

Validita a prediktivní hodnota skrínigových testů u prediabetické a časné diabetické polyneuropatie

Validity and Predictive Value of Screening Tests in Prediabetic and Early Diabetic Polyneuropathy

Souhrn

Cíl: Ověřit validitu a prediktivní hodnotu vybraných skrínigových testů pro detekci polyneuropatie – The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) a The Utah Early Neuropathy Scale (UENS), a skrínigového testu pro detekci neuropatické bolesti – DN4 – u pacientů s prediabetem a časným diabetem mellitem 2. typu (preDM/eDM2). **Soubory a metodika:** Soubor 17 pacientů s preDM a 48 pacientů s eDM2 (s trváním do tří let) a kontrolní skupina 40 zdravých dobrovolníků bez poruchy glukózového metabolismu byly extenzivně vyšetřeny se zaměřením na detekci neuropatie silných (LFN) a tenkých vláken (SFN). **Výsledky:** Možná diabetická periferní neuropatická bolest (DPNP) byla detekována u 15 preDM/eDM2 pacientů (23,1 %). DN4 prokázal schopnost diferencovat pacienty s DPNP a bez ní, optimální cut-off hodnota však byla nižší než doporučovaná (≥ 1 bodů). Pomocí MNSI I bylo možné odlišit nemocné s klinicky podporovanou SFN (cut-off > 1 bod), zatímco pomocí MNSI II bylo možné diferencovat nemocné s klinicky i laboratorně podporovanou LFN ($p = 0,003$; $p < 0,001$) při použití doporučeného kritéria ≥ 2 – ≥ 3 body. Pomocí UENS bylo navíc možné diskriminovat i nemocné s klinicky podporovanou SFN ($p = 0,038$), nikoliv však nemocné s laboratorně podporovanou SFN. **Závěry:** Pomocí DN4 bylo možné detekovat nemocné s DPNP, při použití doporučených limitních hodnot má však spíše charakter konfirmačního než skrínigového testu s vysokou specificitou a nižší senzitivitou. Pomocí MNSI I bylo možné diskriminovat nemocné s klinicky podporovanou SFN, avšak nikoli při použití doporučené hodnoty cut-off > 7 bodů. Pomocí MNSI II a UENS bylo možné u nemocných s preDM/eDM2 spolehlivě diskriminovat jedince s LFN a bez ní, pouze UENS však byl schopen diskriminovat nemocné s klinicky podporovanou SFN. Žádný z testů neprokázal dostatečnou validitu v detekci laboratorně podporované SFN.

Abstract

Aim: To confirm the validity and predictive value of selected screening tests for neuropathy – The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and The Utah Early Neuropathy Scale (UENS), and a screening test for detection of neuropathic pain – DN4 – in a population of patients with prediabetes and early type 2 diabetes mellitus (preDM/eDM2). **Patients and methods:** Groups of 17 preDM and 48 eDM2 patients (with duration of disease < 3 years), and a control group of 48 healthy subjects without impaired glucose metabolism were extensively evaluated with a focus on large fiber (LFN) and small fiber neuropathy (SFN). **Results:** Possible diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP) was detected in 15 preDM/eDM2 patients (23.1%). DN4 significantly discriminated patients with and without DPNP, the optimal cut-off value being lower than recommended (≥ 1 point). MNSI I discriminated patients with and without clinically-based SFN (using cut-off > 1 point), while MNSI II discriminated effectively patients with and without both clinically- and laboratory-based LFN ($p = 0.003$, $p < 0.001$) using recommended cut-offs of ≥ 2 – ≥ 3 points. In addition, UENS discriminated patients with and without clinically-based SFN ($p = 0.038$) but not those with and without laboratory-based SFN. **Conclusions:** DN4 is able to discriminate patients with and without DPNP; the recommended cut-off values, however, provide high specificity but low sensitivity (i.e. attributes typical for a confirmatory, not a screening test). MNSI I discriminated patients with clinically-based SFN, although not when the recommended cut-off value of > 7 points was used. Both MNSI II and UENS reliably discriminated preDM/eDM2 patients with and without LFN while only UENS discriminated patients with and without clinically-based SFN. Neither test was useful for detection of laboratory-based SFN.

Š. Buršová^{1,2}, E. Vlčková^{1,2},
M. Hnojčíková^{1,2}, M. Němec¹,
P. Dubový^{2,3}, L. Dušek⁴,
J. Jarkovský⁴, J. Bělobrádková⁵,
J. Bednařík^{1,2}

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut MU, Brno

³ Anatomický ústav LF MU, Brno

⁴ Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

⁵ Diabetologické centrum Interní gastroenterologické kliniky LF MU a FN Brno



MUDr. Šárka Buršová
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: bursova@email.cz

Přijato k recenzi: 24. 1. 2012

Přijato do tisku: 16. 2. 2012

Klíčová slova

prediabetes – diabetes mellitus 2. typu – neuropatie tenkých vláken – neuropatie silných vláken – časná diabetická neuropatie

Key words

prediabetes – type 2 diabetes mellitus – small-fiber neuropathy – large-fiber neuropathy – early diabetic neuropathy

Vytvořeno s podporou grantového projektu IGA MZČR č. NS 9667-4 bolestivá diabetická neuropatie, projekt specifického výzkumu MUNI/A/0765/2011 a projektu „CEITEC – Středoevropský technologický institut“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Úvod

Porucha glukózové tolerance (IGT) byla v několika studiích potvrzena jako častá příčina idiopatické neuropatie tenkých vláken (Small-Fiber Neuropathy, SFN), s udávanou prevalencí IGT mezi 34–35,6 %, což je 3krát více než u stejně staré kontrolní populace [1]. V naší studii u pacientů s neuropatií tenkých vláken tvořila IGT 14,3 % případů [2]. Pokud jsme však vyloučili případy s jinou zjištěnou příčinou SFN než IGT, tak IGT tvořila 32,1 % kryptogenních případů, což je srovnatelné s ostatními studiemi. Asociace mezi poruchou glukózové tolerance a polyneuropatií však dosud nebyla prokázána v prospektivní studii [3] a je nutno počkat na výsledek další studie [4]. V jiné studii u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (DM2) nebo IGT a neuropatickou bolestí v oblasti nohou jsme vyšetřili šest nemocných s IGT a všichni měli známky postižení senzitivních tenkých nervových vláken potvrzené jak abnormální hodnotou hustoty intraepidermálních nervových vláken (IntraEpidermal Nerve Fiber Density, IENFD), tak abnormálním termickým prahem (Thermal Perception Threshold, TPT) [5], což je v souladu s názorem, že neuropatie asociovaná s IGT je převážně typu SFN. U časně diabetické neuropatie jsou podobně jako u IGT postižena převážně senzitivní nervová vlákna [6,7].

Ke skríningu diabetické polyneuropatie jsou používány jak jednotlivé jednoduché klinické testy (nejčastěji vyšetření vibrační citlivosti ladičkou nebo tlakové citlivosti 10g monofilamentem), tak komplexní validované skrínigové testy, které obsahují exaktně definovanou kombinaci klinických vyšetření, v některých případech současně s identifikací senzitivních symptomů. Mezinárodně zřejmě nejrozšířenějším skrínigovým testem je The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), který má sebehodnotící dotazníkovou část vyplňovanou pacientem a následně skórovanou (MNSI I), a dále část klinickou, založenou na jednoduchém hodnocení trofických změn, reflexu Achillovy šlachy, vibrační a tlakové citlivosti (MNSI II). Tento skrínigový test je pro potřeby definitivního stanovení diagnózy doplněn elektrofyzilogickým vyšetřením (The Michigan Diabetic Neuropathy Score, MDNS) [8] podobně jako další často užívaný test: The Total Neuropathy Score (TNS) [9]. V současnosti existuje

více než deset publikovaných a validovaných systémů ke skórování tíže polyneuropatie [10].

Většina skrínigových metod a testů, stejně jako škál, užívaných k detekci a skórování tíže jak obecně polyneuropatie, tak specificky diabetické distální symetrické senzomotorické polyneuropatie, favorizuje postižení silných nervových vláken.

