompresí *n. peroneus*. Dochází k vnějšímu stlačení tohoto nervu například při celkové anestézii, při překřížení nohou a zejména ve spánku u starších lidí, nebo při ztrátě hmotnosti. Nevyskytuje se zde žádná bolest ani parestézie. Vyřešení deficitu obvykle trvá 3-6 měsíců [25].

Dalším predilekčním místem postižení na dolních končetinách je tarzální tunel, který je souhlasný s karpálním tunelem na horních končetinách. Dochází zde ke kompresi *n. tibialis* a jeho větve. Objevují se zde těžké až pálivé bolesti, které se zhoršují při stání i chůzi. Slabost se zde vyskytuje jenom zřídka, protože většina malých svalů není poškozena [25].

Při kompresi *n. cutaneus femoris lateralis* vzniká syndrom zvaný meralgia paresthetica. Jeho výskyt není častý a příznakem jsou bolest, parestézie a smyslová ztráta na laterální straně stehna. U většiny dochází k spontánnímu vyléčení [25].

### **3.2.4 Proximální diabetická amyotrofie**

Pro tento typ neuropatie se používá mnoho synonym. Nejpoužívanější jsou diabetická lumbosakrální radikuloplexopatie (DLSRP), femorální neuropatie nebo také Bruns-Garlandův syndrom, pojmenovaný po dvou lékařích, kteří jako první popsali tuto nemoc [22].

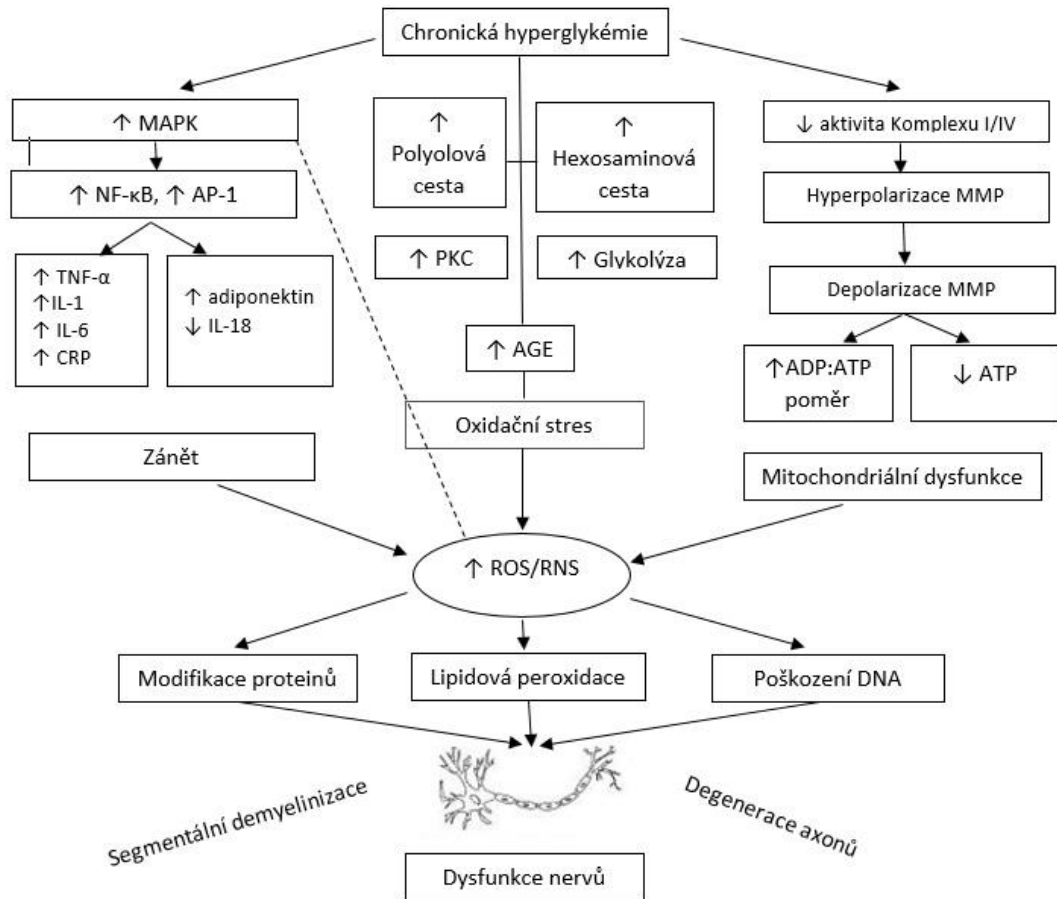
Nejčastěji dochází k postižení u starších jedinců nad 50 let trpících diabetem 2. typu. Úroveň glykemické kontroly, samotné trvání diabetu či koexistence DSPN nemá vliv na rozvoj DLSRP [26]. Nástup neuropatie je buď náhlý nebo postupný, ale vždy asymetrický. Postižení většinou začíná jednostranně a postupem času dochází k oboustrannému rozšíření. Primárním znakem této neuropatie je axonální léze, doprovázená svalovou fascikulací [20]. Jedná se o silnou bolest ve stehnech, bocích či hýždích, která je následovaná slabostí proximálních svalů dolních končetin a hlubokou atrofii, která se postupně rozšiřuje po dobu několika týdnů až měsíců. Může také nastat úbytek váhy nebo autonomní dysfunkce [26].

### **3.2.5 Multifokální diabetická neuropatie**

Je to velice vzácný typ neuropatie, u kterého dochází během týdnů až měsíců k postižení různých kořenů a nervů na dolních končetinách, hrudníku a na horních končetinách [21,23]. Podle EMG záznamu také dochází k rozvoji axonálních lézí jako u předchozího typu. Velmi často může být doprovázená bolestí, nebo také může dojít k spontánní úpravě [21].

## 4 PATOFYZIOLOGIE

Ke vzniku diabetické polyneuropatie může vést značné množství potenciálních mechanismů. Hyperglykémie ovlivňuje různé metabolické cesty, jako jsou polyolová cesta (metabolismus glukózy), uložení konečných produktů pokročilé glykace (AGEs), hexosaminová dráha a dráhy proteinové kinázy C (PKC) (viz obr. č. 3) [27].



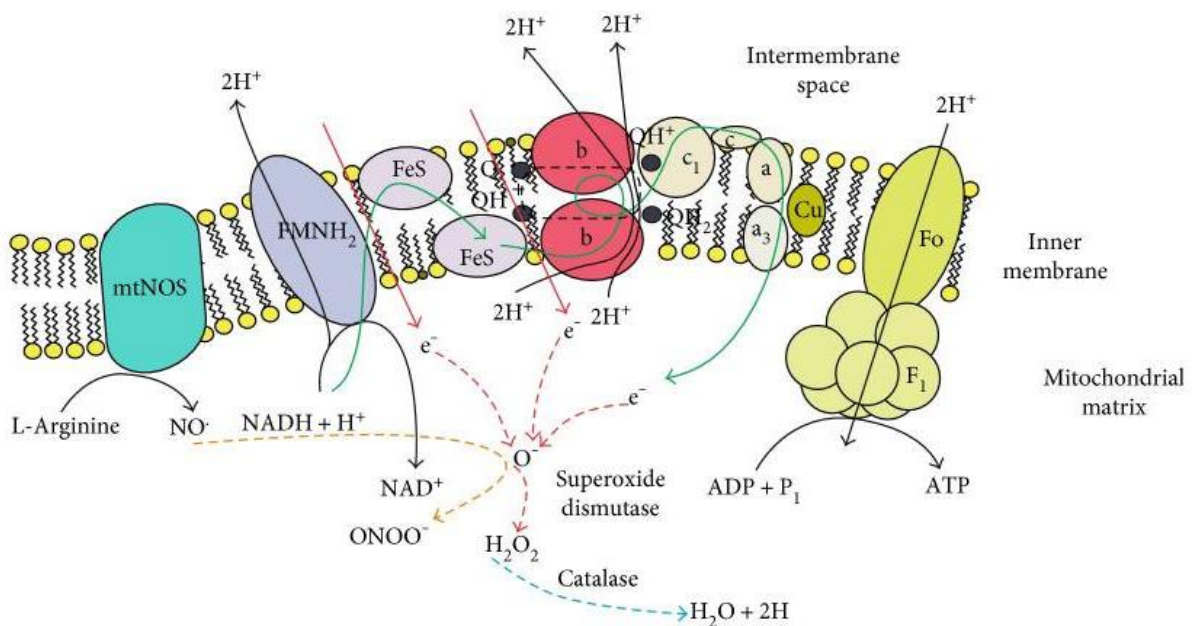
Obrázek 3: Potenciální mechanismy vedoucí k poškození nervové tkáně [28]

Při výskytu dlouhodobě přetrvávající zvýšené hladiny glukózy dochází ke vzrůstu produkce cytosolických a mitochondriálních reaktivních kyslíkových metabolitů (ROS). Hyperglykémie také způsobuje deregulaci obranného antioxidantního systému. Díky ROS a RNS dochází k aktivaci různých metabolických drah, které jsou schopné vyvolat nitro-oxidační stres a stres endoplazmatického retikula. Tyto komplikace podporují oxidační poškození makromolekul, jako jsou lipidy, sacharidy nebo proteiny a ty dále mohou způsobit defekt DNA [27].

