

**UNIVERZITA KARLOVA**

**2. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Poškození tenkých nervových vláken v periferním  
a autonomním nervovém systému u diabetiků**

**Small fiber neuropathy in peripheral and autonomic  
nervous system in patients with diabetes**

**Veronika Potočková**

Praha, 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Neurovědy na Neurologické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN v Motole.

Školitel: MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Neurovědy dne ..... v ..... od ..... hod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:  
prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D., Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol,  
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06, tel. 224 435 836.

# OBSAH

ABSTRAKT .....	4
ABSTRACT .....	6
1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY .....	8
1.1. Diabetes mellitus.....	8
1.2. Diabetická neuropatie .....	8
2. HYPOTÉZY A CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE.....	13
3. SOUBOR A METODIKA .....	15
3.1. Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj kardiální autonomní neuropatie u pacientů s diabetes mellitus.....	15
3.2. Kardiální autonomní neuropatie může hrát roli v patogenezi aterosklerózy u pacientů s diabetem 1. typu .....	17
3.3. Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu .....	18
3.4. Rizikové faktory pro depresi a anxiету u bolestivé a nebolestivé formy diabetické neuropatie.....	19
4. VÝSLEDKY .....	21
4.1. Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj kardiální autonomní neuropatie u pacientů s diabetes mellitus.....	21
4.2. Kardiální autonomní neuropatie může hrát roli v patogenezi aterosklerózy u pacientů s diabetem 1. typu .....	24
4.3. Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu .....	25
4.4. Rizikové faktory pro depresi a anxiету u bolestivé a nebolestivé formy diabetické neuropatie.....	27
5. DISKUZE .....	28
5.1. Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj kardiální autonomní neuropatie u pacientů s diabetes mellitus.....	28
5.2. Kardiální autonomní neuropatie může hrát roli v patogenezi aterosklerózy u pacientů s diabetem 1. typu .....	29
5.3. Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu .....	30
5.4. Rizikové faktory pro depresi a anxiету u bolestivé a nebolestivé formy diabetické neuropatie.....	31
6. ZÁVĚR.....	32
7. SOUHRN.....	34
8. LITERATURA .....	36
PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA.....	41

# Poškození tenkých nervových vláken v periferním a autonomním nervovém systému u diabetiků

## ABSTRAKT

Tato disertační práce chce upozornit na důležitost časně detekce poškození tenkých nervových vláken v somatickém a autonomním nervovém systému u diabetiků 1. a 2. typu (T1DM a T2DM). Pouze brzké stanovení diagnózy umožňuje předejít závažným komplikacím, které s sebou pokročilé formy distální symetrické polyneuropatie (DSPN) a autonomní neuropatie přinášejí. Hlavními cíli studií, které jsou podkladem této práce bylo zhodnotit možnost využití termického kvantitativního testování senzitivity (TQST) k identifikaci diabetiků s vyšším rizikem kardiální autonomní neuropatie (CAN) a DSPN s poškozením tenkých nervových vláken. Dále posoudit vliv přítomnosti CAN na rozvoj aterosklerózy, a konečně stanovit prevalenci a rizikové faktory deprese a anxiety u diabetiků s neuropatií (bolestivou i nebolestivou formou) i u pacientů bez diabetické neuropatie (DN). Výsledky prokázaly, že TQST lze použít jako screeningový nástroj k identifikaci diabetiků, kteří jsou ohroženi diagnózou CAN. Byl zjištěn významný vliv CAN na hodnoty karotické intimomediální šíře u T1DM pacientů, což naznačuje, že přítomnost CAN může hrát roli v patogenezi aterosklerózy. Další práce demonstrovala, že míra poškození tenkých nervových vláken odrážející se v hodnotách termických prahů je u T1DM pacientů závislá na délce trvání diabetu a v rámci screeningu má význam provádět TQST zejména distálně na dorzu nohy. Vysoká prevalence příznaků deprese a úzkosti byla stanovena u pacientů s bolestivou DN, ale rovněž i u diabetiků s nebolestivou DN a diabetiků bez neuropatie. Jako významné rizikové faktory emočního stresu byly identifikovány intenzita bolesti, katastrofické myšlení, nižší věk, ženské pohlaví, přítomnost T2DM a tíže DSPN.