V naší literatuře se používá pětistupňová klasifikace podle Vondrové, která je rovněž výlučně založena na EMG nálezů a klinických příznacích postižení silných vláken (tj. reflexologickém nálezů, poruše vibrační citlivosti, propiocepce a přítomnosti paréz) [11,12].

Nověji byl zaveden The Utah Early Neuropathy Scale (UENS), který reflektuje nové poznatky o významném a častém postižení tenkých nervových vláken zejména v časně fázi diabetické polyneuropatie. Klade důraz především na poruchu algické percepcce na dolních končetinách. Tento test má vyšší senzitivitu a lépe koreluje s nálezů laboratorních metod než MDNS [13].

Neuropatická bolest představuje spolu s dalšími senzitivními symptomy častý iniciační příznak diabetické polyneuropatie. Existuje několik validovaných skrínigových testů, které jsou schopny diskriminovat neuropatickou a nociceptivní bolest [14]. Mezi nejčastěji používanými a přitom jednoduchými patří tzv. DN4 [15].

Cíl

Ověřit validitu a prediktivní hodnotu vybraných skrínigových testů – MNSI a UENS u prediabetické a časně diabetické polyneuropatie.

Ověřit validitu a prediktivní hodnotu DN4 v detekci periferní diabetické neuropatické bolesti.

Soubor

V období leden 2009–prosinec 2010 byly na Neurologické klinice LF MU a FN Brno skrínigově vyšetřeni pacienti s diabetem mellitem 2. typu (DM2), IGT nebo abnormální glukózou na lačno (Impaired Fasting Glucose, IFG), u kterých byla diagnóza stanovena na základě kritérií Světové zdravotnické organizace [16] a doporučení české diabetologické společnosti [17], a to bez ohledu na přítomnost neuropatických příznaků. Do studie byly zařazeny případy, které splňovaly následující vstupní kritéria:

1. trvání DM2 < 3 roky (tj. doba od stanovení diagnózy nebo objevení prvních příznaků s možným vztahem k diabetu), nebo trvání IFG anebo IGT < 1 rok.
2. vyloučení nemocí či stavů známých jako běžná možná alternativní příčina neuropatie (viz Metodika).

Zařazeno bylo:

- a) 48 pacientů s DM2 (30 mužů, 18 žen); věk: medián 59 let, 5.–95. kvantil: 32–71 let; trvání diabetu mellitu: medián 9 měsíců, rozmezí 1–36 měsíců – skupina časně DM2 (eDM2);
- b) 17 pacientů s buďto IFG, nebo IGT (10 mužů, 7 žen); věk: medián 62 let, 5.–95. kvantil: 35–74 let; trvání prediabetu: medián 1 měsíc, rozmezí 1–12 měsíců – skupina prediabetická (preDM);
- c) 40 zdravých dobrovolníků (23 mužů, 17 žen) bez diabetu či prediabetu; věk: medián 54,5 let, 5.–95. kvantil: 35–71 let – kontrolní skupina.

Metodika

Vyloučení alternativní příčiny neuropatie

Všichni předběžně vyšetřeni pacienti s DM2, prediabetem a kontrolní subjekty absolvovali před zařazením do studie následující vyšetření k vyloučení alternativní příčiny polyneuropatie:

- Detailní anamnézu zaměřenou na předchozí či současné onemocnění či léčbu, zejména: familiární výskyt neuropatie, přítomnost malignity, systémové vaskulitidy nebo zánětlivého onemocnění jater, ledvin, krvevotby, aplikaci neurotoxických léků.
- Kvantifikace konzumace alkoholu a potvrzení škodlivého užívání alkoholu a možné alkoholové závislosti byla prováděna pomocí The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [18]. Jako limitní hodnota škodlivého užívání alkoholu byla použita hodnota ≥ 8 AUDIT skóre. Příjem alkoholu byl dále kvantifikován pomocí tzv. standardního nápoje (s.d.). Použili jsme limitní hodnotu 21/14 (muži/ženy) s.d./týden odpovídající 48/32 g alkoholu/den (tj. 3/2 české standardní nápoje) [2]. Pacienti a kontroly se škodlivým užíváním alkoholu přesahujícím limitní hodnoty buďto AUDIT skóre nebo počtu stan-

dardních nápojů nebyli zařazeni do studie.

- Abnormality následujících laboratorních testů sloužily jako vylučující kritéria: testy funkce ledvin (urea, kreatinin) a jater (bilirubin, transaminázy), anti-nukleární faktor, elektroforéza bílkovin v séru, hormony štítné žlázy, karbohydrát deficientní transferin, hladina vitamínu B12 a kyseliny listové v séru, významné změny krevního obrazu (včetně počtu krevních destiček a elevace středního objemu erytrocytu).

Všechny kontrolní subjekty měly normální hladinu glykemie v séru nalačno a perorální glukózový toleranční test.

Vyšetření prediabetických a diabetických pacientů

U všech nemocných jsme zjišťovali body mass index (BMI), přítomnost arteriální hypertenze a kouření.

Bolest byla klasifikována jako nociceptivní a neuropatická. Jako možná diabetická periferní neuropatická bolest (DPNP) byly klasifikovány případy s převažující distální a oboustrannou bolestí v oblasti nohou, která měla typický neuropatický charakter (tj. bolest charakteru pálení či bolestivého chladu), ale spoň střední intenzitu (≥ 3 body na Likertově numerické hodnotící škále, kde 0 reprezentuje „žádnou bolest“ a 10 „nejhorší možnou bolest“) a chronické trvání (tzn. > 6 měsíců). Tyto případy korespondovaly s kritérii možné neuropatické bolesti podle systému odstupňování diagnostické spolehlivosti přítomnosti neuropatické bolesti [19].

Klinické neurologické vyšetření zahrnovalo zhodnocení výbavnosti šlachových a okosticových reflexů, svalové síly, zhodnocení troficity svalů, kůže a kožních adnex, a vyšetření citlivosti.

Propriocepce charakteru polohocitu a pohybocitu byla vyšetřena v oblasti palců nohou.

Taktilní citlivost a přítomnost taktilní alodynne byly vyšetřovány smotkem vaty na špejli.

Kožní tlaková citlivost byla vyšetřována pomocí Semmes-Weinsteinova 10gramového monofilamentu a citlivost pro bolest kalibrovanou sterilní pomůckou NeurotipTM, spolu s monofilamentem kombinovanou v tzv. Neuropenu (Owen-Mumford Ltd, Oxford, UK). Vyšet-

ření 10gramovým monofilamentem bylo prováděno na dorzu palce mezi nehtem a distálním interfalangeálním kloubem. Náhodně bylo aplikováno pět skutečných a pět falešných stimulů a za normální bylo považováno ≥ 8 správných odpovědí z 10 aplikovaných. Pomocí Neurotipu byla podobně vyšetřována citlivost pro bolest, kdy na plantární ploše palce nohy byly aplikovány náhodně ostré a tupé podněty a pacient je měl rozpoznávat [20].

Vibrace pomocí graduované ladičky 128 Hz byla vyšetřována na mediálním kotníku a dorzu palce nohy bilaterálně a k hodnocení byly použity publikované normy adjustované pro věk [21].

K hodnocení termické citlivosti byla použita pomůcka Tip-therm[®] (GmbH, Brügggen, Germany). Vyšetřující střídavě náhodně přikládal oba konce na špičku palce nohy a vyšetřovaný měl za úkol rozlišit chladný a teplý (méně chladný) podnět. Za normální odpověď bylo považováno ≥ 8 správných odpovědí [22].

Hodnocení prahu termické percepce (TPT) bylo prováděno pomocí systému Neurosensory analyser – modelu TSA-II (Medoc TSA 2001; Medoc, Ramat Yishai, Israel). Termické prahy byly vyšetřovány na dorzu pravé nohy za použití metody Limitů (randomizovaná a nerandomizovaná varianta) a metody Úrovní, a to jak pro teplo, tak pro chlad [23,24]. K hodnocení byly použity naše vlastní normativní hodnoty [25].