Hyperglykémie může též způsobovat mitochondriální dysfunkci, která mění distribuci mitochondriálního štěpení. Toto štěpení má schopnost usnadnit fragmentaci mitochondrií na počátku neuropatie. Oxidační stres může vyvolat autofagii, což je katabolický proces, který zahrnuje tvorbu vezikul pomocí lyzozomů [27].

#### 4.1 Oxidační stres

Při oxidačním stresu hrají hlavní roli reaktivní formy kyslíku a dusíku (ROS a RNS). Volné radikály jsou vysoce reaktivní, nestabilní molekuly mající ve svém vnějším plášti nepárový elektron. U ROS volné radikály nalézáme v podobě hydroxylových radikálů ( $\text{HO}\cdot$ ), superoxidu ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) a peroxylového radikálu ( $\text{ROO}\cdot$ ). U RNS jsou tyto volné radikály oxid dusnatý ( $\text{NO}\cdot$ ) a oxid dusičitý ( $\text{NO}_2\cdot$ ). Mezi látky bez volného radikálu zahrnujeme peroxid vodíku ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), singletový kyslík ( $^1\text{O}_2$ ), lipidový peroxid ( $\text{LOOH}$ ) a peroxyinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) [27]. Tvorba těchto volných radikálů je znázorněna na následujícím obrázku č.4.



Obrázek 4: Tvorba ROS a RNS v mitochondriích [27]

ROS i RNS se fyziologicky vytvářejí v organismu během normálních metabolických aktivit různých biochemických reakcí. V nízkých koncentracích se účastní v buněčných signalizačních systémech [27].



Ke zvýšené tvorbě pyruvátu dochází během aktivace glykolytické dráhy. Oxidace pyruvátu vede k produkci ROS, které se uvolňují z mitochondriálního elektronového transportního řetězce a z enzymatické reakce katalyzované pomocí NO syntázy, NADPH oxidázy nebo hemperoxidázových enzymů (např. myeloperoxidáza) [27]. V rámci oxidativní fosforylace jsou až 4 % kyslíku přeměněna na superoxid nebo peroxid vodíku [42].

Neenzymatická produkce  $O_2^{\cdot-}$  vzniká při přímém přenosu singletového elektronu do kyslíku. K přenosu dochází pomocí redukováných koenzymů, protetickými skupinami nebo redukoványými xenobiotiky. Ubisemichinonová autooxidace v mitochondriálním dýchacím řetězci využívá jako hlavní zdroj  $O_2^{\cdot-}$ . Ubichinon neboli koenzym Q10 je vektorově uvolňován do intermembránového prostoru a také do mitochondriální matrix [27,28].

#### **4.1.1 Oxidační stres endoplazmatického retikula**

Mezi hlavní funkce endoplazmatického retikula (ER) se řadí syntéza a transport proteinů, syntéza lipidů, a především udržování homeostázy vápníku a účast v dalších rozhodujících buněčných dějích [27].

ER má schopnost řídit a udržovat buněčnou homeostázu tím, že funguje jako senzor pro stresory v intra- a extracelulárním médiu. Přerušení této buněčné signalizace má vliv na patogenezi DM a jeho komplikací [27].

Hyperglykémie vyvolá oxidační stres ER pomocí hromadění rozložených nebo špatně složených proteinů v lumen ER. Nicméně při protražovaném nebo extrémním oxidačním stresu mohou nerozložené proteiny způsobovat apoptózu. Další mechanismy, které mají vliv na výskyt oxidačního stresu ER jsou snížené perfuze nervů, uvolňování C-peptidu nebo výskyt dyslipidémie [27].

#### **4.1.2 Oxidační poškození periferních nervů**

Zvýšená tvorba ROS/RNS dokáže způsobit poškození lipidů přítomných v myelinizovaných strukturách nervů, tímto dochází ke snížené funkci axonů a dále přerušení drobných cévek v periferním nervovém systému. Neuropatická bolest je způsobená oxidativním poškozením těchto nervů a dochází k zvýšené dráždivosti aferentních nociceptorů, které způsobují samovolný vznik impulzů v axonech a dorzálních kořenových gangliích nervů [27].

### **4.1.3 Oxidační poškození DNA v diabetické polyneuropatii**

U DM 2. typu může vést oxidační stres ke změnám v mitochondriálním genetickém materiálu (mtDNA) a jaderné DNA (nDNA). Při přetrvávání oxidačního poškození mtDNA se může vyvolat mutace v mitochondriálním genomu, což způsobuje mitochondriální dysfunkci. Mitochondrie jsou primárním zdrojem produkce ROS/RNS, a zároveň se stávají prvními organelami, které jsou nejvíce zranitelné při oxidativním poškození. Oxidační poškození zvyšuje náchylnost neuronů k rozvoji diabetické polyneuropatie. Kvůli poškozeným mitochondriím obsaženým v axonech může docházet k metabolické nerovnováze, které vedou k progresi diabetické polyneuropatie [27].

## **4.2 Porušená antioxidační ochrana**

Antioxidanty jsou látky chránící buňky před působením ROS/RNS. Jsou buď endogenního původu nebo exogenní, získané z potravy. Nejvíce studovanými endogenními antioxidanty jsou superoxid dismutáza, kataláza a glutathion peroxidáza, mezi neenzymatické antioxidanty se řadí kyselina močová, karotenoidy, flavonoidy a vitamíny A, C a E [28,29].

Oxidační stres vzniká, pokud tvorba ROS/RNS převýší antioxidační kapacitu organismu. Nadbytek ROS/RNS je schopen poškodit strukturu makromolekul (proteiny, lipidy a nukleové kyseliny), rovněž jsou ROS/RNS schopny aktivovat kaskády buněčné signalizace, které vedou k transkripci genů zánětlivých cytokinů, chemokinů a transkripčních faktorů, a usnadní rozvoj diabetických komplikací [27]. Ke klinickým projevům diabetické polyneuropatie přispívá jak zvýšení ROS/RNS, tak i významné snížení antioxidačních obranných mechanismů, které se projeví zhoršením průtoku krve, endoneurální hypoxií, zhoršením motoriky, degenerací nervů a axonální atrofí velkých myelinizovaných vláken [27,28].

## **4.3 Systémová zánětlivá reakce**

U diabetické polyneuropatie nalézáme rysy chronického subklinického zánětu nízké úrovně. Při zesilování zánětlivých reakcí mají hlavní funkci prozánětlivé cytokiny jako jsou TNF- $\alpha$ , interleukiny (IL- 1, 6 a 8), monocytární chemoatraktivní protein-1 (MCP-1) a C-reaktivní protein. Tyto prozánětlivé cytokiny jsou produkovány především aktivovanými imunitními buňkami, ale mohou je tvořit i makrofágy a adipocyty [30].

Chemokiny se uvolňují buď z poškozených nebo infikovaných tkání a poté aktivují endotel ke zvýšení exprese adhezních molekul či dalších chemokinů. Adhezní molekuly, mezi které řadíme například: intercelulární adhezní molekuly-1 (ICAM-1), cévní buněčné adhezní molekuly-1 (VCAM-1) a E-selektin, odrážejí chronický zánět nízkého stupně [30]. V následujícím obrázku č.5 jsou popsány různé mechanismy podílející se na vzniku diabetické polyneuropatie, které jsou podrobněji rozepsány v následujících kapitolách.



Obrázek 5: Potenciální mechanismy podílející se na zánětlivé reakci při diabetické polyneuropatii [30].