## **Klíčová slova**

Anxieta, bolest, deprese, diabetická neuropatie, distální symetrická polyneuropatie, kardiální autonomní neuropatie, karotická intimomediální šíře, tenká nervová vlákna, termické kvantitativní testování senzitivity

## **Small fiber neuropathy in peripheral and autonomic nervous system in patients with diabetes**

### **ABSTRACT**

This dissertation thesis wants to draw attention to the relevance of early detection of small nerve fibers damage in the somatic and autonomic nervous systems in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus (T1DM, T2DM). Only early diagnosis can prevent the severe complications that progressive forms of diabetic neuropathy (DN) bring. The main objectives of this work were to evaluate the possibility of using thermal quantitative sensory testing (TQST) to identify patients with diabetes at higher risk of cardiac autonomic neuropathy (CAN) and distal symmetric polyneuropathy (DSPN) with predominant small nerve fibers impairment. Other aims were to assess the impact of CAN on the development of carotid atherosclerosis and to determine the prevalence and risk factors for depression and anxiety in diabetic patients with and without DN. The results show that TQST can be used as a screening tool to identify patients with a higher risk of CAN. We demonstrated a significant effect of CAN presence on carotid intima-media thickness in patients with T1DM, independently of known risk factors of atherosclerosis. Such a finding suggests that CAN may play a role in the pathogenesis of carotid atherosclerosis. Another study showed that the degree of small nerve fiber damage is dependent on the duration of DM. As part of DSPN screening, it makes sense to test thermal thresholds mainly distally on the lower limbs on the dorsum of the foot. We found a high prevalence of depressive and anxiety symptoms not only in patients with painful DN but also in patients with painless DN and patients without neuropathy. Pain intensity, catastrophic thinking, lower age, female gender, the presence of T2DM, and the severity of DSPN, were identified as the most significant risk factors for emotional stress.

## **Keywords**

Anxiety, cardiac autonomic neuropathy, carotid intima-media thickness, depression, diabetic neuropathy, distal symmetric polyneuropathy, pain, small nerve fibers, thermal quantitative sensory testing

# 1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

## 1.1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je heterogenní skupina metabolických onemocnění charakterizovaná hyperglykemií, která je způsobena nedostatečnou sekrecí inzulínu, dysfunkcí v mechanismu působení inzulínu, nebo kombinací obojího. Mezi nejčastější typy diabetu patří diabetes 1. (T1DM) a 2. typu (T2DM). Chronická hyperglykémie je asociována s řadou sekundárních orgánových komplikací, mezi které řadíme diabetickou neuropatii, retinopatii, nefropatii a poškození kardiovaskulárního systému (American Diabetes Association, 2014; American Diabetes Association, 2020). Právě poškození periferního a autonomního nervového systému patří mezi vůbec nejčastější komplikace diabetu a vyskytne se v průběhu života zhruba u 50 % pacientů. (Callaghan et al., 2012; Tesfaye et al., 2010). Byla publikována řada prací, které prokázaly přítomnost neuropatie u pacientů již ve stádiu tzv. prediabetu (Asghar et al., 2014; Bongaerts et al., 2013; Singleton et al., 2001; Stino, Smith, 2017; Ziegler et al., 2008). Pojem prediabetes zahrnuje stanovení zvýšené lačné glykémie a/nebo průkaz poruchy glukózové tolerance při oGTT (orální glukózový toleranční test). Dle recentních dat zveřejněných Mezinárodní diabetickou federací (IDA, International Diabetes Federation) byl celosvětově k roku 2019 DM diagnostikován u 463 miliónů osob v dospělé populaci (20–79 let) a předpokládá se nárůst až na 700 miliónů v roce 2045 (International Diabetes Federation, 2019). V České republice trpí diabetem přibližně 9 % naší populace, což odpovídá více než 1 miliónu obyvatel (Karen et al., 2020).