Hodnocení prahu vibrační percepce (Vibration Perception Threshold, VPT) bylo prováděno pomocí systému Vibratory sensory analyser – model VSA-3000 (Medoc, Ramat Yishai, Israel). Vibrační prahy byly vyšetřovány na plantární ploše hlavičky II.–III. metatarzu pravé nohy za použití metody Limitů a Úrovní. K hodnocení byly použity naše vlastní normativní hodnoty [25].

Spektrální analýza variability srdeční frekvence (SAVSF) byla vyšetřena pomocí systému VarCor PF 7 (Dimeia group, Olomouc, ČR). Nejméně 300 R-R intervalů bylo analyzováno ve třech následných pozicích leh-stoj-leh a k hodnocení byla použita naše vlastní normativní data [26].

Elektromyografie (EMG) a kondukční studie (NCS) byly vyšetřeny na elektromyografu Keypoint II (Dantec, Skovlunde, Denmark) a výsledky byly hodnoceny pomocí vlastních normativních dat [27].

Hodnocení intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken (IENFD)

bylo provedeno ve vzorcích kožních biopsií z distálního bérce a u části pacientů také z proximálního stehna. Detaily použité metodiky byly publikovány [24,28,29] a jsou v souladu s recentními doporučeními [30]. K analýze byla použita vlastní normativní data [25].

Klinicky podporovaná neuropatie silných vláken (Large-Fiber Neuropathy, LFN klinická) byla definována jako areflexie patelárního reflexu a/nebo reflexu Achillovy šlachy oboustranně a abnormalita nejméně jedné ze senzitivních modalit, tj. propriocepce, taktilní, tlakové nebo vibrační citlivosti, a to oboustranně.

Laboratorně podporovaná neuropatie silných vláken byla definována jako abnormalita EMG/NCS podporující polyneuropatii a současně abnormalita VPT.

Klinicky podporovaná neuropatie tenkých vláken (SFN klinická) byla definována jako abnormalita jak termické citlivosti, tak citlivosti pro bolest oboustranně.

Laboratorně podporovaná neuropatie tenkých vláken byla definována jako abnormalita IENFD i TPT.

Pro polyneuropatii asociovanou s prediabetem/časným diabetem (Prediabetes/Early Diabetes Associated Polyneuropathy, PEDAP) jsme stanovili dvě alternativní kritéria:

- PEDAP 1 + 1: nejméně jeden objektivní klinický příznak a jednu laboratorní abnormalitu jako známky postižení tenkých nebo silných vláken;
- PEDAP 2 + 2: nejméně dva objektivní klinické příznaky a dvě laboratorní abnormality jako známky postižení tenkých nebo silných vláken.

Senzitivní neuropatie tenkých vláken byla definována na základě kritérií dle Stevarta et al [31] a Lacomise [32] včetně vylučujících známek postižení silných nervových vláken (tj. porucha propriocepce na palci, porucha vibrace na kotnících a proximálněji, distální svalová slabost a atrofie, generalizovaná areflexie, abnormální nález na rutinním EMG/NCS).

DN4

Česká verze skriningového testu DN4 (příloha 1), který byl validován k diskriminaci neuropatické a non-neuropatické bolesti [15], byla přeložena do českého jazyka s použitím metody „forward-backward translation“. Obsahuje dvě varianty skóre: kratší, dotazníkovou část (DN4 I) založe-

nou na zjištění přítomnosti typických deskriptorů neuropatické bolesti a výskytu doprovodných pozitivních senzitivních symptomů (doporučené cut-off ≥ 3 body ze 7 možných), a širší verzi skóre (DN4 II), v níž je část DN4 I doplněna třemi jednoduchými klinickými testy kožní citlivosti (doporučené cut-off ≥ 4 body z 10 možných).

MNSI

Česká verze skrínovacího testu, který byl validován k detekci diabetické polyneuropatie [8,33], byla přeložena do českého jazyka s použitím metody „forward-backward translation“. Test je složen z úvodní sebehodnotící dotazníkové části (MNSI I) a následné klinické části (MNSI II). MNSI I vyplňuje pacient-diabetik a obsahuje 15 položek, z toho 13 je skórováno a doporučované cut-off skóre je > 7 bodů (příloha 2a). Klinická část je složena z jednoduchého klinického vyšetření hodnotícího vzhled a troficitu kůže, výbavnost reflexu Achillovy šlachy, vibrační a tlakovou citlivost (pomocí ladičky a 10gramového monofilamenta) (příloha 2b). K hodnocení byla použita dvě alternativní cut-off skóre: ≥ 2 body a ≥ 3 body [34].

UENS

Utažská škála pro detekci neuropatie byla přeložena do českého jazyka s použitím metody „forward-backward translation“. Je založena na jednoduchém klinickém vyšetření obsahujícím hodnocení síly extenze, vibrace a polohocitu palců u nohou, přítomnosti alodynies nebo hyperestezie na noze, výbavnosti reflexu Achillovy šlachy a zejména vyšetření algické citlivosti na dolní končetině, na které je kladen největší důraz. Dolní končetina je pro účel tohoto vyšetření rozdělena topicky do šesti segmentů počínaje prsty a konče distální částí stehna, algická percepce je hodnocena 0–2 body v každém z těchto 12 segmentů a tvoří tak 24 ze 42 možných bodů (příloha 3). Jako cut-off skóre byla použita hodnota > 6 bodů, odvozená z výsledků souboru jedinců bez neuropatie v práci prezentující UENS [13].

Statistická analýza

K popisu charakteristik souboru jsme použili frekvenční analýzu, dále odhad mediánu, 5. a 95. percentilů. Pro statistické hodnocení rozdílů mezi skupinami jsme použili Fisherův exaktní test. Plánovaný vzorek je zcela dostatečný pro

Příloha 1. Test DN 4.

Dotazníková část

Otázka 1: Má bolest jednu nebo více níže uvedených charakteristik? (odpovídá pacient)

| | ANO | NE |
|-------------------------------------|-----|----|
| 1. Pálení (pálivá bolest) | | |
| 2. Bolestivý chlad | | |
| 2. Pocit elektrických šoků (výbojů) | | |

Otázka 2: Je bolest spojena s jedním nebo více příznaky v oblasti bolesti?

| | ANO | NE |
|----------------|-----|----|
| 4. Brnění | | |
| 5. Mravenčení | | |
| 6. Necitlivost | | |
| 7. Svědění | | |

Skóre pacienta v dotazníkové části (DN4 I):/7 (cut-off $\geq 3/7$)

Vyšetření pacienta

Otázka 3: Je tato bolest lokalizována v oblasti, v níž lze klinickým vyšetřením odhalit jednu nebo obě následující poruchy? (porovnáním s citlivostí v nebolestivé oblasti)

| | ANO | NE |
|---|-----|----|
| 8. Snížená citlivost na dotyk | | |
| 9. Snížená citlivost na tlak (von Frey č. 13) | | |

Otázka 4: Může být bolest vyvolána nebo zvýrazněna v bolestivé oblasti?

| | ANO | NE |
|---|-----|----|
| 10. Třením smotkem vaty (dynamická taktilní alodynie) | | |

Celkové skóre pacienta (DN4 II):/10 (cut-off $\geq 4/10$)

Vysvětlivky: ano = 1 bod, ne = 0 bodů

Upraveno dle [15].

Příloha 2a. Dotazník MNSI I.

A. Dotazníková část (vyplňuje pacient)

| | |
|--|--|
| 1. Máte pocit zhoršení citlivosti končetin nebo nohou? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 2. Měl jste někdy pocit pálivé bolesti končetin nebo nohou? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 3. Jsou vaše nohy přecitlivělé na dotyk? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 4. Míváte křeče končetin nebo nohou? | <input type="checkbox"/> 0 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 5. Měl jste někdy píchání nebo bodání v nohou? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 6. Vnímáte bolestivě i dotyk příkrývky s pokožkou? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 7. Jste při koupání schopen rozlišit teplou a studenou vodu? | <input type="checkbox"/> 0 Ano <input type="checkbox"/> 1 Ne |
| 8. Měl jste již někdy otevřenou ránu na noze? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 9. Řekl Vám někdy lékař, že máte polyneuropatii? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 10. Cítíte se většinu času slabý? | <input type="checkbox"/> 0 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 11. Jsou vaše příznaky horší v noci? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 12. Bolí vás končetiny při chůzi? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 13. Jste schopen cítit nohy při chůzi? | <input type="checkbox"/> 0 Ano <input type="checkbox"/> 1 Ne |
| 14. Máte na nohou tak suchou kůži, že vznikají praskliny? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| 15. Prodělal jste amputaci? | <input type="checkbox"/> 1 Ano <input type="checkbox"/> 0 Ne |
| Celkové hodnocení: |/13 |

Interpretace: > 7 bodů signalizuje přítomnost diabetické neuropatie.

