

Bolestivé a fokální diabetické neuropatie

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Bolestivá diabetická neuropatie je častá a je spojena se signifikantním zhoršením kvality života. Nejčastější formou je distální symetrická polyneuropatie a bolestivé symptomy jsou důsledkem poškození tenkých vláken. Méně časté jsou akutní a atypické bolestivé neuropatie. Typická bolestivá neuropatie se rozvíjí na bázi dlouhodobé chronické hyperglykémie, spolu s metabolickými poruchami a kardiovaskulárními rizikovými faktory u pacienta s chronickou symetrickou, na délce nervů závislou senzitivně-motorickou polyneuropatií. Atypické formy jsou odlišné v několika parametrech. Mohou mít akutní nebo subakutní začátek, monofázický nebo recidivující průběh a mohou se rozvinout kdykoli v průběhu pacientova diabetu. Nejsou úzce spojeny s chronickou hyperglykémií nebo mikrovaskulárními abnormalitami. Bolesti se mohou vyskytovat i u fokálních nebo multifokálních forem diabetické neuropatie.

Klíčová slova: neuropatická bolest, typická a atypická forma bolestivé neuropatie, fokální, multifokální neuropatie.

Painful and focal diabetic neuropathy

Painful diabetic neuropathy is common and is associated with significant reduction in quality of life. A distal and symmetric peripheral neuropathy is the most frequent form, and small fiber damage is thought to result in painful symptoms. The much less common though well recognized are acute painful and atypical neuropathies. A typical painful neuropathy develops on a background of long-standing chronic hyperglycemia, associated metabolic derangements, and cardiovascular risk factors in a patient with a chronic, symmetrical, length-dependent sensorimotor polyneuropathy. Atypical forms are different in several features. They can have an acute or subacute onset and a monophasic or relapsing course that may develop at any time during a patient's diabetes mellitus. These are not closely associated with chronic hyperglycemia or the microvessel abnormalities. Pain may occur in both focal and multifocal forms of diabetic neuropathy.

Key words: neuropathic pain, typical and atypical forms of painful neuropathy, focal, multifocal neuropathies.

Neurol. praxi 2012; 13(Suppl. E): 20–24

Seznam zkratk

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie

DK – dolní končetina

HK – horní končetina

EMG – elektromyografie

HNPP – hereditární neuropatie se sklonem k tlakovým obrnám

Bolesti se vyskytují u 35–60 % pacientů s klinicky manifestní neuropatií, ale až 20 % nemocných může mít bolesti i bez manifestní neuropatie (Bril et al., 2011; Pluijms et al., 2011; Tesfaye et al., 2011; Callaghan et al., 2012).

Bolestivá diabetická neuropatie je důsledkem poškození tenkých vláken. Tenká myelinizovaná vlákna Aδ zodpovídají především za percepci chladu a ostré bolesti (píchnutí), nemyelinizovaná vlákna C za percepci tepla a jiných typů bolesti.

Patofyziologie bolestivé neuropatie je obdobná jako u jiné neuropatické bolesti, složitá, multifaktoriální, v některých oblastech dosud nejasná. Uvažuje se i o dalších přidružených faktorech, které jsou specifické pro diabetes, např. zvýšená instabilita a kolísání glykémie, porucha mikrocirkulace a autonomní dysfunkce (Tesch et al., 2012). Mezi hlavní mechanismy patří **periferní** a **centrální senzitivace** (tabulka 1).