## 1.2. Diabetická neuropatie

Diabetes a prediabetes dnes patří celosvětově k nejčastějším příčinám neuropatie v rozvinutých zemích (Iqbal et al., 2018). Mezi nejběžnější formu DN patří distální symetrická polyneuropatie (DSPN), která tvoří přibližně 75 % všech DN (Bansal



et al., 2006; Dyck et al., 2011). Další často diagnostikovanou formu DN představuje kardiovaskulární autonomní neuropatie (Cardiovascular Autonomic Neuropathy, CAN), která se vyskytuje přibližně u 20 % pacientů (Spallone et al., 2011). Závažnou komplikací DSPN je rozvoj tzv. syndromu diabetické nohy. Pokročilý syndrom diabetické nohy může vyústit až v nutnost provedení amputace postižené končetiny. DN je celosvětově příčinou až 75 % non-traumatických amputací (Caputo et al., 1994; Holzer et al., 1998; Vinik et al., 2003). 20–30 % pacientů s DN trpí její bolestivou formou (Abbott et al., 2011; Sloan et al., 2018; Veves et al., 2008). Chronická neuropatická bolest významně negativně ovlivňuje kvalitu života, narušuje spánek a zvyšuje výskyt anxiety a deprese (Finnerup et al., 2015; Gore et al., 2005).

### **1.2.1. Etiopatogenze**

I přes extenzivní úsilí předních expertních studijních skupin zůstává kompletní patogeneze diabetické neuropatie neobjasněná (Feldman et al., 2017). I vzhledem k této skutečnosti stále neexistuje efektivní kauzální léčba DN a stěžejní zůstává její prevence a zpomalení progresu. V poslední době se stále častěji objevují důkazy nejen o tom, že tenká nervová vlákna degenerují u DN jako první (Breiner et al., 2014; Burgess et al., 2021; Callaghan et al., 2012; Kirthi et al., 2021; Ziegler et al., 2014), ale že jsou schopna za určitých podmínek opětovně regenerovat (Azmi et al., 2019; Smith et al., 2006). Hlavními prediktory pro rozvoj autonomní i somatické DN jsou délka trvání diabetu, vysoká hladina glykovaného hemoglobinu (HbA1c), hypertriglyceridémie, nízké hladiny vysokodenzitního lipoproteinu (High-density lipoprotein, HDL), arteriální hypertenze a abdominální obezita. Mezi další nezávislé rizikové faktory patří kouření, nadměrná konzumace alkoholu a vyšší věk (Callaghan et al., 2015; Callaghan et al., 2016; Callaghan et al., 2018; Tesfaye et al., 2005). Náchylnější k rozvoji autonomní kardiální neuropatie jsou pacienti s již rozvinutými sekundárními komplikacemi jako je diabetická nefropatie, retinopatie a DSPN, a ti, kteří mají významně sníženou hladinu vitamínu D a B12 (Braffet et al.,

2020; Hansen et al., 2017; Maser et al., 2015). Stěžejním spouštěčem komplexních patofyziologických procesů vedoucí k rozvoji DN je hyperglykémie, dalším metabolickým triggerem, a to zejména u T2DM, je dyslipidémie. Hlavními důsledky patofyziologických reakcí jsou aktivace prozánětlivých signálních drah, zvýšení oxidačního stresu, mitochondriální dysfunkce a porucha energetického metabolismu. Společným výsledkem těchto dějů je degenerace jednotlivých struktur periferního nervového systému (Callaghan et al., 2020).

### **1.2.2. Poškození tenkých nervových vláken**

Tenká nervová vlákna jsou v periferním somatickém a autonomním nervovém systému zastoupena vlákny typu A-delta (chlad, bolest), B (pregangliová autonomní vlákna) a C (teplo, bolest, postgangliová autonomní vlákna). Přibližně 80 % vláken ve většině periferních nervů představují vlákna tenká (Malik et al., 2005; Ochoa, 1978; Said et al., 2008). S lézí tenkých nervových vláken se můžeme setkat u diabetické autonomní neuropatie (DAN) a distální symetrické polyneuropatie (DSPN). V rámci DSPN mohou být tenká nervová vlákna poškozena buď izolovaně ve formě tzv. neuropatie tenkých vláken, obvykle známé pod zkratkou SFN (small fiber neuropathy), nebo častěji v kombinaci spolu s poškozením silných nervových vláken ve formě tzv. mixed fiber neuropatie (MFN).