Příloha 2b. Klinická část – MNSI II.

B. Klinické vyšetření (provede lékař)

| | | | | | |
|----|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--|
| 1. | Vzhled nohou | | | | |
| | | Vpravo | | Vlevo | |
| | a. Normální | <input type="checkbox"/> 0 | Ano <input type="checkbox"/> 1 | Normální | <input type="checkbox"/> 0 Ano <input type="checkbox"/> 1 Ne |
| | b. Pokud ano, zatrhni odpovídající: | | | Pokud ano, zatrhni odpovídající: | |
| | deformity | <input type="checkbox"/> | | deformity | <input type="checkbox"/> |
| | suchá kůže, kalus | <input type="checkbox"/> | | suchá kůže, kalus | <input type="checkbox"/> |
| | infekce | <input type="checkbox"/> | | infekce | <input type="checkbox"/> |
| | fisury | <input type="checkbox"/> | | fisury | <input type="checkbox"/> |
| | jiné | <input type="checkbox"/> | | jiné | <input type="checkbox"/> |
| | specifikuj: | | | specifikuj: | |

| | | | | | |
|----|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 2. | Ulcerace | Ne | Ano | Ne | Ano |
| | | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 |

| | | | | | | | |
|----|-------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 3. | Reflex Achillovy šlachy | výbavný | facilitace | nevýbavný | výbavný | facilitace | nevýbavný |
| | | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,5 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,5 | <input type="checkbox"/> 1 |

| | | | | | | | |
|----|---------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 4. | Vibrace | přítomna | snížená | chybí | přítomna | snížená | chybí |
| | | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,5 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,5 | <input type="checkbox"/> 1 |

| | | | | | | | |
|----|----------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 5. | Monofilamentum | normální | snížené | chybí | normální | snížené | chybí |
| | | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,5 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0,5 | <input type="checkbox"/> 1 |

Podpis: _____

Celkové skóre _____ /10 bodů

Instrukce:

Část A je vyplňována pacientem a z formuláře je odstraněno bodové hodnocení jednotlivých položek

Část B: končetina musí být prohřátá (> 30 °C).

Vibrace je vyšetřována ladičkou C 128 na dorzu distálního interfalangeálního kloubu palce, který je opřen o podložku. Porovnává se délka vnímání vibrace s vnímáním vyšetřujícího na distálním článku palce ruky. Normálně je vnímána vibrace na palci ruky o 5 s déle. Pokud je rozdíl menší než 10 s, je hodnocena vibrace jako přítomna (0). Pokud je vibrace na palci ruky vyšetřujícího vnímána o > 10 s déle, jde o oslabení (0,5), pokud pacient vibraci vůbec nevnímá, jde o chybění vibrace (1).

Reflex šlachy Achillovy: lehká pasivní dorziflexe nohy. Při nevýbavnosti použít Jendrassikův manévr, pokud je reflex výbavný pouze po facilitaci, skórovat jako oslabení (0,5).

Monofilamentum 10 g: noha je opřena o podložku, filamentum se několikrát cvičně ohne zatlačením o podložku. Testuje se dotyk na dorzu palce mezi distálním interfalangeálním kloubem a nehtovým lůžkem, tlakem který právě ohne monofilamentum, kolmo k podložce, dotyk je krátký (< 1 s).

Celkem 10 pokusů, z toho 5 slepých, skóre ≥ 8 správných: 0 bodů, 1–7 správných: 0,5 bodů, 0 správných odpovědí: 1 bod. Chybnou odpovědí je také, pokud pacient neví.

Upraveno podle: <http://www.med.umich.edu/mdrtc/profs/survey.html#mnsi>

provedení takových srovnání s rozlišovací schopností + 5 %, při plně akceptovatelné úrovni chyby I. druhu < 5 % a chyby II. druhu < 20 %. Byla provedena analýza ROC křivek (Receiver-Operating characteristics Curve) s cílem zhodnotit schopnost jednotlivých testů, skóre a škál diskriminovat pacienty s prediabetem a časným diabetem 2. typu s přítomností a bez přítomnosti neuropatické bolesti (DN4) a s přítomností neuropatie a bez ní (MNSI a UENS). Dále byly kalkulovány tzv. konstruktová validita testů (kdy konstruktem byla přítomnost neuropatie na základě předem definovaných kritérií) se stanovením senzitivity a specifity, a dále pozitivní a negativní prediktivní hodnoty standardním způsobem. Validita a prediktivní hodnota byly kalkulovány jednak za použití cut-off hodnot doporučených tvůrci testu nebo autory validačních studií, jednak byly kalkulovány optimální cut-off hodnoty pro daný soubor nemocných na základě ROC analýz. Standardní hodnota $\alpha < 0,05$ byla použita jako hranice statistické významnosti.

provedení takových srovnání s rozlišovací schopností + 5 %, při plně akceptovatelné úrovni chyby I. druhu < 5 % a chyby II. druhu < 20 %. Byla provedena analýza ROC křivek (Receiver-Operating characteristics Curve) s cílem zhodnotit schopnost jednotlivých testů, skóre a škál diskriminovat pacienty s prediabetem a časným diabetem 2. typu s přítomností a bez přítomnosti neuropatické bolesti (DN4) a s přítomností neuropatie a bez ní (MNSI a UENS). Dále byly kalkulovány tzv. konstruktová validita testů (kdy konstruktem byla přítomnost neuropatie na základě předem definovaných kritérií) se stanovením senzitivity a specifity, a dále pozitivní a negativní prediktivní hodnoty standardním způsobem. Validita a prediktivní hodnota byly kalkulovány jednak za použití cut-off hodnot doporučených tvůrci testu nebo autory validačních studií, jednak byly kalkulovány optimální cut-off hodnoty pro daný soubor nemocných na základě ROC analýz. Standardní hodnota $\alpha < 0,05$ byla použita jako hranice statistické významnosti.

provedení takových srovnání s rozlišovací schopností + 5 %, při plně akceptovatelné úrovni chyby I. druhu < 5 % a chyby II. druhu < 20 %. Byla provedena analýza ROC křivek (Receiver-Operating characteristics Curve) s cílem zhodnotit schopnost jednotlivých testů, skóre a škál diskriminovat pacienty s prediabetem a časným diabetem 2. typu s přítomností a bez přítomnosti neuropatické bolesti (DN4) a s přítomností neuropatie a bez ní (MNSI a UENS). Dále byly kalkulovány tzv. konstruktová validita testů (kdy konstruktem byla přítomnost neuropatie na základě předem definovaných kritérií) se stanovením senzitivity a specifity, a dále pozitivní a negativní prediktivní hodnoty standardním způsobem. Validita a prediktivní hodnota byly kalkulovány jednak za použití cut-off hodnot doporučených tvůrci testu nebo autory validačních studií, jednak byly kalkulovány optimální cut-off hodnoty pro daný soubor nemocných na základě ROC analýz. Standardní hodnota $\alpha < 0,05$ byla použita jako hranice statistické významnosti.