#### 4.3.1 Hypoxie

Hypoxie nervů, která nastává při sníženém průtoku krve přispívá k diabetické polyneuropatii. Hypoxie vyvolává expresi mnoha proangiogenních a prozánětlivých genů. Jsou pozorovány změny v malých cévách, jako jsou arterioly, venuly, kapiláry a v periferních nervech. Uzávěr kapilár, které zásobují nervy, způsobuje ischemické poškození nervových vláken. Okluze perineurálních kapilár je primárně vyvolána hypertrofií nebo hyperplazií endoteliálních buněk. K patogenezi diabetické polyneuropatie může také přispět blok draselných kanálů pozorovaný u hyperglykemické hypoxie, která je zapříčiněná intra-axonální acidifikací pomocí anaerobní glykolýzy. Zvrat hypoxie u ischemických nohou diabetických pacientů nezlepšuje nervovou funkci [30].

### 4.3.2 Cytokiny

Cytokiny jsou látky bílkovinného charakteru, které řídí vrozenou imunitní odpověď, ovlivňují buněčný růst včetně růstových faktorů a slouží k přenosu signálu z jedné buňky do druhé. Cytokiny se rozdělují do řady velkých rodin (rodinu IL tvoří více než 30 členů). Jsou syntetizované ve formě velkých prekurzorů, které se později proteolyticky štěpí. Klasifikace je na základě jejich biologické aktivity, rozeznáváme cytokiny prozánětlivé (IL-1) i protizánětlivé (IL-10) [31].

#### 4.3.2.1 *IL-1 $\beta$*

IL-1 $\beta$  je malý prozánětlivý cytokin se schopností vyvolat expresi jiných prozánětlivých mediátorů. Dále má schopnost uvést do pohybu zánětlivou a imunitní odpověď. Byl to jeden z prvních cytokinů, u kterého bylo zjištěno zapojení do mechanismů neuropatické bolesti vyvolané poškozením periferních nervů u hlodavců. IL-1 $\beta$  je převážně produkován a vylučován gliovými buňkami, nicméně v modelu periferní neuropatie byla pozorována také exprese IL-1 $\beta$  pomocí neuronů. U pacientů s bolestivou periferní neuropatií se vyskytují zvýšené hladiny IL-1 $\beta$  v mozkomíšním moku [31].

#### 4.3.2.2 *TNF- $\alpha$*

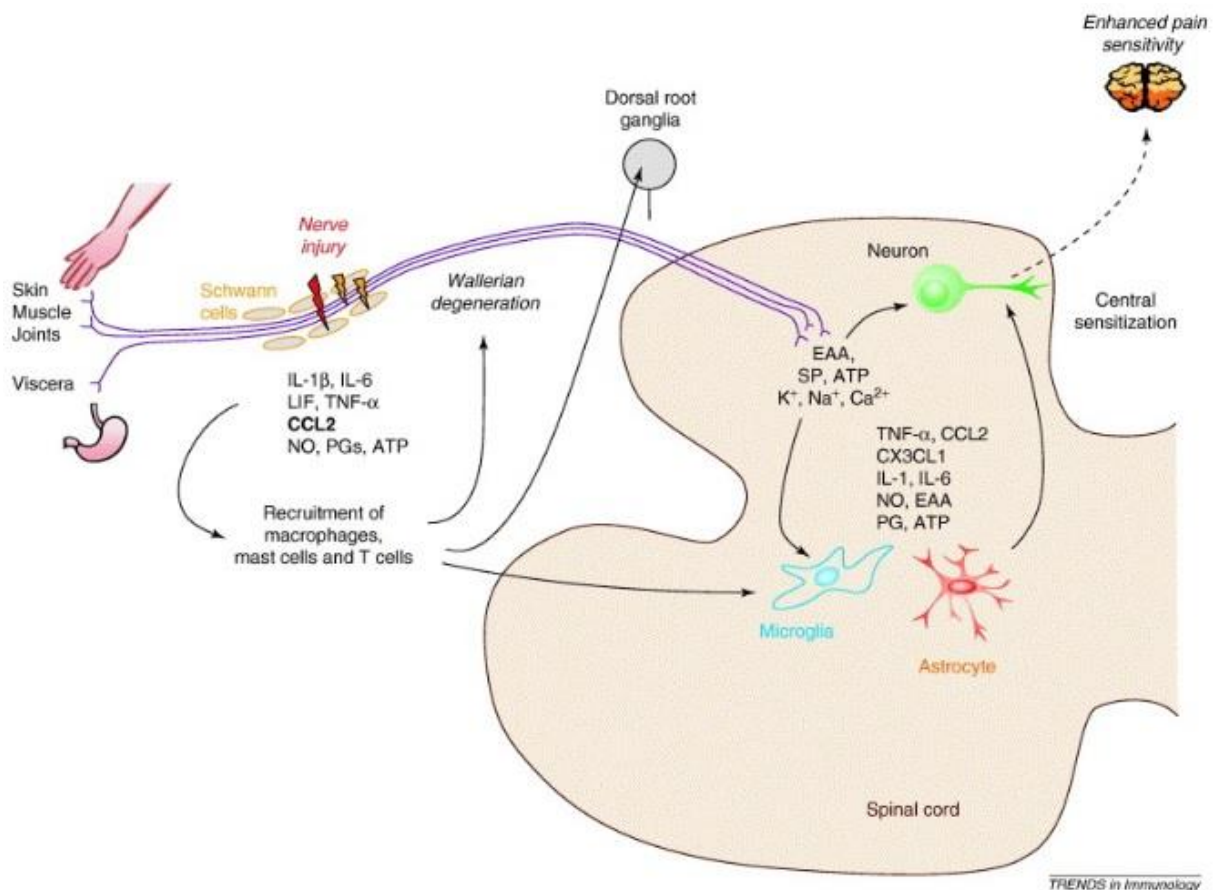
TNF- $\alpha$  neboli kachektin je silný prozánětlivý cytokin tvořený některými leukocyty. Podílí se na patogenezi diabetické neuropatie. Patří do rodiny proteinů nazývaných proteiny nádorového nekrotického faktoru. Je to důležitý prozánětlivý cytokin jak pro zánětlivé, tak i pro imunitní procesy, nebo pro vznik bolesti. Po poškození periferního nervu dochází k minimálnímu vylučování TNF- $\alpha$  z míchy. Vylučování probíhá z gliových buněk, a i z neuronů [31].

### 4.3.3 Adhezní molekuly

Adhezní molekuly slouží k vzájemnému přilnutí. U pacientů s neuropatií jsou pozorovány vyšší hladiny adhezních molekul jako jsou P-selektin, E-selektin a ICAM-1 oproti zdravé populaci. Především hladina ICAM-1 je zvýšená u periferní neuropatie. U špatně kontrolovaných diabetiků typu 2 a u jedinců s bolestivou neuropatií zjišťujeme zvýšenou hladinu E-selektinu. Vyšší hladiny P-selektinu spolu s rozpustným ICAM-1, které byly pozorované u nemocných s neuropatií, souvisí s rychlostí vedení nervového vzruchu a také s prahy vnímaných vibrací [30].

#### 4.3.4 Chemokiny

Chemokiny, též nazývané chemotaktické cytokiny patří do rodiny malých proteinů. Jejich první popsána funkce byla, že slouží jako mediátory migrace leukocytů. V dnešní době je to již velká skupina tvořená jak strukturálně, tak i funkčně podobnými molekulami. Chemokiny jsou pojmenovány podle cysteinových zbytků na jejich N-terminální oblasti a řadí se do 4 podskupin: C, CC, CXC a CX3C [31]. Chemokiny se uvolňují lokálně v místě zánětu a mají zde důležitou roli během zánětlivé odpovědi, poněvadž jsou odpovědné za přesun leukocytů do místa poškození. Dále také hrají roli v neuropatické bolesti, kde podporují migraci imunitních buněk, ale také vyvolávají migraci astrocytů a proliferaci mikroglíí, které napomáhají při přenosu bolesti (viz obr. č.6) [32].



Obrázek 6: Role chemokinů při neuropatické bolesti [32]

#### **4.3.4.1 Chemokin CX3CL1**

CX3CL1 jinak známý jako fraktalkin patří do rodiny chemokinů CX3X. Tento protein se vyskytuje ve dvou formách, které mají odlišné biologické funkce. První forma je membránově vázaná a funguje jako adhezní molekula. Druhá forma je rozpustná a slouží jako silný chemoatraktant pro monocyty, NK buňky, T buňky a B buňky. Receptor (CX3CR1), pro chemokin CX3CL1, je vyjádřený mikroglialními buňkami v míše a k jeho zvýšení dochází především při poškození nervu vyvolaném mikroglíózou. Proto byla tato dvojice CX3CL1/CX3CR1 navržena jako klíčový prostředník komunikace mezi neurony a mikroglíemi během neuropatických bolestivých stavů [31].