Klasická somatická forma DN neboli distální symetrická polyneuropatie (DSPN) se řadí mezi tzv. length-dependentní (tj. v závislosti na délce) neuropatie, což znamená, že se první klinické příznaky manifestují distálně na dolních končetinách. (Feldman et al., 2019). Hlavními příznaky léze tenkých nervových vláken jsou bolest, dysestézie (senzitivní vjemy, které jsou vnímané jako vysoce nepříjemné až bolestivé), alodynzie (pocit vnímání běžně nebolestivého podnětu jako bolestivého) a dále hypestézie (snížená citlivost) pro vnímání chladných, teplých a algických podnětů. Bolest je pacienty nejčastěji popisována jako pálivá, mravenčivá, bodavá, píchavá, lancinující či „jako od elektrického výboje“.

Mezi běžně dostupné diagnostické nástroje DSPN umožňující hodnotit funkci tenkých nervových vláken patří vyšetření algické percepce za použití tzv. Neurotipsů (jednorázová pomůcka s ostrým a tupým hrotem), a dále orientační vyšetření termického čítí pomocí tzv. Tip Therm<sup>®</sup> válečku, který má jeden konec chladnější vyrobený z kovu a druhý teplejší konec z plastu (Pop-Busui et al., 2017). Nejčastěji využívanou funkční metodou v diagnostice SFN u diabetiků je kvantitativní testování termických prahů (thermal quantitative sensory testing, TQST), které je i součástí diagnostických kritérií. TQST je jednoduchá neinvazivní psychofyzikální vyšetřovací metoda, která umožňuje pomocí teplotního stimulatoru stanovit termické prahy pro vnímání tepla (warm detection threshold, WDT) a chladu (cold detection threshold, CDT). Testovat lze na jakékoli části těla, ale pro potřeby zhodnocení DSPN vyšetřujeme zejména distálně na dorzu nohy bilaterálně (Shy et al., 2003; Ziegler et al., 2015). Mezi morfometrické metody hodnotící tenká nervová vlákna patří kožní biopsie, korneální konfokální mikroskopie (CCM) a biopsie nervu.

Diabetická autonomní neuropatie (DAN) může potenciálně postihnout jakoukoliv součást autonomního nervového systému, a dá se tak považovat za systémovou poruchu (Verrotti et al., 2014). Závažnou formu DAN představuje kardiovaskulární autonomní neuropatie (CAN), která může vést k maligní arytmii a náhlé srdeční smrti (Brock et al., 2016; Ewing, 1991). Projevy CAN jsou zpočátku nenápadné a mohou být snadno přehlédnuty. Jejich podkladem je relativní zvýšení tonu sympatiku rezultující z poškození vagového nervu, protože podobně jako u somatické DN jsou nejprve poškozena nejdelší nervová vlákna (Pop-Busui, 2010). Mezi časné symptomy CAN patří klidová tachykardie, fixovaná srdeční frekvence, intolerance fyzické zátěže, abnormální regulace krevního tlaku (TK) s absencí fyziologického poklesu TK během spánku. Typickým příznakem u rozvinuté formy CAN jsou recidivující synkopy z důvodu ortostatické hypotenze (Azmi et al., 2019; Boulton et al., 2005; Pop-Busui, 2010; Spallone, 2019).

Zlatým diagnostickým standardem pro stanovení CAN jsou testy kardiovaskulárních autonomních reflexů (CARTs, cardiovascular autonomic reflex tests) (Spallone et al., 2011; Spallone, 2019; Vinik et al., 2018). CARTs umožňují zhodnotit autonomní funkce na základě variability srdeční frekvence a krevního tlaku během specifických fyziologických provokačních manévru. Mezi tyto manévry patří ortostatický test (klidový leh bezprostředně následovaný stojem), Valsalvův manévr (výdech proti odporu 40 mmHg po dobu 15 sekund, provedení je kontraindikováno u pacientů s těžkou retinopatií pro riziko retinální hemoragie) a test hlubokého dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu po dobu 3 minut. Hlavními hodnocenými parametry těchto testů jsou Ewingův 30:15 poměr (poměr 30. a 15. R-R intervalu po postavení), Valsalvův poměr (poměr nejdelšího R-R intervalu těsně po ukončení manévru k nejkratšímu R-R intervalu v průběhu manévru), E:I poměr (poměr  $R-R_{\max}$  během expíria k  $R-R_{\min}$  během insíria) a hodnota TK po postavení ke zhodnocení přítomnosti ortostatické hypotenze (pokles systolického TK o  $> 30$  mmHg nebo pokles diastolického TK o  $> 10$  mmHg). Pro stanovení diagnózy CAN je zapotřebí průkaz alespoň jednoho abnormálního výsledku CART (časná forma CAN). Při přítomnosti dvou a více patologických parametrů CARTs lze považovat diagnózu CAN za definitivní. Kombinace předchozího spolu s průkazem ortostatické hypotenze svědčí pro závažnou a pokročilou formu CAN (Fisher, Tahrani, 2017; Spallone, 2019; Vinik et al., 2018). Výsledky CARTs mohou být ovlivněny řadou vnějších i vnitřních faktorů, proto je nutné vyšetření provádět za striktně standardizovaných podmínek a výsledky hodnotit dle věkově vázaných norem.