Příloha 3. The Utah Early Neuropathy Scale.

| | | | | | |
|--|-------|--------|--|-------|-----------------------|
| Jméno pacienta: | | | The Utah Early Neuropathy Scale | | |
| Datum vyšetření: | | | | | |
| Vyšetření motoriky: extenze palce u nohy | vlevo | vpravo | Segmenty pro vyšetření algické percepce | | |
| 0: normální síla; 2: oslabení | | | levá dolní končetina | | pravá dolní končetina |
| celkem obě strany (0–4) | | | | | |
| Vyšetření algické percepce | | | | | |
| 0: normální | vlevo | vpravo | | | |
| 1: pro každý segment se sníženou citlivostí | | | | | |
| 2: pro každý segment s necitlivostí | | | | | |
| celkem obě strany (0–24) | | | | | |
| Vyšetření přítomnosti alodynie/hyperestezie | | | | | |
| 0: normální | vlevo | vpravo | | | |
| 1: pokud přítomna na noze či prstech | | | | | |
| celkem obě strany (0–2) | | | | | |
| Vyšetření citlivosti silných vláken | | | Šlachové reflexy | | |
| 0: normální; 1: snížená; 2: necitlivost | vlevo | vpravo | 0: normální; 1: snížené; 2: areflexie | vlevo | vpravo |
| vibrace palec u nohy | | | RŠA | | |
| čas | s | s | Celkem obě strany (0–4) | | |
| polohocit palec u nohy | | | | | |
| celkem obě strany (0–8): | | | | | |
| Celkové skóre (0–42): | | | | | |

Instrukce:

K provedení je potřeba pomůcka k vyšetření algické percepce (např. Neuropen) a ladička C 128 Hz. Algickou citlivost je třeba nejprve vyzkoušet v nepostížené kožní oblasti. Vlastní vyšetření je prováděno na dorzální ploše palce, dorza nohy, bérce a stehna postupně od palce proximálně po 1–2 cm. Necitlivost je skórována 2 body, snížená citlivost („méně ostré, než lze očekávat“) 1 bodem. Vibrace je testována na dorzu distálního interfalangeálního kloubu palce nohy, percepce kratší než 10 s je považována za sníženou. Upraveno dle [13].

Výsledky

Demografické a klinické charakteristiky souborů

Nebyly zjištěny rozdíly ve věku a zastoupení pohlaví mezi studovanými skupinami. Kontrolní skupina měla signifikantně nižší body mass index (BMI) a nižší podíl jedinců s arteriální hypertenzí ve srovnání se sdílenou skupinou preDM/eDM2, zatímco podíl nemocných s abnormálním AUDIT skóre, počtem standardních drinků a kuračů se nelišil.

Byl přítomen trend k vyšší frekvenci jak klinických příznaků, tak laboratorních abnormalit svědčících pro neuropatii u eDM2 pacientů ve srovnání s pacienty s prediabetem s výjimkou IENFD hodnot z distálního lýtky, které byly statisticky významně častěji abnormální u eDM2 skupiny (p = 0,005). Absolutní hodnoty IENFD jak z proximálního stehna,

tak z distálního lýtky byly však pouze nevýznamně nižší ve skupině eDM2 (p = 0,362 a 0,133).

Z těchto důvodů byla data z obou skupin nemocných s poruchou glukózového metabolismu (preDM/eDM2) srovnávána souhrnně s kontrolní skupinou.

Neuropatická bolest typu DPNP a DN4

Možná neuropatická bolest typu DPNP byla přítomna u 12 eDM2 (25,6 %) a 3 preDM (17,6 %) pacientů, dohromady tedy u 15 (23,1 %) preDM/eDM2 případů (DPNP+ podskupina). Zbývajících 50 nemocných tvořilo podskupinu DPNP-. V kontrolní skupině jsme přítomnost neuropatické bolesti charakteru DPNP neznamenali (tab. 1).

U všech 15 nemocných, klasifikovaných při zařazení do studie jako možná

DPNP, byla splněna PEDAP 1 + 1 kritéria a u 8 z nich PEDAP 2 + 2 kritéria, což potvrdilo neuropatický charakter bolesti.

Abnormální skóre DN4 I bylo zjištěno u 8 z 15 (53,3 %) nemocných ze skupiny DPNP+ a u 5 z 50 DPNP- případů (10,0 %). Abnormální skóre DN4 II bylo přítomno u 6 z 15 nemocných ze skupiny DPNP+ (40,0 %) a u 2 z 50 nemocných ze skupiny DPNP- (4,0 %). Validita a prediktivní hodnota abnormálního skóre DN4 I, II a DN4 I a/nebo II jsou uvedeny v tab. 2.

Optimální hodnotou cut-off pro DN4 I a II však byla hodnota ≥ 1, které ve srovnání s cut-off hodnotami, doporučenými tvůrci testu vedly k vyšší diskriminační schopnosti testu (viz hodnota plochy pod křivkou – AUC – Area Under Curve), vyšší senzitivitě, avšak na úkor specifity (tab. 3).

Tab. 1. Podíl abnormálních nálezů jednotlivých testů v hodnocených skupinách.

| Parametr | eDM2 (n = 48) | preDM (n = 17) | Souhrnná data preDM/eDM2 (n = 65) | Kontroly (n = 40) | p hodnota* |
|---|------------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------|
| DPNP – n (%) | 12 (25,6) | 3 (17,6) | 15 (23,1) | 0 (0,0) | 0,0004 |
| UENS abnormalita – n (%) | 12 (25,0) | 4 (23,5) | 16 (24,6) | 2 (5,0) | 0,007 |
| MNSI II abnormalita (cut-off > 2) – n (%) | 32 (47,9) | 9 (52,9) | 32 (49,2) | 9 (22,5) | 0,007 |
| MNSI II abnormalita (cut-off > 3) – n (%) | 14 (29,2) | 4 (23,5) | 18 (27,7) | 4 (10,0) | 0,047 |

* porovnání preDM/eDM2 skupiny se skupinou kontrolní, eDM2 – časný diabetes mellitus 2. typu (early type 2. Diabetes Mellitus), preDM – prediabetes

MNSI

MNSI I

Při použití doporučené hodnoty abnormálního skóre > 7 bodů jsme nezaznamenali abnormitu u žádného nemocného ze skupiny preDM/eDM2 ani u kontrolního subjektu a validitu ani prediktivní hodnotu jsme pro tento cut-off nehodnotili. Optimální hodnota limitní hodnoty (cut-off) se pohybovala mezi > 1 a > 0 body (tab. 3) a při jejím použití (> 1 bod) bylo možné diskriminovat klinicky podporovanou SFN.

MNSI II

Abnormální skóre MNSI II při použití dvou alternativních cut-off skóre ≥ 2 a ≥ 3 body bylo statisticky významně častější ve skupině preDM/eDM2 ve srovnání s kontrolní skupinou (tab. 1). Pro hodnocení validity a prediktivní hodnoty testu jsme použili cut-off ≥ 2 body. Test byl schopen diskriminovat pacienty s LFN (klinicky i laboratorně podporovanou) a bez LFN s relativně dobrou senzitivitou (72,0 a 87,0 %) a specificitou (71,8 a 78,1 %) (tab. 2), nikoliv však pacienty se SFN a bez ní.

Optimální cut-off hodnoty pro různé konstrukty se pohybovaly mezi > 0 až > 3 body, avšak i při použití optimální limitní hodnoty nebyl tento test schopen diferencovat nemocné se SFN a bez ní (tab. 3).

UENS

Abnormální skóre UENS bylo statisticky významně častější ve skupině preDM/eDM2 ve srovnání s kontrolní skupinou (tab. 1).

Optimální cut-off hodnoty se pohybovaly mezi > 1 až > 7 body, tento test byl schopen dobře diskriminovat LFN a klinicky podporovanou SFN, nikoliv však laboratorně podporovanou SFN (tab. 2 a 3).

Detailní výsledky jednotlivých použitých testů a jejich analýza se zaměřením na prevalenci a anatomický profil neuropatie asociované s prediabetem a časným diabetem mellitem 2. typu budou publikovány v samostatné práci [35].

Diskuze

V naší malé, avšak dobře definované skupině nemocných s prediabetem a časným diabetem mellitem 2. typu jsme prokázali, že skrínigový test DN4 je schopen u nemocných s prediabetem nebo časným diabetem mellitem 2. typu diskriminovat jedince s DPNP, avšak při použití cut-off hodnot doporučených autory testu nemá test charakter skrínigového, ale spíše konfirmačního testu (s vysokou specificitou, avšak nízkou senzitivitou). Dva často používané skrínigové testy pro detekci polyneuropatie – MNSI II a UENS – se ukázaly validní zejména pro průkaz postižení silných vláken, méně pro průkaz klinicky manifestní léze tenkých senzitivních vláken (UENS a MNSI I). Žádný z těchto testů nebyl schopen detekovat laboratorně podporovanou neuropatii tenkých vláken, což je nejčastější iniciální typ neuropatie u nemocných s prediabetem a časným diabetem mellitem 2. typu.