#### **4.3.4.2 Chemokin CCL2**

CCL2 též nazývaný MCP-1 patří mezi lidské chemokiny. Dvojice CCL2 a jeho receptor CCR2 dle studií provedených na myších mají hlavní roli v neuropatické bolesti. V neuropatických podmínkách je značně zvýšená exprese CCL2 v zadním míšním kořenu. Po poranění nervu dochází k uvolňování CCL2 pomocí míšních astrocytů. Receptor CCR2 je exprimován v mikroglíích a v neuronech po poškození nervu [31]. Poškození periferních nervů vyvolá komplexní kaskádu signálů zahrnující neurony, neuroglie a buňky imunitního systému, to potom vede k Wallerově degeneraci (tj. k odstranění axonálního a myelinového materiálu) [32].

### **4.3.5 Adipocytokiny**

Adipocytokiny jsou skupina cytokinů vylučovaná adipocyty, buňkami tukové tkáně. Chovají se jako mediátory zánětu a podílejí se na metabolických onemocněních. Adipocytokiny mají též imunomodulační účinky. Řadí se mezi ně např. adiponektin, leptin, resistin, visfatin a TNF- $\alpha$ . Pacienti s diabetickou polyneuropatií mají vyšší sérové hladiny leptinu a TNF- $\alpha$ , přičemž TNF- $\alpha$  ovlivňuje nervovou funkci [30]. U pacientů s DM 2. typu s polyneuropatií byla prokázána souvislost mezi parametry TNF- $\alpha$  a nervovou vodivostí [28].

U pacientů, kteří mají nadváhu či obezitu, byla zjištěna nízká citlivost k inzulinu a adiponektinu. Nicméně u TNF- $\alpha$  receptorů byla zjištěna negativní korelace s inzulinovou citlivostí. Snížená hladina adiponektinu souvisí s vyšší hladinou glukózy a triacylglycerolů na lačno v plazmě, s nižším HDL cholesterolem nebo také s vyššími hodnotami zánětlivých cytokinů a CRP u pacientů s DM 2. typu [28].

Leptin je proteinový hormon, který je syntetizován v tukové tkáni. V organismu funguje jako hlavní energetický regulační hormon, který působí centrálně v hypothalamu. Jeho primární funkcí je příprava organismu na dlouhodobé hladovění, dále se podílí na udržení energetické homeostázy, a zvyšuje vychytávání glukózy. Dále leptin v organismu hraje roli v podobě zánětlivé molekuly, která je odpovědná za vaskulární zánět, zvýšený oxidační stres, endoteliální dysfunkci a proliferaci buněk hladkého svalstva [33]. Účinek leptinu v centrální nervové soustavě (CNS) je v podobě stimulace sekrece některých hormonů a neurotransmiterů. V periferních tkáních leptin ovlivňuje metabolismus sacharidů a lipidů a také působení inzulínu [34].

Působení leptinu je uskutečňováno leptinovými receptory, které jsou přítomné na povrchu pankreatických ostrůvků. Tyto receptory se nacházejí ve 2 izoformách a mají významnou roli v inhibici sekrece inzulínu [35].

Adiponektin je antiaterogenní, antidiabetický a inzulín senzitivizující hormon, který se řadí mezi adipocytokiny. Zvýšené plazmatické hladiny adiponektinu v krvi dokáží předejít vzniku aterosklerózy a diabetu, naopak snížené hladiny se vyskytují u pacientů s diabetem 2. typu, u inzulínové rezistence a u obézních lidí [35].

V organismu se objevují tři izoformy adiponektinu, které se liší různou molekulovou hmotností. Isoforma, jenž má nejvyšší molekulovou hmotnost je považována za nejfunkčnější z hlediska glukózové homeostázy [36].

Resistin je prozánětlivý polypeptid, který se též řadí do rodiny adipocytokinů. Jeho funkce spočívá v indukci sekrece TNF- $\alpha$  a IL-6 z různých typů buněk včetně mononukleárních buněk periferní krve a pankreatických acinárních buněk [36]. Resistin se podílí na energetickém metabolismu a zvyšuje expresi adhezivních molekul ICAM-1 a VCAM-1. Ze studií provedených na myších modelech bylo naznačeno, že resistin je schopný indukovat inzulínovou resistenci. [35].

Visfatin může být dále znám pod názvem faktor zvyšující kolonie pre-B buněk (PBEF) nebo také jako nikotinamid fosoribosyltransferáza (NAMPT). Visfatin je hojně produkován adipocyty viscerální tukové tkáně, ale také makrofágy nebo hepatocyty. Viscerální visfatin a jeho plazmatické koncentrace pozitivně korelují s procentem tělesného tuku, naopak je negativně korelován se subkutánním visfatinem [35]. Mezi jeho funkce patří regulace metabolismu lipidů a sacharidů, vázat se na inzulínový receptor a aktivovat inzulínovou signální kaskádu. Dále má schopnost zvyšovat glukózový transport v myocytech, lipogenezi a diferenciaci adipocytů, současně je také schopný snižovat glukoneogenezi [37].

Chemerin byl prvotně popsán jako chemoatraktant pro makrofágy a dendritické buňky. Nicméně podle novějších údajů bylo zjištěno, že chemerin má významnou roli v diferenciaci lidských adipocytů a také ve vývoji inzulinové resistance. Jeho plazmatické koncentrace jsou spojené s diabetem, obezitou a také s metabolickým syndromem, u těchto subjektů jsou vykazovány zvýšené sekrece chemerinu [36].

#### **4.3.6 NF- $\kappa$ B dráha**

NF- $\kappa$ B (nukleární faktor kappa B) se řadí mezi stresově aktivované transkripční faktory. Působí jako pleiotropní regulátor mnoha buněčných signalizačních cest. K aktivaci NF- $\kappa$ B slouží dvě cesty, klasická neboli kanonická cesta a alternativní neboli nekanonická cesta. NF- $\kappa$ B se běžně vyskytuje v neuronech a konstitutivní NF- $\kappa$ B aktivace je spojená se zpracováním informací v neuronech. NF- $\kappa$ B se dále mohou hojně objevit v krvi a v tkáních, kde také regulují zánětlivou reakci. Po nervovém poškození může aktivní NF- $\kappa$ B v neuronech chránit neurony před různými poškozeními a regulovat zánětlivé reakce. NF- $\kappa$ B má také schopnost regulovat transkripci více než 500 genů pro chemokiny, cytokiny, enzymy, adhezní molekuly a prozánětlivé enzymy a transkripční faktory. Onemocnění CNS je spojeno s NF- $\kappa$ B aktivovanými zánětlivými mediátory RelA a c-Rel. Exprese c-Rel hraje důležitou roli v CNS, kde hraje roli v anti-apoptóze [38].

#### **4.3.7 JNK dráha**

JNK dráha má za úkol regulovat různé fyziologické procesy včetně zánětlivé odpovědi, diferenciaci buněk, buněčné proliferace a buněčné smrti. Deregulace JNK poté souvisí s různými onemocněními, kam patří i neurodegenerativní onemocnění, autoimunitní onemocnění nebo diabetes. Geny JNK1 a JNK2, které byly identifikovány jako regulátory této dráhy, působí pomocí široké tkáňové distribuce a mají potenciální úlohu v inzulinové rezistenci, zánětu a buněčné signalizaci. JNK3 se nejvíce nachází v neuronech CNS a odpovídá za neurodegenerativní poruchy [39].

### **4.4 Mitochondriální dysfunkce**

Mitochondrie v organismu slouží hlavně k syntéze ATP pomocí procesu oxidativní fosforylace. Dále se podílejí na oxidaci mastných kyselin, steroidním metabolismu, homeostáze vápníku a na produkci ROS. Mitochondrie se mohou hromadit v nervových zakončeních, a proto existuje pevná spojitost mezi dysfunkcí mitochondrií a neuronů [27].



Mezi ukazatele mitochondriální dysfunkce u neurodegenerativních onemocnění patří ultrastrukturální změny, snížená produkce ATP, delece mtDNA (chromozomová mutace), ztráta účinku vápenatého pufru a také ztráta mitochondriálního membránového potenciálu. Mitochondrie se mohou v buňce rozdělit, nebo naopak spojit v závislosti na prostředí a mohou usnadnit tvorbu nových mitochondrií nebo opravit defektní mtDNA sloučením či redistribucí mitochondrií na místo potřeby [27].