### **1.2.3. Management diabetické neuropatie**

DN je až na vzácné případy ireverzibilním kauzálně nevy léčitelným onemocněním, takže stěžejní zůstává prevence vzniku a zpomalení progresu DN. Hlavními pilíři v managementu DN jsou léčba hyperglykémie, ovlivnění přidružených kardiovaskulárních rizikových faktorů, podiatrická péče a symptomatická léčba neuropatické bolesti.

## **2. HYPOTÉZY A CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE**

Naše práce chce primárně upozornit na důležitost časně diagnostiky diabetické neuropatie (DN) se zaměřením na poškození tenkých nervových vláken v somatickém a autonomním nervovém systému. Jedním z hlavních cílů bylo zhodnotit možnost využití TQST (termického kvantitativního testování senzitivity) v detekci poškození tenkých nervových vláken u distálních symetrických forem diabetické neuropatie (SFN a MFN) a kardiální autonomní neuropatie (CAN) u pacientů s T1DM a T2DM, dále posoudit vliv přítomnosti CAN na rozvoj aterosklerózy a stanovit prevalenci a rizikové faktory deprese a anxiety u diabetiků s bolestivou a nebolestivou formou neuropatie i u pacientů bez DN.

### **2.1. Práce 1: Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj kardiální autonomní neuropatie u pacientů s diabetes mellitus**

Poněvadž stejná tenká nervová vlákna typu C jsou součástí postgangliových autonomních nervů i somatických periferních nervů, lze předpokládat, že abnormální výsledky CARTs by mohly korelovat s abnormálními výsledky TQST. Hypotéza: TQST lze využít k identifikaci diabetiků s vyšším rizikem přítomnosti CAN. Hlavním cílem práce bylo zhodnotit, zda TQST lze použít jako jednoduchou screeningovou metodu k detekci pacientů ohrožených diagnózou CAN namísto ad hoc používaných CARTs, které je nutno provádět za striktně standardizovaných podmínek a jejichž provedení a vyhodnocení zaujímá podstatně více času. Další součástí této práce bylo stanovení rizikových faktorů pro CAN.

### **2.2. Práce 2: Kardiální autonomní neuropatie může hrát roli v patogenezi aterosklerózy u pacientů s diabetem 1. typu**

Hypotéza: Diabetici 1. typu s CAN mají vyšší hodnoty CIMT na rozdíl od diabetiků 1. typu bez CAN. Hlavním cílem této práce bylo zhodnotit, zda existuje souvislost

mezi přítomností CAN a CIMT u pacientů s T1DM a zda by se tak CAN mohla spolupodílet na patofyziologii aterosklerózy karotických tepen.

### **2.3. Práce 3: Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu**

TQST je nedílnou součástí testování funkce tenkých nervových vláken a je zahrnuto v diagnostických kritériích SFN. Hlavní hypotéza: S délkou trvání diabetu 1. typu narůstají abnormality termických prahů pro detekci tepla a chladu. Hlavními cíli studie bylo zhodnotit, zda existují signifikantní rozdíly v hodnotách termických prahů mezi pacienty s T1DM a zdravými kontrolami. Dále stanovit změnu termických prahů v závislosti na délce trvání diabetu a zhodnotit význam testování WDT a CDT na horních končetinách v rámci detekce SNF či MFN u T1DM pacientů, když většina DN je tzv. length-dependentních.