Neuropatie asociovaná s IGT pravděpodobně reprezentuje nejčasnější stadium diabetické neuropatie [6]. V naší podskupině nemocných s prediabetem jsme nebyli schopni prokázat signifikantně vyšší podíl neuropatických abnormalit oproti kontrolní skupině s výjimkou abnormální IENFD z distálního lýtky, což bylo zřejmě podmíněno malým rozsahem souboru. Současně to však potvrzuje obecně akceptovaný fakt, že postižení senzitivních tenkých vláken je iniciální typ postižení u neuropatie asociované s prediabetem [36], podobně jako u časně diabetické polyneuropatie [6,7]. Odpo-

vídá tomu i naše analýza anatomického profilu polyneuropatie asociované s prediabetem a časným DM2 [35] a v souladu s tím je i relativně vysoká prevalence DPNP v našem souboru (23,1 %). U diabetu je udávaná prevalence DPNP relativně nižší: 10–20 % [37] s ohledem na využití diagnostických metod, zohledňujících především postižení silných nervových vláken.

DN4 je jedním ze skrínigových validovaných testů pro identifikaci neuropatické bolesti. Při diskriminaci jisté neuropatické bolesti oproti pacientům s nociceptivní bolestí byla prokázána jak u 7bodové (DN4 I), tak 10bodové škály (DN4 II) vysoká senzitivita (78,0 a 82,9 %) i specificita (81,2 a 89,9 %) [15]. V našem souboru nemocných s preDM a eDM2 byla senzitivita DN4 v detekci jedinců s možnou neuropatickou bolestí podstatně nižší (53,3 % u DN4 I, 40 % u DN4 II a 60 % při použití kombinovaného kritéria DN4 I a/nebo II s doporučenými cut-off hodnotami). Specificita byla naproti tomu srovnatelná s validační studií [15], u DN4 II dosáhla 95,9 %! Relativně nižší validitu DN4 II lze vysvětlit faktem, že jednoduché klinické vyšetření rozšiřující DN4 I je zaměřeno převážně na detekci postižení silných vláken (které nebylo u většiny našich nemocných s DPNP přítomno) a taktilní alodynie (která se vyskytla pouze u jednoho pacienta). Pacienti s diabetem mellitem či prediabetem mohou kromě DPNP trpět řadou dalších bolestí v oblasti dolních končetin nociceptivního charakteru, a tento test lze tedy použít k rychlé klinické konfirmaci neuropatického charakteru bolesti, zatímco normální výsledek testu ještě možnost DPNP nevylučuje. Pokud by však měl tento test plnit funkci skrínigového nástroje zejména s vysokou senzitivitou, je nutno použít nižší limitní hodnotu skóre – v našem souboru měla

Tab. 2. Validita a prediktivní síla vybraných skriningových testů.

| Test | Cílový parametr (end-point) | AUC (95% IS) | p | Senzitivita (95% IS) | Specifická (95% IS) | Pozitivní prediktivní hodnota | Negativní prediktivní hodnota |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| abnormální DN4 I | možná neuropatická bolest (DPNP) | 0,72 (0,55; 0,88) | 0,012 | 53,3 (26,6–78,7) | 89,8 (77,8–96,6) | 61,5% | 86,3% |
| abnormální DN4 II | možná neuropatická bolest (DPNP) | 0,68 (0,51; 0,86) | 0,036 | 40,0 (16,3–67,7) | 95,9 (86,0–99,5) | 75,0% | 83,9% |
| abnormální DN4 I/II* | možná neuropatická bolest (DPNP) | 0,75 (0,59; 0,91) | 0,004 | 60,0 (32,3–83,7) | 89,8 (77,8–96,6) | 64,3% | 88,0% |
| abnormální MNSI II [§] | NTV klinicky podporovaná | 0,65 (0,46; 0,83) | 0,144 | 70,0 (34,8–93,3) | 59,3 (45,0–72,4) | 24,1% | 91,4% |
| abnormální MNSI II [§] | NTV laboratorně podporovaná | 0,57 (0,41; 0,73) | 0,407 | 48,9 (34,1–63,9) | 64,7 (38,3–85,8) | 79,3% | 31,4% |
| abnormální MNSI II [§] | NTV jakákoliv** | 0,55 (0,39; 0,72) | 0,535 | 47,9 (33,3–62,8) | 62,5 (35,4–84,8) | 79,3% | 28,6% |
| abnormální MNSI II [§] | NSV klinicky podporovaná | 0,72 (0,59; 0,85) | 0,003 | 72,0 (50,6–87,9) | 71,8 (55,1–85,0) | 62,1% | 80,0% |
| abnormální MNSI II [§] | NSV laboratorně podporovaná | 0,83 (0,72; 0,94) | < 0,001 | 87,0 (66,4–97,2) | 78,1 (62,4–89,4) | 69,0% | 91,4% |
| abnormální MNSI II [§] | NSV jakákoliv** | 0,77 (0,65; 0,89) | < 0,001 | 71,9 (53,3–86,3) | 81,3 (63,6–92,8) | 79,3% | 74,3% |
| abnormální MNSI II [§] | PEDAP 1 + 1 | 0,75 (0,62; 0,85) | < 0,001 | 72,4 (52,8–87,3) | 77,1 (59,9–89,6) | 72,4% | 77,1% |
| abnormální MNSI II [§] | PEDAP 2 + 2 | 0,67 (0,48; 0,86) | 0,99 | 75,0 (34,9–96,8) | 58,9 (45,0–71,9) | 20,7% | 94,3% |
| UENS [#] | NTV klinicky podporovaná | 0,71 (0,52; 0,90) | 0,038 | 60,0 (26,2–87,8) | 81,5 (68,6–90,7) | 37,5% | 91,7% |
| UENS [#] | NTV laboratorně podporovaná | 0,55 (0,39; 0,71) | 0,543 | 27,7 (15,6–42,6) | 82,4 (56,6–96,2) | 81,3% | 29,2% |
| UENS [#] | NTV jakákoliv** | 0,58 (0,43; 0,74) | 0,321 | 29,2 (17,0–44,1) | 87,5 (61,7–98,4) | 87,5% | 29,2% |
| UENS [#] | NSV klinicky podporovaná | 0,62 (0,48; 0,77) | 0,099 | 40,0 (21,1–61,3) | 84,6 (69,5–94,1) | 62,5% | 68,8% |
| UENS [#] | NSV laboratorně podporovaná | 0,71 (0,57; 0,85) | 0,005 | 52,2 (30,6–73,2) | 90,2 (76,9–97,3) | 75,0% | 77,1% |
| UENS [#] | NSV jakákoliv** | 0,66 (0,52; 0,79) | 0,032 | 40,6 (23,7–59,4) | 90,6 (75,0–98,0) | 81,3% | 60,4% |
| UENS [#] | PEDAP 1 + 1 | 0,71 (0,59; 0,82) | < 0,001 | 48,3 (29,4–67,5) | 94,3 (80,8–99,3) | 87,5% | 68,8% |
| UENS [#] | PEDAP 2 + 2 | 0,71 (0,59; 0,82) | 0,025 | 62,5 (24,5–91,5) | 80,4 (67,6–89,8) | 31,3% | 93,8% |

*abnormální skóre DN4 I a/nebo DN4 II, **přítomnost klinicky podporované a/nebo laboratorně podporované varianty NTV nebo NSV, [§]použita cut-off hodnota ≥ 2 body, [#]použita cut-off hodnota > 6 bodů, NTV – neuropatie tenkých vláken, NSV – neuropatie silných vláken, DPNP – diabetická periferní neuropatická bolest, PEDAP – Prediabetes/Early Diabetes Associated Polyneuropathy, PEDAP 1 + 1 – alespoň jeden klinický příznak a jeden laboratorní marker neuropatie, PEDAP 2 + 2 – alespoň dva klinické příznaky a dva laboratorní markery neuropatie, AUC – Area Under Curve (parametr ROC analýzy nabývající hodnot 0–1, korelující s diskriminační silou testu), IS – interval spolehlivosti, hodnoty p $< 0,05$ jsou uvedeny tučně a kurzívou

největší diskriminační schopnost (vyjádřeno hodnotou AUC během ROC analýzy) cut-off hodnota ≥ 1 bod u DN4 I i II. To však v praxi znamená, že pokud má bolest u pacienta s prediabetem nebo časným diabetem jednu z typických charakteristik neuropatické bolesti, např. páliovou bolest, je test pozitivní. Takto nastavený test však má limitovanou hodnotu pro erudovaného neurologa seznámeného s ob-

razem neuropatické bolesti, a může být přínosný spíše pro jiné specialisty, např. diabetology.