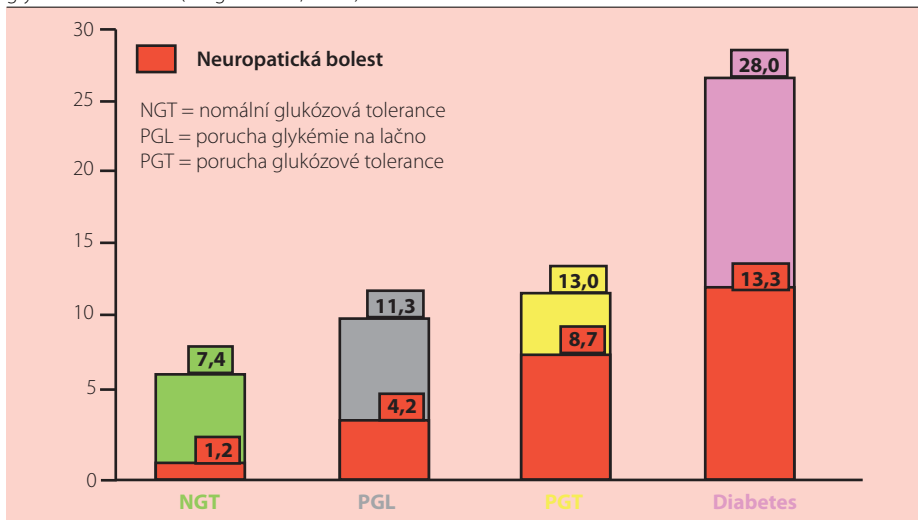
Při lézi somatosenzitivního nervového systému dochází ke změnám na molekulární a buněčné úrovni, které vedou k tomu, že primární aferentní senzitivní neurony se stanou abnormálně senzitivní – **periferní senzitivace** – a generují patologickou spontánní aktivitu. **Ektopická spontánní aktivita** je způsobena **zvýšenou expresí sodíkových kanálů** v poškozených primárních aferentních senzitivních neuronech v místě léze, ale i v sousedních nepoškozených vláknech i intaktních gangliích zadních kořenů. Akumulace sodíkových kanálů snižuje práh pro generování akčního potenciálu a je předpokládán mechanismem vzniku spontánní aktivity. Po poškození C nociceptorů se zvyšuje citlivost nervových ter-

minál k chemickým, termickým a mechanickým stimulům i bez přítomnosti akutního poškození či zánětu. Po axonální lézi vznikají také efaptické kontakty a regenerující novotvořené výběžky po přerušení axonů získají schopnost spontánní ektopické aktivity. Léze primárních aferentních neuronů vede také k upregulaci řady receptorových proteinů. Vývoj neuropatické bolesti závisí na axonální hyperexcitabilitě v důsledku zvýšení nodálních Na⁺ proudů spolu se strukturálními změnami, ale proudy mohou být ovlivněny i hyperglykemií (Wu et al., 2011).

Následkem hyperaktivity periferních nociceptorů dochází k sekundárním změnám v **zadních rozích míšních**, zvyšuje se citlivost

Tabulka 1. Hlavní patofyziologické mechanismy bolestivé neuropatie

Periferní mechanismy	Centrální mechanismy
Změny v distribuci a expresi Na ⁺ a Ca ²⁺ kanálů	Centrální senzitivace
Alterace exprese neuropeptidů	Pučení (sprouting) Aβ-vláken do laminy II zadního míšního rohu
Nové výběžky sympatických vláken (sprouting)	Snížení inhibice cestou descendních drah
Periferní senzitivace	
Alterace periferního průtoku krve	
Axonální atrofie, degenerace a regenerace	
Poškození tenkých vláken Aδ a C	
Zvýšená instabilita a kolísání glykémie	

Obrázek 1. Tip Therm k vyšetření tepelné diskriminace**Obrázek 2.** Prevalence polyneuropatie (horní sloupce a čísla) a neuropatické bolesti (dolní sloupce a čísla). Neuropatická bolest může být přítomna i u porušené glukózové tolerance nebo jen zvýšené glykémie na lačno (Ziegler et al., 2009)

vůči nociceptivním stimulům, ale rozšiřuje se i recepční pole – **centrální senzitivace**. Aktivita senzitivovaných C vláken vede ke **zvýšené expresi presynaptických napětově řízených vápníkových kanálů** na zakončeních primárních aferentů v míše, dochází ke zvýšenému uvolňování **glutamátu** (působícího na postsynaptických NMDA receptorech) a **substance P**. Dochází také ke **zvýšené expresi sodíkových kanálů** na senzitivních neuronech zadních rohů míšních. Intenzivní, opakované nebo protrahované dráždění C vláken vede ke stále vyšší frekvenci výbojů v zadních rozích míšních, dochází ke kontinuální stimulaci a non-nociceptivní podněty se mění na bolestivé. Zesílení i prodloužení nociceptivní aferentace v centrálních strukturách vede k fenoménu „wind-up“, kdy se neurony nacházejí ve stavu umožňující vysokou frekvenci