### **2.4. Práce 4: Rizikové faktory pro depresi a anxiету u bolestivé a nebolestivé formy diabetické neuropatie**

Hlavní hypotézy: Vyšší prevalence úzkosti a deprese se vyskytuje u pacientů s nebolestivou formou neuropatie i u diabetiků bez neuropatie oproti zdravým kontrolám. Cílem této multicentrické observační studie bylo zhodnotit prevalenci symptomů deprese a anxiety nejen u pacientů s bolestivou DN, ale i u forem nebolestivých a u pacientů bez neuropatie. Dále se práce zaměřila na vytipování rizikových faktorů (biologických, socioekonomických a klinických) vedoucí ke zvýšenému emočnímu stresu a následnému rozvoji anxiety a deprese v jednotlivých podskupinách diabetiků i u kontrolních subjektů.

### **3. SOUBOR A METODIKA**

#### **3.1. Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj kardiální autonomní neuropatie u pacientů s diabetes mellitus**

Finálně byla analyzována data od 85 pacientů s diabetem (55 pacientů s T1DM, 30 pacientů s T2DM) a 49 zdravých kontrol. Všichni podstoupili neurologické vyšetření zaměřené na senzitivní a motorické neuropatické příznaky. Bylo provedeno biochemické vyšetření krve a moči monitorující metabolismus glukózy, renální a jaterní parametry, funkce štítné žlázy, základní nutriční parametry a albuminurii. Funkce tenkých somatických nervových vláken byla vyšetřena pomocí Neurotipsů (algické čítí) a TipThermu (termické čítí). Funkce silných nervových vláken byla hodnocena vyšetřením vibračních prahů pomocí kalibrované 128-Hz ladičky a taktilní čítí pomocí 10g nylonového Semmes-Weinsteinova monofilamenta.

Termické prahy byly naměřeny tepelným stimulatorem (SENSELab-TERMOTEST MSA, Somedic) pomocí termody s kontaktní plochou 25 × 50 mm. Byly stanoveny prahy pro detekci chladu (CDT, cold detection threshold) a prahy pro vnímání tepla (WDT, warm detection threshold) v oblasti tenaru, tibie a dorzu nohy bilaterálně. Jako vyšetřovací algoritmus byla použita nerandomizovaná metoda s měřením reakčního času (metoda limitů). K vyhodnocení CDT a WDT byla použita dříve publikovaná normativní data (Magerl et al., 2010).

Pro všechny studijní subjekty byly vyplněny následující validované dotazníky: Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire (MNSIQ), Michigan Neuropathy Screening Instrument Examination (MNSIE), Utah Early Neuropathy Scale (UENS), Survey of Autonomic Symptoms (SAS) a painDetect (Freynhagen et al., 2006; Herman et al., 2012; Singelton et al., 2008; Zilliox et al., 2011). Přítomnost neuropatických symptomů byla přiznána osobám s MNSIQ  $\geq$  4 body,

neuropatická komponenta bolesti při painDetect skóre  $\geq 18$  bodů (Herman et al., 2012; Freynhagen et al., 2006). Distální symetrická polyneuropatie (DSPN) byla vyšetřena podle doporučení American Diabetes Association a byla stanovena u subjektů, které měly skóre MNSIE  $\geq 2$  body (Barbosa et al., 2017; Moghtaderi et al., 2005; Pop-Busui et al. al., 2017).

Testy kardiovaskulárních autonomních reflexů (CARTs) byly vyšetřeny pomocí zařízení Fan study (Schwarzer, Německo) za standardizovaných podmínek (Spallone et al., 2011). Byl proveden ortostatický test (5minutový klidový leh bezprostředně následovaný 5minutovým stojem), Valsalvův manévr (výdech proti odporu 40 mmHg po dobu 15 sekund), test hlubokého dýchání s frekvencí 6 dechů za minutu po dobu 3 minut a monitorace změn krevního tlaku (TK) během stoje k detekci ortostatické hypotenze. Hodnocenými parametry byly Ewingův 30:15 poměr, Valsalvův poměr, E:I poměr a přítomnost ortostatické hypotenze (pokles systolického TK o  $> 30$  mmHg a/nebo pokles diastolického TK o  $> 10$  mmHg po 2 minutách po postavení) (Boulton et al., 2005). Podle American Diabetes Association je pro stanovení diagnózy CAN zapotřebí průkaz alespoň jednoho abnormálního výsledku CART. Byly použity dříve publikované věkově vázané normativní hodnoty (Boulton et al., 2005).