Dotazníková část MNSI I obsahuje některé otázky, které reflektují přítomnost pozitivních senzitivních symptomů, jež typicky doprovázejí neuropatii tenkých vláken. Při použití doporučené hodnoty cut-off skóre > 7 bodů však byl test u všech preDM/eDM2 pacientů i kontrol

normální, a test tedy při použití navržené normy není schopen zachytit nemocné s incipientní neuropatií. Pro potřeby MNSI I jako skriningového testu k zachycení neuropatie tenkých vláken by bylo třeba podobně jako u DN4 snížit hodnotu cut-off na $> 0 \rightarrow 1$, se stejnými závěry pro praktické použití jako u DN4.

Klinická část MNSI II je založena na testování těch kvalit citlivosti nebo při-

Tab. 3. Identifikace optimálních cut-offs diagnostických testů.

| Test | Cílový parametr (endpoint) | AUC (95 % IS) | p | Optimální cut-off | Senzitivita (95 % IS) | Specifická (95 % IS) | Pozitivní prediktivní hodnota | Negativní prediktivní hodnota |
|---------|-----------------------------|----------------------|---------|-------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| DN4 I | možná DPNP | 0,86 (0,75; 0,93) | < 0,001 | > 0 | 93,33 (68,1–99,8) | 71,43 (56,7–83,4) | 50,0% | 97,2% |
| DN4 II | možná DPNP | 0,86 (0,75; 0,94) | < 0,001 | > 0 | 93,33 (68,1–99,8) | 71,43 (56,7–83,4) | 50,0% | 97,2% |
| MNSI I | NTV klinicky podporovaná | 0,765 (0,642; 0,862) | < 0,001 | > 1 | 80,0 (44,4–97,5) | 74,1 (60,3–85,0) | 36,4% | 95,2% |
| MNSI I | NTV laboratorně podporovaná | 0,650 (0,521; 0,765) | 0,052 | > 0 | 66,0 (50,7–79,1) | 64,7 (38,3–85,8) | 83,8% | 40,7% |
| MNSI I | NTV jakákoliv* | 0,632 (0,502; 0,749) | 0,099 | > 0 | 64,6 (49,5–77,8) | 62,5 (35,4–84,8) | 83,8% | 37,0% |
| MNSI I | NSV klinicky podporovaná | 0,601 (0,470; 0,721) | 0,155 | > 0 | 68,0 (46,5–85,1) | 48,7 (32,4–65,2) | 45,9% | 70,4% |
| MNSI I | NSV laboratorně podporovaná | 0,686 (0,557; 0,796) | 0,006 | > 0 | 78,3 (56,3–92,5) | 53,7 (37,4–69,3) | 48,6% | 81,5% |
| MNSI I | NSV jakákoliv* | 0,659 (0,530; 0,773) | 0,015 | > 0 | 71,9 (53,3–86,3) | 56,3 (37,7–73,6) | 62,2% | 66,7% |
| MNSI I | PEDAP 1 + 1 | 0,802 (0,684; 0,891) | < 0,001 | > 1 | 62,1 (42,3–79,3) | 88,6 (73,3–96,8) | 81,8% | 73,8% |
| MNSI I | PEDAP 2 + 2 | 0,842 (0,729; 0,921) | < 0,001 | > 1 | 87,5 (47,3–99,7) | 73,2 (59,7–84,2) | 31,8% | 97,6% |
| MNSI II | NTV klinicky podporovaná | 0,676 (0,547; 0,788) | 0,102 | > 3 | 50,0 (18,7–81,3) | 92,6 (82,1–97,9) | 55,6% | 90,9% |
| MNSI II | NTV laboratorně podporovaná | 0,646 (0,517; 0,762) | 0,067 | > 1 | 59,6 (44,3–73,6) | 70,6 (44,0–89,7) | 84,8% | 38,7% |
| MNSI II | NTV jakákoliv* | 0,646 (0,516; 0,761) | 0,081 | > 0 | 77,1 (62,7–88,0) | 50,0 (24,7–75,3) | 82,2% | 42,1% |
| MNSI II | NSV klinicky podporovaná | 0,810 (0,692; 0,897) | < 0,001 | > 1,5 | 80,0 (59,3–93,2) | 69,2 (52,4–83,0) | 62,5% | 84,4% |
| MNSI II | NSV laboratorně podporovaná | 0,877 (0,771; 0,946) | < 0,001 | > 2 | 73,9 (51,6–89,8) | 90,2 (76,9–97,3) | 81,0% | 86,0% |
| MNSI II | NSV jakákoliv* | 0,846 (0,734; 0,924) | < 0,001 | > 1 | 78,1 (60,0–90,7) | 75,0 (56,6–88,5) | 75,8% | 77,4% |
| MNSI II | PEDAP 1 + 1 | 0,847 (0,736; 0,925) | < 0,001 | > 1,5 | 79,3 (60,3–92,0) | 74,3 (56,7–87,5) | 71,9% | 81,3% |
| MNSI II | PEDAP 2 + 2 | 0,734 (0,609; 0,837) | 0,046 | > 3 | 50,0 (15,7–84,3) | 91,1 (80,4–97,0) | 44,4% | 92,7% |
| UENS | NTV klinicky podporovaná | 0,744 (0,619; 0,845) | 0,021 | > 6 | 60,0 (26,2–87,8) | 87,0 (75,1–94,6) | 46,2% | 92,2% |
| UENS | NTV laboratorně podporovaná | 0,596 (0,466; 0,717) | 0,197 | > 2 | 46,8 (32,1–61,9) | 70,6 (44,0–89,7) | 81,5% | 32,4% |
| UENS | NTV jakákoliv* | 0,626 (0,496; 0,744) | 0,084 | > 2 | 47,9 (33,3–62,8) | 75,0 (47,6–92,7) | 85,2% | 32,4% |
| UENS | NSV klinicky podporovaná | 0,783 (0,662; 0,876) | < 0,001 | > 1 | 88,0 (68,8–97,5) | 64,1 (47,2–78,8) | 61,1% | 89,3% |
| UENS | NSV laboratorně podporovaná | 0,829 (0,714; 0,911) | < 0,001 | > 1 | 91,3 (72,0–98,9) | 63,4 (46,9–77,9) | 58,3% | 92,9% |
| UENS | NSV jakákoliv* | 0,823 (0,708; 0,907) | < 0,001 | > 1 | 87,5 (71,0–96,5) | 75,0 (56,6–88,5) | 77,8% | 85,7% |
| UENS | PEDAP 1 + 1 | 0,812 (0,695; 0,899) | < 0,001 | > 3 | 72,4 (52,8–87,3) | 85,7 (69,7–95,2) | 80,8% | 78,9% |
| UENS | PEDAP 2 + 2 | 0,806 (0,688; 0,894) | 0,003 | > 7 | 62,5 (24,5–91,5) | 89,3 (78,1–96,0) | 45,5% | 94,3% |

*přítomnost klinicky a/nebo laboratorně podporované varianty NTV nebo NSV, DPNP – diabetická periferní neuropatická bolest, NTV – neuropatie tenkých vláken, NSV – neuropatie silných vláken, PEDAP – Prediabetes/Early Diabetes Associated Polyneuropathy, PEDAP 1 + 1 – alespoň jeden objektivní klinický příznak a jeden laboratorní marker neuropatie, PEDAP 2 + 2 – alespoň dva objektivní klinické příznaky a dva laboratorní markery neuropatie, AUC – Area Under Curve (parametr ROC analýzy nabývající hodnot 0–1, koreluje s diskriminační silou testu), IS – interval spolehlivosti, hodnoty p < 0,05 jsou uvedeny tučně a kurzívou

znaků, které jsou podmíněny postižením silných vláken – např. tlaková a vibrační citlivost, reflex Achillovy šlachy. Výsledky tedy zcela dle očekávání potvrdily, že MNSI II je validní test pro diskriminaci nemocných s neuropatií silných vláken a bez ní, a byl schopen diferencovat nemocné s prediabetem a časným DM2 oproti kontrolní skupině. Jako optimální hodnotu cut-off skóre jsme potvrdili hodnotu ≥ 2 body [34].