Mitochondriální dysfunkce může být spojená s poruchou mitochondriálního štěpení a fúzí. Na mitochondriálním štěpení se podílejí nejméně dva proteiny a při mitochondriální fúzi se ve vnější membráně účastní 2 membránové proteiny (mitofusin 1 a 2) [27].

Podle několika studií bylo naznačeno, že hyperglykémie a poškození DNA může stimulovat mitochondriální štěpení. Dále aktivace složek buněčného cyklu v postmitotických neuronech (protoneuronech) hrají důležitou roli v tomto štěpení [27].

Při diabetu v dorsálních kořenových gangliích neuronů, které jsou vystavené zvýšené koncentraci glukózy jak *in vivo*, tak i *in vitro* dochází ke ztrátě elektronů z mitochondriálního elektronového transportního řetězce. Díky hyperglykémii je tvorba ROS spojená s hyperpolarizací vnitřního membránového potenciálu mitochondrií. Depolarizace mitochondriální membrány, otoky a mitochondriální poškození jsou výsledky tvorby ROS a následně jsou spojeny s uvolněním cytochromu C z intermitochondriálního membránového prostoru a se štěpením kaspáz, které následovně vedou k apoptóze buněk [28].

## 4.5 Autofagie

Autofagie je katabolický proces vyvolaný oxidačním stresem. Uvnitř lyzozomů dochází k recyklaci poškozených buněčných složek. Autofagie v organismu zprostředkovává ochranu buněk před různými faktory stresu během jejich transportu. Autofagie chrání buňky před buněčnou smrtí, a to v závislosti na jejich stavu a na buněčném prostředí, ve kterém se nacházejí. Přítomnost zvýšeného množství ROS je nezbytná pro autofagii. Přítomnost ROS umožňuje kontrolu aktivity ATG4, což je rodina cysteinových proteáz, která je důležitá pro vznik autofagosomů [27].

Autofagie může být klasifikována podle způsobu doručení rozložených proteinů do lyzozomů, zde rozeznáváme tyto 3 druhy: makroautofagie, chaperonem zprostředkovaná autofagie a mikroautofagie. Hlavní úkol makroautofagie spočívá ve tvorbě autofagosomů (dvoj- membránové vezikuly) a skládá se ze dvou podskupin: autofagie specifických organel a selektivní makroautofagie. Tyto autofagosomy se kombinují s liposomy a degradují obsah

různými kyselými hydrolázami [27]. Tento proces je zprostředkováván více než 30 proteiny. V mikroautofagii dochází k lyzozomální degradaci cytosolu a organel pomocí přímé invaginace. Mikroautofagie je také spjatá s chronickými degenerativními onemocněními [27, 40].

Deregulace autofagie souvisí s mnoha patologickými onemocněními jako jsou zejména rakovina, myopatie, neurodegenerativní onemocnění, onemocnění srdce i jater a také diabetické komplikace [27].

Autofagie vyskytující se v nervové tkáni čistí organismus po buněčných a metabolických změnách a likviduje poškození způsobené buněčnými stresory. Tyto změny způsobují mitochondriální a cytosolický oxidační stres s tvorbou abnormálních glykovaných proteinů a dysfunkčních mitochondriálních proteinů [27].

## 4.6 Dyslipidémie

Dyslipidémie je dalším faktorem, který má podíl na patogenezi diabetické polyneuropatie. U diabetiků 2. typu dyslipidémie souvisí s inzulínovou rezistencí a je charakterizována především zvýšenými hladinami triacylglycerolů, sníženými hladinami HDL-cholesterolu a zvýšeným počtem malých denzních LDL částic (sdLDL) [41].

Zvýšený oxidační stres má u diabetiků vliv na modifikaci plazmatických LDL a ty poté spontánně oxidují a následně tvoří oxidované LDL. Tyto oxidované LDL působí na neurony ganglií zadních kořenů míšních pomocí *lectin-like oxidized* receptoru. Po aktivaci receptoru dochází k endocytóze oxidovaného LDL a k následné aktivaci NAD(P)H oxidázy, která zvýší tvorbu superoxidu v neuronech [42]. Poté dojde k oxidačnímu stresu, kumulaci mastných kyselin, diacylglycerolů a ceramidů, což vyvolá toxické přetížení nervových vláken [41]. Následně dojde ke spuštění mechanismů apoptózy [42].

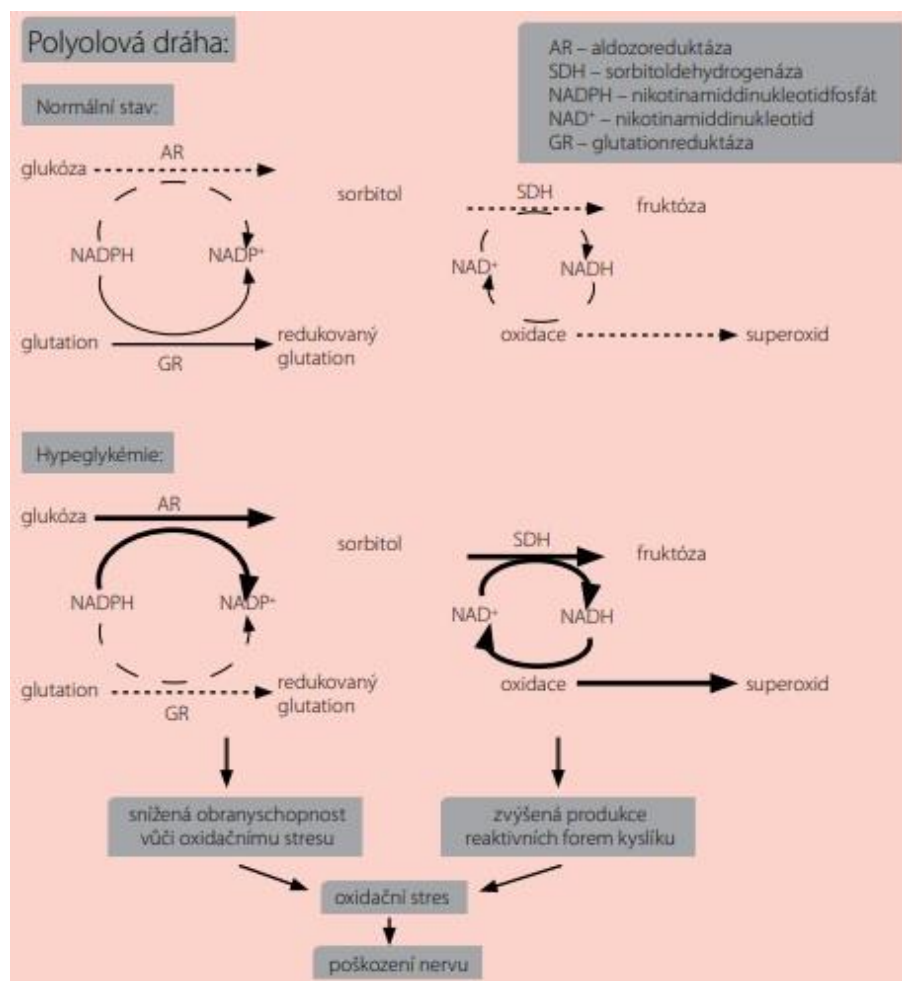
## 4.7 Polyolová dráha

Polyolová dráha je jedna z nejvíce studovaných cest. Díky hyperglykémii dochází ke zvýšení intracelulární glukózy v nervové tkáni a nasycení glykolytické dráhy [44], která se nachází v mnoha tkáních a v periferních nervech. Hlavní úlohu zde hrají dva enzymy, aldóza reduktáza (AR) a sorbitoldehydrogenáza, které se též vyskytují v různých tkáních jako jsou nervy, glomeruly, sítnice a krevní cévy [43].

Polyolová dráha probíhá ve dvou krocích (viz obr. č. 6). V prvním kroku AR přeměňuje glukózu na sorbitol, tudíž vzrůstá koncentrace cytosolického sorbitolu. Jako kofaktor

se v této reakci používá NADPH, který se mění na NADP<sup>+</sup>. Ve druhém stupni dochází k přeměně sorbitolu na fruktózu enzymem sorbitoldehydrogenázou, zde jako kofaktor působí NAD<sup>+</sup>, který se současně mění na NADH. [42]. Hromadění sorbitolu vede k osmotické nerovnováze a k náhradnímu exportu buněčného taurinu a myoinositolu. Myoinositol je důležitou součástí sodno-draselné pumpy (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPáza), která je nezbytná pro nervovou vodivost [43].