výbojů a jejich reakce je mnohonásobně zvýšena při následujících podnětech. Významná je i aktivace neuronů s dynamickými odpověďmi na podněty různé kvality (*wide-dynamic-range neurons* – WDR), které mají široké recepční pole, a jejich zvýšená dráždivost i zvýšená spontánní aktivita je součástí změn při centrální senzitivaci. U rozvinuté centrální senzitivace mohou taktilní stimuly cestou nízkoprahových mechanoreceptorů A α a A β aktivovat míšní senzitivní neurony signalizující bolest a vést k dynamické nebo bodové mechanické alodynii. Dalším mechanismem je i **snížení aktivity** nebo **ztráta funkce** serotoninergních a noradrenergických **descendentních inhibičních drah**.

Typická bolestivá diabetická neuropatie vzniká u déletrvajícího diabetu (důsledek chronické hyperglykémie spolu s metabolickými

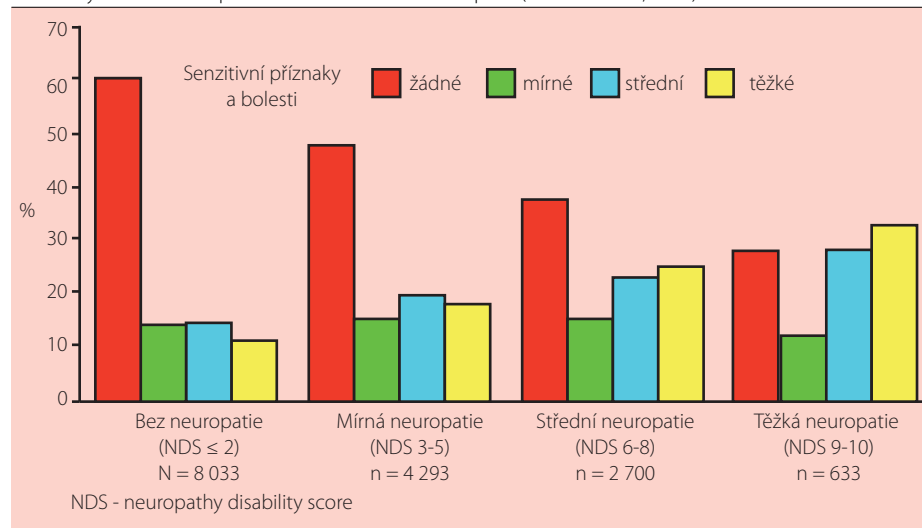
poruchami a kardiovaskulárními rizikovými faktory) a přítomnosti chronické distální symetrické polyneuropatie. Věk a trvání diabetu se považují za hlavní rizikové faktory, ale jako nezávislé, ale významně spolupůsobící vlivy při rozvoji neuropatie se uvádějí i kardiovaskulární rizikové faktory (hypertenze, hyperlipidémie, kouření aj.) (Ziegler, 2008; Ehler, 2010; Dyck et al., 2011; Yagihashi et al., 2011). Při převažujícím postižení **tenkých vláken** jsou hlavním příznakem bolesti, které mohou být tupé, hluboké, „bolesti kostí“, ale někdy i palčivé, lancinující. Bolesti jsou typicky v klidu, často horší v noci a mívají neuropatický charakter (alodynie, hyperalgie, pálení aj.).

Při vyšetření zjistíme poruchu čítí pro bolest, teplo, lehkou poruchu taktilního čítí, ale vibrační čítí i myotatické reflexy jsou normální a rovněž standardní elektrofyziologické vyšetření (EMG) je normální. Postižení tenkých vláken může předcházet rozvoji typické neuropatie, do určité míry i proto, že tenká vlákna tvoří většinu vláken v periferních nervech (Ziegler, 2009; Malik et al., 2011). Pokud neuropatie postihne výhradně či predilekčně tenká nervová vlákna, uplatňuje se v diagnostice hlavně testování termického prahu a hodnocení intraepidermálních nervových vláken v kožní biopsii (Moravcová a Bednařík, 2006). V běžné praxi je užitečné jednoduché testování tepelné diskriminace pomocí Tip Therm pomůcky (obrázek 1) (Viswanathan et al., 2002). Má dvě plošky, jednu plastovou, která je při běžné pokojové teplotě normálně vnímána jako teplá, druhou kovovou, která je vnímána jako studená.