Statistická analýza byla provedena pomocí R package verze 3.4.4 (R Core Team, 2018, Vídeň, Rakousko). Pro parametricky distribuovaná data byl použit t-test a pro neparametricky distribuovaná data Mann-Whitney-Wilcoxonův test. Rozdíly v kategoriálních proměnných byly testovány pomocí  $\chi^2$  testu nebo Fisherova exaktního testu. Ke stanovení teplotního prahu s nejlepší prediktivní hodnotou pro identifikaci CAN-positivních/negativních pacientů byla provedena ROC analýza. Dosažené úrovně testu byly upraveny pro vícenásobné srovnání pomocí Holmovy metody. Upravené úrovně testu  $< 5$  % byly považovány za statisticky významné.



### **3.2. Kardiální autonomní neuropatie může hrát roli v patogenezi aterosklerózy u pacientů s diabetem 1. typu**

Finálně studii dokončilo 49 pacientů s T1DM (25 žen a 24 mužů, průměrný věk 44,6 let, průměrná délka trvání T1DM 26,5 let) a 45 zdravých kontrol (28 žen a 17 mužů, průměrný věk 54,9 let). Z krve byly analyzovány následující parametry: krevní obraz, hladiny základních iontů, urea, kreatinin, lačná glykémie, glykovaný hemoglobin (HbA1c), triglyceridy (TAG), celkový cholesterol, vysokodenzitní lipoprotein (HDL), nízkodenzitní lipoprotein (LDL), hladina tyreoidu stimulujícího hormonu (TSH), volná frakce tyroxinu (fT4), albumin a celková bílkovina. Z moči byla stanovena přítomnost mikroalbuminurie.

Diagnóza kardiální autonomní neuropatie (CAN) byla stanovena pomocí testů kardiovaskulárních autonomních reflexů (CARTs) zařízením Fan study (Schwarzer, Německo) za standardizovaných podmínek. (Spallone et al., 2011). Byl proveden ortostatický test, Valsalvův manévr, test hlubokého dýchání a monitorace změn krevního tlaku (TK) během stoje k detekci ortostatické hypotenze. Ke zhodnocení Ewingova, Valsalvova a E:I poměru byly použity dříve publikované věkově vázané normativní hodnoty (Boulton et al., 2005). Dále byly analyzovány parametry spektrální analýzy (LF power, HF power, Total power) získané během ortostatického testu, které byly vyhodnoceny dle normativních dat pro českou populaci (Vlčková et al., 2010). Diagnózu CAN lze pak stanovit při přítomnosti dvou a více abnormálních výsledků (Boulton et al., 2005; Vinik, Ziegler, 2007).

Tloušťka komplexu intimy-medie karotických arterií (CIMT, carotid intima-media thickness) byla získána za použití ultrazvukového přístroje (Toshiba Nemio MX, Japonsko) s lineární sondou Toshiba PLN-805AT (frekvenční rozsah 6,0 až 12,0 MHz). Hodnoty CIMT byly naměřeny z a. carotis communis ve vzdálenosti 1 cm od

karotického bulbu. Pro následnou statistickou analýzu byla použita průměrná hodnota ze dvou měření bilaterálně.

Ke statistické analýze byl použit model logistické regrese ze třídy zobecněných aditivních modelů (GAM). Potenciálně nelineární vztahy byly modelovány pomocí penalizovaných splinů. Hladina  $p < 0,05$  byla považována za statisticky významnou.

### **3.3. Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu**

Do studie bylo zařazeno 45 diabetiků 1. typu (27 žen, 18 mužů). Průměrný věk pacientů byl 45,1 let, průměrná délka trvání diabetu od stanovení diagnózy byla 25,1 let, průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu HbA1c 72,7 mmol/mol. Soubor diabetiků jsme rozdělili do dvou skupin podle délky trvání diabetu od stanovení diagnózy, kdy hranicí byla délka trvání do 25 let včetně a nad 25 let. Toto kritérium jsme zvolili na základě práce prof. Zieglera, který spolu s kolegy sledoval po dobu téměř 25 let skupinu nově diagnostikovaných T1DM pacientů bez přítomnosti diabetické neuropatie (DN). Ti, kteří neměli dobře kompenzovaný diabetes s vysokou pravděpodobností po 25 letech rozvinuli diabetickou neuropatii (DN). Lze tedy předpokládat, že po 25 letech trvání diabetu zachytíme v naší kohortě klinické známky DN (Ziegler et al., 2015).