Mimo jiné se NADPH také používá ke tvorbě redukovaného glutationu, který pomocí glutation peroxidázy a katalázy přeměňuje peroxid vodíku na vodu a tím dochází k odstranění ROS z mitochondrií. Vyčerpání NADPH má za následek sníženou tvorbu oxidu dusnatého, a to dále vede k vazokonstrikci a k omezení krevního oběhu [43]. Když dojde ke ztrátě glutationu vyčerpá se schopnost vychytávat ROS, klesá obranyschopnost organismu, což vede ke vzniku oxidačního stresu a k poškození nervových vláken [42,43].



Obrázek 7: Polyolová dráha za normálního stavu a při hyperglykémii [42].

## 4.8 Hexosaminová dráha

Hexosaminová dráha je dalším mechanismem, který se zapojuje v patofyziologii diabetické polyneuropatie. V glykolytické dráze se aktivovaná krevní glukóza a ATP za katalýzy hexokinázy přeměňuje na glukóza-6-fosfát. Poté glukóza-6-fosfát izomeruje na fruktóza-6-fosfát a může docílit toho, že určité množství fruktózy-6-fosfátu bude vedeno hexosaminovou drahou a nikoliv glykolytickou drahou. V hexosaminové dráze je posléze fruktóza-6-fosfát převeden enzymem glutamin:fruktóza-6-fosfát amidotransferázou (GFAT) na glukosamin-6-fosfát a následně na uridin difosfát- N- acetylglukosamin, který se následně připojuje na serinové a threoninové zbytky transkripčních faktorů [44,45].

Za hyperglykemických podmínek se vytváří dostatečný průtok hexosaminovou cestou, která nakonec vyústí v zvýšené aktivaci eukaryotického transkripčního faktoru Sp1. Aktivace tohoto transkripčního faktoru Sp1 směřuje k nadměrné expresi transformačního růstového faktoru  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) a k inhibitoru plazminogenového aktivátoru (PAI-1), kteří se dále podílejí na endoteliální fibróze [44].

Bylo dokázáno, že hexosaminová dráha funguje jako buněčný nutriční senzor a dále se podílí na vývoji inzulinové rezistence a vaskulárních komplikací diabetických pacientů. Mezi metabolické účinky podporující diabetické komplikace, které jsou podporovány zvýšeným průtokem glukózy hexosaminovou drahou se řadí: snížená exprese  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPáza sarko/endoplazmatického retikula (SERCA) v kardiomyocytech a indukce TGF- $\beta 1$  a PAI-1 v buňkách hladkého svalstva cév, v mesangiálních buňkách a v endoteliálních buňkách aorty [45].

## 4.9 Dráha protein kinázy C

PKC se řadí do skupiny strukturálně homogenních enzymů jejichž funkce spočívá v ovlivňování signální transdukce [42]. K aktivaci PKC dochází poté co hyperglykémie začne stimulovat tvorbu diacylglycerolu. PKC je dalším důležitým mechanismem při funkci nervů a patogenezi diabetické polyneuropatie [44].

Aktivace PKC spouští uvnitř buňky signalizační kaskádu, která vede k regulaci intracelulárních procesů, dochází k nadměrné expresi PAI-1, NF- $\kappa$ B a TGF- $\beta$ . Také se zvyšuje produkce extracelulární matrix a cytokinů. PKC má také schopnost zvýšit kontraktilitu, permeabilitu a proliferaci vaskulárních endoteliálních buněk [44].

V případě aktivace polyolové dráhy dojde k redukci aktivity endoneurální PKC se sníženou expresí izofomy PKC $\alpha$  a k relativnímu zvýšení PKC $\beta$ . Snížená produkce

diacylglycerolu a snížená aktivita PKC má za následek úbytek intracelulárního myoinositolu, což vede k depleci fosfatidylinositolu [42].

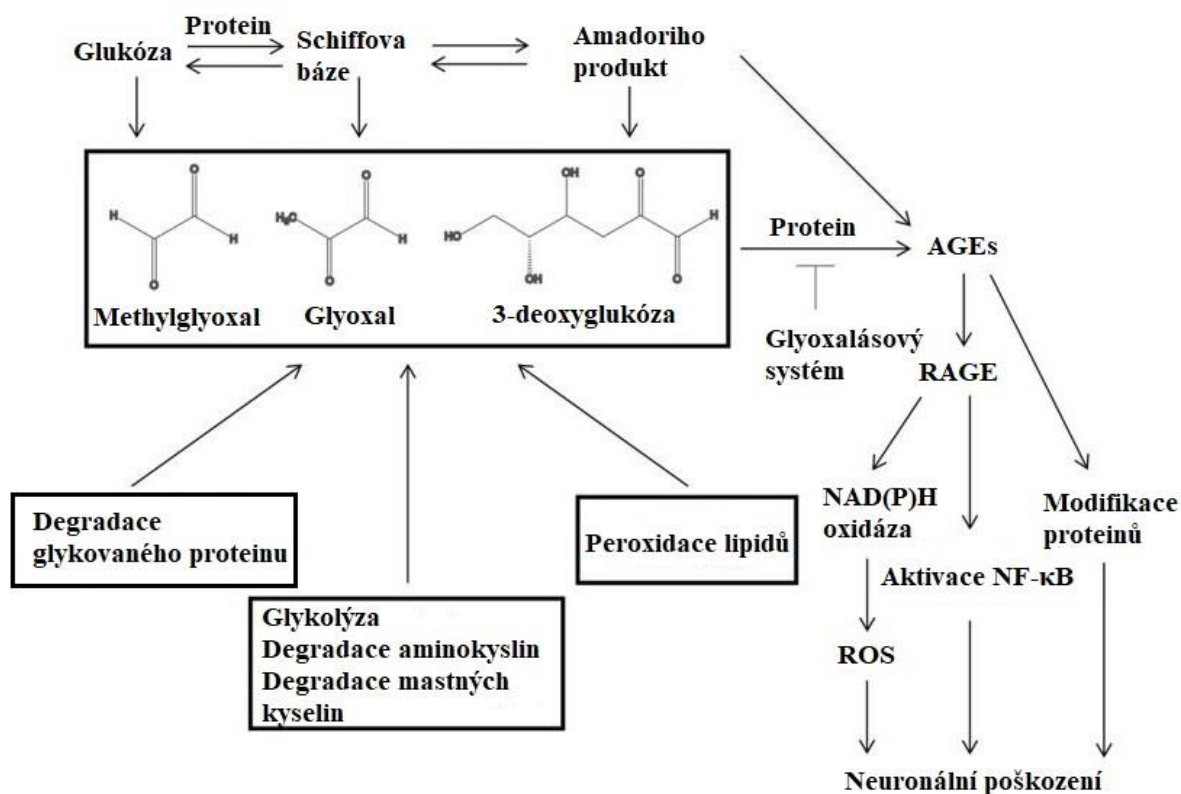
#### 4.10 Neenzymatická glykace proteinů

Dalším mechanismem, u kterého byla zjištěna důležitá role v patogenezi poškození senzorických neuronů je proces reaktivních karbonylových sloučenin (karbonylový stres), které tvoří v důsledku hyperglykémie konečné produkty pokročilé glykace (AGEs). Tento proces neenzymatické glykace je též znám pod jménem Maillardova reakce, který je pojmenován po jeho objeviteli. Zvýšená a zrychlená produkce AGEs nacházející se ve tkáních způsobuje poškození periferních nervů [46].

AGEs jsou heterogenní skupina molekul. Jejich tvorba spočívá v neenzymatické vazbě cukernatých složek do argininových a lysinových zbytků proteinů, na nukleové kyseliny nebo na lipidy [46].

Začátek AGEs dráhy zahrnuje přeskupení glukózy nebo jiného redukovatelného sacharidu jako je fruktóza, galaktóza, manóza nebo ribóza. Tento redukovatelný sacharid zahájí reakci s volnou aminovou skupinou proteinu a dá vzniknout Schiffově bázi. Tvorba Schiffovy báze je vysoce nestabilní, a proto podléhá přesmyku za tvorby stabilnější struktury označené jako Amadoriho produkty nebo fruktosaminy. Amadoriho produkty se následně znovu přeskupují, oxidují nebo eliminují, a tím produkují AGEs (viz obr. 8). Kromě zmíněných sacharidů mohou produkovat AGEs také  $\alpha$ -oxoaldehydy a reaktivní dikarbonyly jako jsou glyoxal, methylglyoxal a 3-deoxyglukóza, ty jsou vysoce účinné a mohou též modifikovat proteiny, lipidy a nukleové kyseliny [46].