Chybou může být považování bolesti za důsledek diabetické angiopatie, i když ischemickou chorobu dolních končetin je třeba u diabetiků vždy brát v úvahu. K bolestem při angiopatii dochází až při stenotických změnách > 70% (Hartemann et al., 2011). V diferenciální diagnóze přichází v úvahu i spinální stenóza, která může být současně přítomna. V tomto případě jde však typicky o neurogení kladikace při chůzi, bolesti nebyvají v klidu (zejména vleže) a v noci. Je nutno odlišit i syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome), kde nejde o bolesti, ale nepříjemný pocit, který může i imponovat jako parestezie nebo dysestezie a nutí nemocného k pohybu, kdy ustoupí.

Jsou popisovány i **atypické formy**, které mají akutní nebo subakutní začátek, monofázický i fluktuující průběh a nejsou přímo vázány na chronickou hyperglykémii. Bolestivé neuropatie mohou být i u pouze porušené glukózové tolerance nebo jen lehce zvýšené glykémie na lačno (Veves et al., 2008). V Německé studii se 195 diabetiků a kontrolní skupinou 198 osob (z nich 46 mělo poruchu glukózové tolerance a 71 zvý-

Obrázek 3. Výraznější senzitivní příznaky (dysestezie) a bolesti u diabetiků byly přítomny u 26 % nemocných bez neuropatie a 60 % s těžkou neuropatií (Abbott et al., 2011)



šenou glykémii na lačno) byla zjištěna prevalence neuropatické bolesti u 13,3 % diabetiků, 8,7 % osob s poruchou glukózové tolerance, 4,2 % se zvýšením glykémie na lačno a 1,2 % osob s normální glukózovou tolerancí (Ziegler et al., 2009) (obrázek 2). V recentní britské studii (Abbott et al., 2011) s 15 692 pacienty s diabetem se bolestivé symptomy vyskytly u 26 % nemocných bez neuropatie a u 60 % s těžkou neuropatií (obrázek 3).

Méně časté jsou **akutní bolestivé neuropatie** (dříve také nazývané rychlé reverzibilní projevy – rapid reversible phenomena) (Dabby et al., 2009; Gemignani, 2009; Gibbons a Freeman, 2010).

Neuropatie indukovaná léčbou (treatment-induced diabetic neuropathy) se může vyskytnout v souvislosti se zahájením intenzivní léčby inzulinem (někdy se také nazývá inzulinová neuropatie), ale může se vyskytnout i při perorální medikaci. Palčivé bolesti nebo dysestezie distálně na DK se objeví po nasazení léčby a rychlé korekci glykémie. Bolesti mohou přetrvávat týdny i měsíce. Druhým typem je **hyperglykemický typ** u nemocných se špatně kompenzovaným diabetem, typicky např. u diabetu 1. typu po diabetické ketoacidóze. Distální senzitivní příznaky (bolesti nebo parestezie) většinou brzy odezní při dosažení euglykémie. Rychlost úpravy nasvědčuje tomu, že zřejmě nepůjde o strukturální morfologické změny na periferním nervu (Tesfaye et al., 2011).

Vzácnou jednotkou akutní bolestivé neuropatie je **diabetická neuropatická kachexie**. V popředí symptomatiky je progredující úbytek hmotnosti s relativně akutním začátkem různě lokalizovaných nebo difuzních bolestí, často bez dalších zjevných projevů neuropatie. Mohou být intenzivní palčivé bolesti, zejména v DK a především v noci. Typická bývá výrazná kontaktní hyperestezie kůže, která obtěžuje nemocné

při nošení oděvu i kontaktu s ložním prádlem. Oproti distální symetrické senzitivní neuropatii porucha čítí progreduje na celé DK a někdy i na hrudník a HK. Obvykle se rozvíjí u špatně kompenzovaných diabetiků a po kompenzaci se upraví, i když často až za několik měsíců.