UENS byl navržen s úmyslem zachytit více postižení tenkých senzitivních vláken, které je častější u prediabetické i časné diabetické neuropatie. Více než polovinu celkového skóre (24 ze 42 bodů) tvoří algická citlivost. UENS tak byl schopen diskriminovat i predikovat rozvoj klinicky manifestní SFN, avšak skóre nekorelovalo s přítomností preklinické SFN, která je nejčastější formou neuropatie u prediabetu a časného DM2.

Limitace naší studie spočívala v relativně malém vzorku nemocných. Výhodou byla dobrá definice souborů, ze kterých byli vyloučeni jedinci s jinou možnou příčinou polyneuropatie, což je nedostatek většiny dosavadních studií [38]. Další předností je kontrolní soubor adjustovaný věkem k souboru nemocných s poruchou glukózového metabolismu a dále vlastní normativní data pro kvantitativní metody, stratifikovaná vzhledem k věku [25,29].

Závěry

DN4 prokázal při diskriminaci jedinců s DPNP při použití doporučené cut-off hodnoty skóre spíše charakter konfirmačního než skrínigového testu s vysokou specificitou a nižší senzitivitou.

MNSI I není vhodný nástroj pro skrínig neuropatie u pacientů s prediabetem a časným diabetem 2. typu.

MNSI II a UENS u nemocných s preDM/ eDM2 spolehlivě diskriminovaly jedince s LFN a bez ní, zatímco pouze UENS byl schopen diskriminovat nemocné s klinicky podporovanou SFN. Žádný z testů neprokázal dostatečnou validitu v detekci preklinické SFN, což je nejčastější iniciační typ neuropatie u nemocných s preDM/eDM2.

Použité zkratky

MNSI I The Michigan Neuropathy Screening Instrument, část I (II)
UENS The Utah Early Neuropathy Scale
preDM prediabetes
eDM2 časný diabetes mellitus 2. typu (early DM2)
LFN neuropatie silných vláken

SFN neuropatie tenkých vláken
DPNP diabetická periferní neuropatická bolest (Diabetic Peripheral Neuropathic Pain)
IGT porucha glukózové tolerance (Impaired Glucose Tolerance)
IENFD intraepidermální hustota nervových vláken (Intraepidermal Nerve Fiber Density)
TPT termický práh (Thermal Perception Threshold)
MDNS The Michigan Diabetic Neuropathy Score
TNS The Total Neuropathy Score
IFG Impaired Fasting Glucose
AUDIT The Alcohol Use Disorders Identification Test standardní nápoj (standard drink)
BMI Body Mass Index
VPT vibrační práh (Vibration Perception Threshold)
SAVSF spektrální analýza variability srdeční frekvence
EMG elektromyografie
NCS kondukční studie periferních nervů (Nerve Conduction Studies)
PEDAP polyneuropatie asociovaná s prediabetem/ časným diabetem (Prediabetes/Early Diabetes Associated Polyneuropathy)
ROC Receiver-Operating characteristics Curve
AUC plocha pod křivkou (Area Under Curve)

Literatura

- Singleton JR, Smith AG. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? *Curr Diab Rep* 2007; 7(6): 420–424.
- Bednarik J, Vlčkova-Moravcova E, Bursova S, Belobradkova E, Dusek L, Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14(3): 177–183.
- Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ. AusDiab Study Group. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study. *Diabet Med* 2003; 20(2): 105–113.
- Dyck PJ, Dyck PJ, Klein CJ, Weigand SD. Does impaired glucose metabolism cause polyneuropathy? Review of previous studies and design of a prospective controlled population-based study. *Muscle Nerve* 2007; 36(4): 536–541.
- Vlčkova-Moravcova E, Bednarik J, Belobradkova J, Sommer C. Small-fibre involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabet Med* 2008; 25(6): 692–699.
- Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001; 57(9): 1701–1704.
- Løseth S, Stålberg E, Jorde R, Mellgren SI. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol* 2008; 255(8): 1197–1202.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17(11): 1281–1289.
- Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seyse-dadr M, Miernicki M et al. Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology* 1999; 53(8): 1660–1664.
- Cornblath DR. Diabetic neuropathy: diagnostic methods. *Adv Stud Med* 2004; 4(8A): S650–S661.

- Vondrová H. Neurologické projevy diabetes mellitus. In: Vondrová H (ed). *Neurologické projevy endokrinních onemocnění*. Praha: Geum 2003: 40–127.
- Moravcová E, Bednarik J. Diabetická neuropatie. *Neurol Prax* 2006; 7(2): 31–35.
- Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Pel-tier A, Goldstein J et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13(3): 218–227.
- Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127(3): 199–203.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114(1–2): 29–36.
- Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications (document WHO/ NCD/NDS/99.2). World Health Organisation 1999.
- Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetu mellitu. Dostupné z: <http://www.diab.cz/standarty>.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction* 1993; 88(6): 791–804.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Ostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18): 1630–1635.
- Paisley AN, Abbott CA, van Schie CH, Boulton AJ. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med* 2002; 19(5): 400–405.
- Martina IS, van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(5): 743–747.
- Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J* 2002; 78(923): 541–542.
- Moravcova E, Bednarik J. Computer-assisted thermal threshold testing – normative data and sources of variability. *Cesk Slov Neurol N* 2003; 66/99(4): 263–269.
- Vlčkova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka K, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008; 37(1): 50–60.
- Buršová Š, Vlčková E, Hnojčíková M, Němec M, Bednarik J. Přístrojově asistované kvantitativní testování senzitivity – normativní data. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(4): 444–453.
- Vlčková E, Bednarik J, Buršová Š, Sajgalíková K, Mlčáková L. Spectral analysis of heart rate variability – normative data. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(6): 663–672.
- Kadanka Z, Bednarik J, Vohanka S. *Practical Electromyography*. 1st ed. Brno: IDPVZ 1994.
- Moravcova E, Bednarik J, Feit J, Sommer C. The evaluation of intraepidermal nerve fiber density in skin biopsy of polyneuropathy patients. *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68/101: 219–226.
- Buršová Š, Vlčková E, Hnojčíková M, Němec M, Dubový P, Bednarik J et al. Vyšetření hustoty intraepi-

dermálních nervových vláken – normativní data. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(4): 455–459.

30. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI et al. European Federation of Neurological Societies. Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; 17(7): 903–912.

31. Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small-fiber neuropathy: results of tests of sweating and au-

tonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992; 15(6): 661–665.

32. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26(2): 173–188.

33. The Michigan Neuropathy Screening Instrument. Available from: <http://www.med.umich.edu/mdrtc/profs/survey.html#mnsi>.

34. Moghtaderi A, Bakhshpour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(5): 477–481.

35. Divisova S, Vlckova E, Hnojčikova M, Skorna M, Nemec M, Dubovy P et al. Prediabetes/early diabetes-

-associated polyneuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Periph Nerv Syst*. In print 2012.

36. Umaphathi T, Tan WL, Loke SC, Soon PC, Tavintharan S, Chan YH. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 35(5): 591–598.

37. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med* 2008; 9(6): 660–674.

38. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009; 9(6): 423–431.

Výroční kongres České neurochirurgické společnosti ČLS

pořádá Neurochirurgická klinika v Hradci Králové
při příležitosti 60. výročí svého založení

Harmony Club hotel
Špindlerův Mlýn
17. - 19.10.2012

www.fnhk.cz/nch

Traumata CNS
Neuroonkologie u seniorů
Cévní neurochirurgie u seniorů
Miniinvazivní spondylochirurgie
Varia