Jedna z nejdůležitějších reakcí je reakce mezi extracelulárními AGEs a jejich receptory (RAGEs) na makrofázích. RAGEs jsou dále přítomny v periferních nervech a Schwannových buňkách. RAGEs vyvolávají systémové zánětlivé reakce, aktivují NADPH oxidázy, generují oxidační stres a jsou schopné vyvolat aktivaci NF- $\kappa$ B, což následně vede ke tvorbě trombomodulinu a endotelinu 1. Dále jsou aktivovány cytokiny a tkáňový faktor. Tyto biochemické děje následně vedou k narušení cévního zásobení nervové tkáně a k narušení neuronální integrity [42,44].



Obrázek 8: Mechanismus vzniku poškození neuronů způsobené AGEs [46]

#### 4.11 Poly (ADP-ribóza) polymeráza

Poly (ADP-ribóza) polymeráza (PARP) patří mezi enzymy. Významně se podílí jako senzor při opravách jednovláknových a dvouvláknových zlomů DNA procesem nahrazení jednotlivých bází. V periferním nervovém systému nalézáme PARP ve Swannových buňkách, endoteliálních buňkách a v senzorických neuronech [43].

PARP slouží jako katalyzátor štěpení NAD<sup>+</sup> na nikotinamid a na ADP-ribózu, které později používá k syntéze rozvětvených nukleových kyselin podobných polymerům. Tento enzym se v diabetické polyneuropatii aktivuje v jejím průběhu a vede k oxidačnímu a nitroznímu stresu přes depleci NAD<sup>+</sup> a aktivaci prozánětlivé reakce [43].

Snížená exprese PARP snižuje rychlost nervového vedení, způsobují termickou a mechanickou hyperalgií a způsobuje mikrovaskulární komplikace náchylných tkání [43].

## 4.12 Růstové faktory

Neurotrofické a neuroprotektivní růstové faktory jsou zodpovědné jak za udržení struktury a funkce nervu, tak i pro přežití neuronů a případnou regeneraci nervových vláken. Nervový růstový faktor (NFG) se zvyšuje především v počátečních stádiích prostřednictvím zánětlivých signálů [43]. NFG se nejspíše prosazuje při vzniku poruch tenkých nervových vláken uplatňujících se při cití bolesti a tepla [42].

Dalším růstovým faktorem v diabetické polyneuropatii je neurotrofin 3. U tohoto neurotrofinu 3 bylo zjištěno, že zřejmě odpovídá za přežití silných nervových vláken, a tudíž je významný pro motorické funkce a vibrační cití [42].

Inzulinový růstový faktor (IGF) je též nezbytný pro vývoj nervového systému, napomáhá přežití motorických i senzorických neuronů a jeho funkce souvisí s inzulinem. IGF *in vitro* zabraňuje tvorbě ROS, poškození mitochondrií a apoptóze vyvolanou mitochondriemi [43].

## 5 LÉČBA

V současné době ještě nebyla objevena žádná léčebná metoda, která by byla schopná zvrátit diabetickou polyneuropatii nebo alespoň zvrátit a znovu obnovit funkci postižených nervových vláken [47]. Nicméně existují léčebné postupy, které se snaží léčit symptomy vedoucí ke zkvalitnění života. Další důležitou součástí je pravidelná kontrola hladiny glykémie [48]. Správná životospráva také hraje podstatnou roli v prevenci diabetické polyneuropatie [47].

### 5.1 Kontrola hyperglykémie

Ve vývoji diabetické polyneuropatie primárně hrají nejdůležitější roli hyperglykémie nebo deficit inzulínu a jejich doprovodné účinky, a proto je nutné je správně a pravidelně kontrolovat [44].

Bylo prokázáno, že intenzivní léčba u pacientů s diabetem typu 1 redukuje rozvoj neuropatie. Nicméně u pacientů s diabetem typu 2 intenzivní léčba neměla žádné, nebo měla jenom částečné výsledky v redukci neuropatie. I když nejsou nijak příznivé výsledky intenzivní léčby u diabetiků typu 2, i tak se kompenzace diabetu stále považuje za zásadní. Glykémie u kompenzovaného diabetika by na lačno neměla vzrůst nad 6 mmol/l a po jídle nad 8 mmol/l [47].

### 5.2 Metformin

Metformin je nejpoužívanější perorální antidiabetikum, které se používá v léčbě jakéhokoliv druhu diabetu, ale nejzásadnější účinky má pro diabetiky typu 2. Zásadně snižuje tvorbu glukózy v játrech a zlepšuje periferní citlivost na inzulín. Anti-hyperglykemické mechanismy účinků metforminu zahrnují snížení absorpce glukózy v tenkém střevě, redukci oxidace mastných kyselin v plazmě a inhibici glukoneogeneze prostřednictvím AMP-aktivované protein kinázy. Metformin má také několik příznivých účinků jako je stabilita váhy pacienta a snížení rizika hypoglykémie [28]. Metformin také zahrnuje pleiotropní účinky, které mají vliv na plazmatický lipidový profil, snížení oxidačního stresu a zvýšení fibrinolytické aktivity v plazmě [27].

Metformin je aktivně přenášen do hepatocytů a do renálního tubulárního epitelu prostřednictvím přenašečů organických kationtů 1 a 2 kódovaných odpovídajícími geny SLC22A1 a SLC22A2. Díky transportéru *multi-antimicrobial extrusion protein 1* (MATE1) kódovaným genem SLC47A1 je usnadněné vylučování metforminu žlučí a močí [27].



### **5.3 Tricyklická antidepresiva**

Tricyklická antidepresiva (TCA) jsou nejvíce doporučována jako první léčebná terapie na bolest při diabetické polyneuropatii. TCA jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu/norepinefrinu. Jejich funkce spočívá v ovlivňování těchto katecholaminů, blokují vápenaté a sodné kanály v periferním nervovém systému a inhibují N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory, které jsou na cestě k potlačení neuronální hyperexcitability. Jedním z používaných TCA je amitriptylin [44].

### **5.4 Antidepresiva s duální selektivní inhibicí serotoninu a norepinefrinu**

Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) blokují transportéry norepinefrinu a serotoninu a inhibují zpětné vychytávání monoaminů ze synaptické štěrby do presynaptického konce axonu a tím vede k inhibici excitačního impulsu a vnímání bolesti. Používané SNRI při diabetické polyneuropatii jsou duloxetin a venlafaxin [44].

### **5.5 Antikonvulziva**

Antikonvulziva jsou možností léčby první volby diabetické polyneuropatie, pokud je nedostatečná odpověď a kontraindikace na TCA. Patří mezi ně zejména gabapentin a pregabalin, jenž se vážou na modulátory  $\alpha 2$ - $\delta$  podjednotky kalciových kanálů na presynaptickém neuronu a moduluji uvolňování neurotransmiterů, zejména glutamátu, norepinefrinu, serotoninu, dopaminu a substance P [44].

## 6 ZÁVĚR

Diabetická polyneuropatie je onemocnění periferních a autonomních nervů, které je velmi rozšířené mezi diabetiky. Více než 50 % pacientů s onemocněním diabetes mellitus trpí nějakým typem neuropatie. Onemocnění se nejčastěji vyskytuje u osob starších 50 let. K výskytu polyneuropatie může dojít ještě před samotným rozvojem diabetu.

Hlavní příčinou vzniku diabetické polyneuropatie je chronická hyperglykémie. Nejdůležitější mechanismy způsobující toto onemocnění jsou oxidační stres, systémový zánět a mitochondriální dysfunkce. Hyperglykémie vyvolává odchylky v metabolických drahách, zvyšuje PKC, glykolýzu a AGEs, které vedou ke zrodu oxidačního stresu. Dále hyperglykémie způsobuje zvýšení NF- $\kappa$ B, cytokinů a adipocytokinů, které vyvolávají systémový zánět. U mitochondriální dysfunkce hyperglykémie způsobuje snížení aktivity komplexu I/IV s následnou destabilizací mitochondriálního membránového potenciálu. Právě tyto mechanismy vedou ke tvorbě ROS/RNS, které způsobují poškození axonů s následnou lézí myelinové pochvy a také k poruše malých cév vyživujících nervy.

Léčba diabetické polyneuropatie dosud nebyla objevena, nicméně se dají léčit symptomy a mírnit bolesti, které jsou s tímto onemocněním spojené. Vyvážená hladina glykémie dokáže postup polyneuropatie zpomalit, nikoliv zvrátit, proto je důležitá především včasná diagnóza diabetu.