Fokální torakoabdominální neuropatie mají v popředí své symptomatiky hlavně pozitivní senzitivní příznaky, zejména bolesti. Častý je náhlý začátek bolesti v hrudní páteři, boku, v krajinně žeber nebo horní části břicha. Bolest není ovlivňována pozicí těla, kašlem, fyzickou aktivitou ani jídlem, což pomůže při diferenciální diagnostice proti jiné etiologii – kardiopulmonální nebo i vertebrogenní. Vždy je nutno vyloučit jiné patologické procesy v oblasti páteře a míchy, ale i zánětlivou etiologii, např. u neuroborreliózy. Bolesti mohou trvat týdny i několik měsíců, úprava je pozvolná, ale prognóza většinou příznivá. Neurologický náález může být velmi chudý, jen lokalizovaná porucha čítí – hypestezie nebo hyperestezie v oblasti hrudních nebo břišních segmentů, ale i segmentální oslabení břišních svalů (obrázek 4). Při EMG vyšetření se často prokáží denervační projevy.

Proximální diabetická amyotrofie (nazývána také diabetická lumbosakrální radikuloplexie, diabetická polyradikulopatie) se vyskytuje hlavně v 6. a 7. dekádě života a nezáleží na době trvání diabetu. Může se vyskytnout i u dobré kompenzace a diabetiků bez medikace, ale i subkompenzovaného diabetu. Někdy předchází ztráta hmotnosti. Bývá jednostranná i oboustranná, ale vždy asymetrická a silně bolestivá. Vzniká v průběhu několika dnů i týdnů, začíná typicky bolestmi, někdy tupými, jindy ostrými, palčivými v oblasti kyčle, stehna, někdy i v kříži. Parestezie nebo dysestezie bývají méně vyjádřeny. Kromě bolestí se poměrně rychle rozvíjejí atrofie a sva-

lová slabost, obvykle během několika dnů ale i týdnů. Postihuje nejvíce svalstvo lumbálního pletence, iliopsoas, stehenní svalstvo, kvadriceps, adduktory, ale i gluteální svaly a někdy i oblast bérce, extenzory na přední straně. Progrese může být plynulá i stupňovitá (i několik týdnů). Asi u 2/3 pacientů dochází k teritoriálnímu šíření (proximálně, distálně i kontralaterálně). Prognóza je příznivá, ale úprava může trvat i více jak 1 rok.

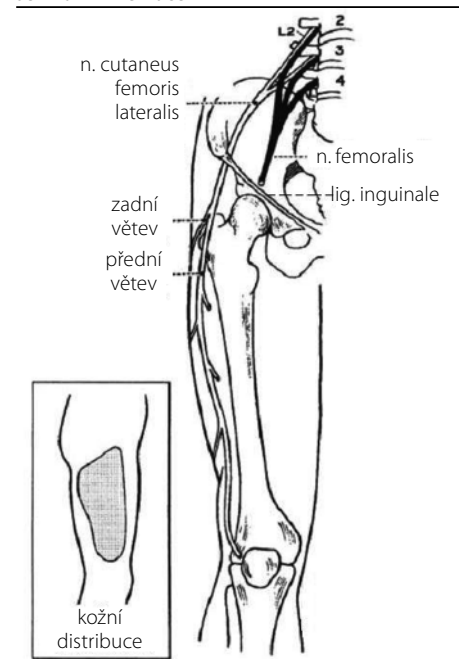
EMG má typický charakter axonální léze, denervační syndrom v postižených svaích, ale i paraspinnálně a většinou i známky koexistující distální symetrické převážně senzitivní polyneuropatie.

V diferenciální diagnostice přichází nejčastěji v úvahu odlišení bederní radikulopatie u často současně přítomných degenerativních změn a hernií disku. U radikulopatií však obvykle jde o postižení jen jednoho nebo dvou kořenů, nebývá tak časný rozvoj atrofií a při EMG jsou většinou méně vyjádřeny denervační projevy. Zobrazovacím vyšetřením by měly být vyloučeny i tumory nebo jiné strukturální léze. V etiopatogenezi této formy neuropatie se

Obrázek 4. Vyklenutí břišní stěny při oslabení břišních svalů



Obrázek 5. N. cutaneus femoris lateralis a oblast senzitivní inervace



Tabulka 2. Hlavní multifokální neuropatie (mononeuropatia multiplex)

Axonální	Demyelinizační
vaskulitidy	multifokální varianta CIDP
diabetes mellitus	multifokální motorická neuropatie
neuroborrelióza	hereditární neuropatie se sklonem k tlakovým obrnám (HNPP)
hypothyreóza	
sarkoidóza	
Waldenströмова makroglobulinémie	
kryoglobulinémie	
choroba štěp – versus hostitel (graft – versus host)	
AIDS	

dnes uvažuje o primární nebo superponované imunologické poruše a nekrotizující vaskulitidě.

Léčebně se u této formy doporučují také intermittentní pulzy metylprednisolonu (např. 500 mg vždy 2 dny každé 2 týdny po dobu 1–3 měsíců), prednison v dávce 0,75 mg/kg/d nebo i intravenózní imunoglobulin v dávce 0,5 g/kg/d vždy 2 dny každé 2 týdny po dobu 1–3 měsíců.

Kraniální neuropatie se nejčastěji manifestuje okohybnou poruchou a postižením n. oculomotorius nebo abducens, méně často i n. trochlearis. Okulární diabetická neuropatie (nazývaná také diabetická oftalmoplegie) začíná často náhle bolestí kolem oka nebo v čele a někdy intenzivní retrobulbární bolest předchází jeden i více dnů (až týden) rozvoji oftalmoplegie. Při lézi n. III většinou jde o zevní oftalmoplegii bez postižení zornice. Parasympatická vlákna probíhají u n. III. na povrchu a vzhledem k tomu, že se v etiologii předpokládá intraneuální postižení (nejspíše ischemické) nemusí dojít k jejich poškození. Je třeba ale vždy vyloučit zobrazovacím vyšetřením jinou příčinu.

Diabetická okohybná porucha bývá reverzibilní, ke zlepšení dochází obvykle po 6. týdnech, k úpravě za 3–5 měsíců. Kraniální neuropatie může postihnout též n. facialis, ale zde je obtížná dif. dg. od časté Bellovy parézy. Diabetes je predispoziční faktor, ale neovlivňuje úpravu. U diabetiků bývá častější porucha chuti.

Izolované neuropatie na končetinách se vyskytují často v místě obvyklých **kompresí a úžinových syndromů**, protože periferní nervy diabetiků jsou zvýšeně vulnerabilní při kompresi. Nejčastější je syndrom karpálního tunelu s kompresí n. medianus, který se vyskytuje u diabetiků asi 3 krát častěji oproti normální populaci a častější výskyt je i v prediabetických stavech (Vinik et al., 2004; Plastino et al., 2011). Doporučuje se proto u idiopatických syndromů karpálního tunelu vyšetřovat alespoň glykémii nebo lépe orální glukózový toleranční test. Méně časté je postižení n. ulnaris (syndrom kubitálního tunelu) nebo komprese n. peroneus za hlavičkou fibuly.

N. cutaneus femoris lateralis bývá komprimován pod ligamentum inguinale mediálně od spina iliaca anterior (obrázek 5). Dochází k dysesteziím až palčivým bolestem na zevní straně stehna, kde se zjistí i porucha cití. Syndrom se nazývá *meralgia paresthetica*. Na velkém souboru 262 pacientů s meralgií byla potvrzena zvýšená incidence u diabetiků a rovněž pozitivní korelace se zvýšenou hmotností a věkem (Mondelli et al., 2007; Parisi et al., 2011). Jako diagnostický test i s event. terapeutickým efektem se používají lokální obstrukční bupivakainem (Marcain), případně i v kombinaci s lokálními steroidy. Mohou vzniknout i izolované **radikulopatie**, postižení jednotlivých spinálních kořenů. Zde je důležitá a často i obtížná diferenciální diagnóza proti jiné etiologii kořenových syndromů. Pomůže EMG a zobrazovací vyšetření páteře.

Multifokální diabetická neuropatie je poměrně vzácná, může postihovat různé kořeny, plexy i nervy, bývá často provázena bolestmi a vyskytují se i epizody se spontánní úpravou. U tohoto typu neuropatie je vždy nutné kompletní vyšetření jako u nediabetika k vyloučení jiné příčiny multifokální mononeuropatie (tabulka 2).