## 7 ZDROJE

1. Mazanec R., Bojar M., Nedělka T.: *Diabetická neuropatie z pohledu neurologa*. Medicína pro praxi, 2009, **10**(06), 378-383.
2. Forouhi NG., Wareham NJ.: *Epidemiology of diabetes*. Medicine (Abingdon), 2014, **42**(12): 698–702.
3. World Health Organization - Diabetes country profiles, 2016, Dostupné z: [http://www.who.int/diabetes/country-profiles/cze\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/diabetes/country-profiles/cze_en.pdf?ua=1)
4. Lášticová M.: *Diabetická neuropatie z pohledu diabetologa*. Medicína pro praxi, 2012, **9**(12), 477-479.
5. Gupta A., Gupta Y.: *Diabetic neuropathy: Part 1*. Journal of Pakistan Medical Association., 2014, **64**(6), 714-718.
6. Ziegler D., Papanas N., Vinik AI., Shaw JE.: *Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes*. Handbook of Clinical Neurology, 2014, **126**(01), 3-22.
7. Ehler E.: *Diabetická neuropatie z pohledu neurologa*. Vnitřní lékařství, 2004, **05**(06), 36-40.
8. Vondrová H.: *Léčba diabetické polyneuropatie*. Neurologie pro praxi, 2008, **09**(04), 245-251.
9. Ambler Z.: *Diabetes mellitus a neuropatie*. Neurologie pro praxi, 2012, **13**(Suppl.E), E4-E6.
10. Deli G., Bosnyak E., Pusch G., Komoly S., Feher G.: *Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management*. Neuroendocrinology. 2013, **98**(04), 267-280.
11. Tesfaye S., Boulton AJ., Dickenson AH.: *Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy*. Diabetes Care, 2013, **36**(9), 2456-2465.
12. Mazanec R.: *Distální symetrická diabetická polyneuropatie*. Neurologie pro praxi, 2012, **13**(Suppl. E), 12-15.
13. Zochodne DW., Toth C.: *Diabetes and the Nervous system*, In: Aminoffs neurology and general medicine. Aminoff MJ., Josephson SA. editors, 2014, 351-368.
14. Kaku M., Vinik A., Simpson DM.: *Pathways in the Diagnosis and Management of Diabetic Polyneuropathy*. Current Diabetes Reports, 2015, **15**(06):609.
15. Landowski LM., Dyck PJ, Engelstad J., Taylor BV.: *Axonopathy in peripheral neuropathies: Mechanisms and therapeutic approaches for regeneration*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2016, **76**(Part A), 19-27.

16. Brock Ch., Søfteland E., Gunterberg V., Frøkjær JB. et al.: Diabetic Autonomic Neuropathy Affects Symptom Generation and Brain-Gut Axis. *Diabetes Care*, 2013, 36(11), 3698-3705.
17. Lacigová S., Tomešová J., Gruberová J.: *Diabetická autonomní neuropatie*. *Neurologie pro praxi*, 2012, 13(Suppl.E), 16-19.
18. Freeman R.: *Diabetic autonomic neuropathy*. *Handbook of Clinical Neurology*, 2014, 126(06), 63-79.
19. Ehler E.: *Neuropatická bolest u diabetické neuropatie*. *Neurologie pro praxi*, 2010, 11(2), 107-111.
20. Vinik A., Casellini C., Nevoret ML.: *Diabetic Neuropathies*. [Updated 2018 Feb 5]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth.
21. Said G.: *Focal and multifocal diabetic neuropathies*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2007, 64(4B), 1272-1278.
22. Pasnoor M., Dimachkie MM., Barohn RJ.: *Diabetic neuropathy part 2: proximal and asymmetric phenotypes*. *Neurologic Clinics*, 2013, 31(2), 447-462.
23. Ambler Z.: *Bolestivé a fokální diabetické neuropatie*. *Neurologie pro praxi*, 2012, 13(Suppl.E), 20-24.
24. Rota E., Morelli N.: *Entrapment neuropathies in diabetes mellitus*. *World Journal of Diabetes*, 2016, 7(17), 342-353.
25. Vinik A., Mehrabyan A., Colen L., Boulton A.: *Focal Entrapment Neuropathies in Diabetes*. *Diabetes Care*, 2004, 27(7), 1783-1788.
26. Albers JW., Pop-Busui R.: *Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes*. *Current neurology and neuroscience reports*. 2014;14(8):473, 1-11.
27. Sifuentes-Franco S., Pacheco-Moisés FP., Rodríguez-Carrizalez AD., Miranda-Díaz AG.: *The Role of Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Autophagy in Diabetic Polyneuropathy*. *Journal of Diabetes Research*, 2017, vol. 2017, Article ID 1673081, 1-15.
28. Román-Pintos LM., Villegas-Rivera G., Rodríguez-Carrizalez AD., Miranda-Díaz AG., Cardona-Muñoz EG.: *Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function*. *Journal of Diabetes Research*, 2016, vol. 2016, Article ID 3425617, 1-16.

29. Oyenihni AB., Ayeleso AO., Mukwevho E., Masola B.: *Antioxidant Strategies in the Management of Diabetic Neuropathy*. BioMed Research International, 2015, vol. 2015, Article ID 515042, 1-15.
30. Zhou J., Zhou S.: *Inflammation: Therapeutic Targets for Diabetic Neuropathy*. Molecular Neurobiology. 2014, **49**(Issue 1), 536-546.
31. Clark AK., Old EA., Malcangio M.: *Neuropathic pain and cytokines: current perspectives*. Journal of Pain Research. 2013, **6**, 803-814.
32. Abbadie C.: *Chemokines, chemokine receptors and pain*. TRENDS in Immunology, 2005, **26**(10), 529-534.
33. Rodríguez AJ., Nunes Vdos S., Mastronardi CA, Neeman T., Paz-Filiho GJ.: *Association between circulating adipocytokine concentrations and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of controlled cross-sectional studies*. Journal of Diabetes and its Complications, 2016, **30**(2), 357-367.
34. Škop V., Kontrová K., Zídková J., Zidek V.: *Adipocytokiny-Nedávno objevené hormony tukové tkáně*. Chemické listy, 2009, **103**, 187-192.
35. Jaqanathan R., Ravindran R., Dhanasekaran S.: *Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease*. Canadian Journal of Diabetes, 2017, 1-12.
36. Nicholson T., Church C., Baker DJ, Jones SW.: *The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity*. Journal of Inflammation, 2018, **15**(1), 1-11.
37. Smitka K.: *Adipokiny a hormonální funkce tukové tkáně*. Česká kinantropologie, 2011, **15**(1), 9-14.
38. Shih RH., Wang CY., Yang CM.: *NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review*. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2015, **8**(77), 1-8.
39. Kumar A., Singh UK., Kini SG., Garg V. et al: *JNK pathway signaling: a novel and smarter therapeutic targets for various biological diseases*. Future Medicinal Chemistry, 2015, **7**(15), 2065-2086.
40. Yerra VG, Gundu C, Bachewal P, Kumar A.: *Autophagy: The missing link in diabetic neuropathy?*, Medical Hypotheses. 2016, Volume 86, 120-128.
41. Karásek D., Vaverková H.: *Diabetická dyslipidemie a mikrovaskulární komplikace diabetu*. Vnitřní lékařství, 2018, **64**(01), 17-24.
42. Kotas R., Ambler Z.: *Patofyziologie diabetické neuropatie*. Neurologie pro praxi, 2012, **13**(Suppl.E), 7-11.

43. Vincent AM., Calabek B., Roberts L., Feldman EL.: *Biology of diabetic neuropathy*. Handbook of Clinical Neurology, 2013, **115**(32), 591-606.
44. Hosseini A., Abdollahi M.: *Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives*. Oxidative Meedicine and Cellular Longevity, 2013, Volume 2013, 1-15.
45. Buse MG.: *Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status*. American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism. 2006, **290**(01), E1-E8.
46. Jack M., Wright D.: *Role of Advanced Glycation Endproducts and Glyoxalase I in Diabetic Peripheral Sensory Neuropathy*. Translational Research, 2012, **159**(05), 355- 365.
47. Bednařík J., Ambler Z.: *Léčba diabetické neuropatie*. Neurologie pro praxi, 2012, **13**(Suppl.E), 25-30.
48. Charnogursky G., Lee H., Lopez N.: *Diabetic neuropathy*. Handbook of Clinical Neurology, 2014, **120**(51), 773-785.