Diabetická proximální a někdy i distální **symetrická, převážně motorická** polyneuropatie je rovněž velmi vzácná. V popředí klinického obrazu bývá výraznější motorický deficit, slabost a atrofie svalstva stehna a paží, někdy i předloktí nebo bérů, které mohou být provázeny bolestmi. Vyskytuje se většinou u starších nemocných a často je současně patrná distální symetrická převážně senzitivní polyneuropatie. V diferenciální diagnóze je důležité odlišit v tomto případě i možnost jiné – nediabetické etiologie, především chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatii (CIDP) na základě vyšetření EMG (neurografie) a likvoru. Vyšší výskyt CIDP u diabetiků byl uváděn některými autory (Sharma et al., 2002; Haq et al., 2003), ale recentní studie zvýšený výskyt u diabetiků nepotvrdily a uzavírají, že jde jen o koincidenci (Chiò et al., 2009; Laughlin et al., 2009). Rozpoznání

CIDP u diabetiků je velmi významné pro zcela jinou terapii i prognózu. Demyelinizační charakter polyneuropatie a proteinocytologická disociace v likvoru jsou pro CIDP charakteristické. Ne každá neuropatie u diabetika musí být diabetická!

Bolestivé diabetické neuropatie významně ovlivňují kvalitu života a často jsou spojeny s dalšími komorbiditami. Proto jejich správné diagnostice i následné adekvátní terapii je třeba vždy věnovat velkou pozornost.

Literatura

1. Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220–2224.
2. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2011; 76: 1758–1765 (*Muscle Nerve* 2011; 6: 910–917).
3. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–534.
4. Dabby R, Sadeh M, Lampi Y, Gilad R, Watemberg N. Acute painful neuropathy induced by rapid correction of serum glucose levels in diabetic patients. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 707–709.
5. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620–628.
6. Ehler E. Neuropatická bolest u diabetické neuropatie. *Neurol. praxi* 2010; 11: 107–111.
7. Gemignani F. Acute painful diabetic neuropathy induced by strict glycemic control ("insulin neuritis"): The old enigma is still unsolved. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 249–250.
8. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67: 534–541.
9. Haq RU, Pendlebury WW, Fries TJ, Tandan R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in diabetic patients. *Muscle Nerve* 2003; 27: 465–470.
10. Hartemann A, Attal N., Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, Said G, Richard JL. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabetes Metab* 2011; 37: 377–388.
11. Chiò A, Plano F, Calvo A, Leone M, Mutani R, Cocito D. Piemonte and Valle D'Aosta Registry for CIDP (PARCIDP). Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: only a matter of chance? *Eur J Neurol* 2009; 16: 752–754.
12. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ III, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009; 73: 39–45.
13. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D, Lauria G. on behalf of the Toronto consensus panel on diabetic neuropathy. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 678–684.
14. Mondelli M, Rossi S, Romano C. Body mass index in meralgia paresthetica: a case-control study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 118–123.
15. Moravcová E, Bednařík J. Diabetická neuropatie. *Neurol. praxi* 2006; 2: 99–103.
16. Parisi TJ, Mandrekar J, Dyck PJ, Klein CJ. Meralgia paresthetica: relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus. *Neurology* 2011; 77: 1538–1542.
17. Plastino M, Fava A, Carmela C, De Bartolo M, Ermio C, Cristiano D, Ettore M, Abenavoli L, Bosco D. Insulin resistant

ce increases risk of carpal tunnel syndrome: a case-control study. *J Peripher Nerv Sys* 2011; 16: 186–190.

18. Pluijms W, Huygen F, Cheng J, Mekhail N, van Kleef M, van Zundert J, van Dongen R. 18. Painful diabetic polyneuropathy. *Pain Pract* 2011; 11: 191–198.

19. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ram AD, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 2002; 59: 758–765.

20. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Backonja M, Vinik AI, Boulton AJM. on behalf of the Toronto expert panel on diabetic neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Reviews* 2011; 27: 629–638.

21. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Reviews* 2012; 28(Suppl 1): 8–14.

22. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med* 2008; 9: 660–674.

23. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1783–1788.

24. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple procedure using thermal perception. *Postgrad Med J* 2002; 78: 541–542.

25. Wu Z, Mata M, Fink DJ. Prevention of diabetic neuropathy by regulatable expression of HSV-mediated erythropoietin. *Mol Ther* 2011; 19: 310–317.

26. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Invest* 2011; 2: 18–32.

27. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2): S255–S261.

28. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009; 10: 393–400.

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
ambler@fnplzen.cz