Jednotlivé termické prahy jsme vyšetřili pomocí teplotního stimulátoru SENSELab-TERMOTEST MSA od firmy Somedic s termodou o kontaktní ploše  $25 \times 50$  mm. Stanovovali jsme termické prahy pro detekci tepla (WDT) a pro detekci chladu (CDT) na tenaru, tibií a na nártu bilaterálně nerandomizovanou metodu reakčního času „limity“. Naměřené hodnoty byly porovnány s daty od 50 zdravých kontrol (25 mužů, 25 žen, 5 osob v každé věkové dekádě od 20 do 70 let včetně). Poškození silných nervových vláken jsme hodnotili pomocí dotazníků MNSIE, MNSIQ

a stanovením vibračních prahů na distálním článku palce obou DK za použití Biothesiometru – Vibratron II. Neuropatické symptomy (MNSIQ  $\geq$  4 body) vykazovalo 21 pacientů (46 %) a distální poškození silných nervových vláken (MNSIE  $\geq$  2,5 bodu a/nebo patologické hodnoty vibračních prahů na distálním článku palce dolních končetin) bylo zachyceno u 24 diabetiků (53,3 %) (Herman et al., 2012; Lacigová et al., 2016).

Porovnání parametrů jednotlivých definovaných podskupin souboru bylo provedeno s využitím  $\chi^2$  testu, t-testu a Mann-Whitneyova U testu podle charakteru proměnných. Pro stanovení vztahu termických prahů a délky trvání diabetu byla použita vícerozměrná regresní analýza. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní v případě  $p < 0,05$ . Statistické analýzy byly provedeny v softwaru GraphPad Prism, v.6.0 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA) a IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

### **3.4. Rizikové faktory pro depresi a anxiету u bolestivé a nebolestivé formy diabetické neuropatie**

Do této multicentrické průřezové observační studie byli primárně zařazeni pacienti s T1DM a T2DM s diabetickou distální symetrickou polyneuropatií (DSPN). Dále byly studovány menší kontrolní skupiny diabetických pacientů bez DSPN a zdravé nediabetické kontroly. K potvrzení diagnózy neuropatie byly doplněny kondukční nervové studie v rámci elektromyografického vyšetření (EMG). Pacienti, kteří sice vykazovali klinické známky neuropatie, ale měli normální elektromyografický nález, podstoupili kožní biopsii se stanovením intraepidermální hustoty nervových vláken (IENFD) a kvantitativní testování senzitivity (QST) pro potvrzení suspekce na izolovanou neuropatii tenkých vláken. V případě abnormálního výsledku obou výše uvedených vyšetření byla pacientům rovněž přiznána diagnóza DSPN (Rolke et al., 2006; Tesfaye et al., 2010). Dále byla provedena analýza krve k vyloučení

jiných častých příčin polyneuropatie. Finálně studovanou kohortu tvořilo 347 pacientů s bolestivou formou DSPN (pDSPN) (medián věku 63,4 let, 55,9 % muži, 16,1 % T1DM), 311 pacientů s nebolestivou formou DSPN (nDSPN) (medián věku 63,7 let, 57,9 % muži, 28 % T1DM), 50 diabetiků bez DSPN (medián věku 61,5 let, 44 % muž, 28 % T1DM) a 71 zdravých kontrol (medián věku 63,0 let, 42,3 % muži).

Zařazení účastníci následně podstoupili zhodnocení ukazatelů bolesti (Numerical Rating Scale, NRS; Graded Chronic Pain Scale, GCPS; Neuropathic Pain Symptom Inventory, NPSI) (Finnerup et al., 2016; Srotova et al., 2015; Von Korff et al., 1992), stanovení stupně závažnosti neuropatie (Toronto Clinical Neuropathy Score, mTCNS; INCAT Overall Disability Sum Score) (Bril et al., 2009; Merkies et al., 2002) a vyplnění dotazníků monitorující psychický stav (Pain Catastrophizing Scale, PCS; Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; Beck Depression Inventory II, BDI II; State-Trait Anxiety Inventory Form Y, STAI-Y) (Beck et al., 1996; Herrmann, 1997; Spielberger et al., 1983; Sullivan et al., 1995).

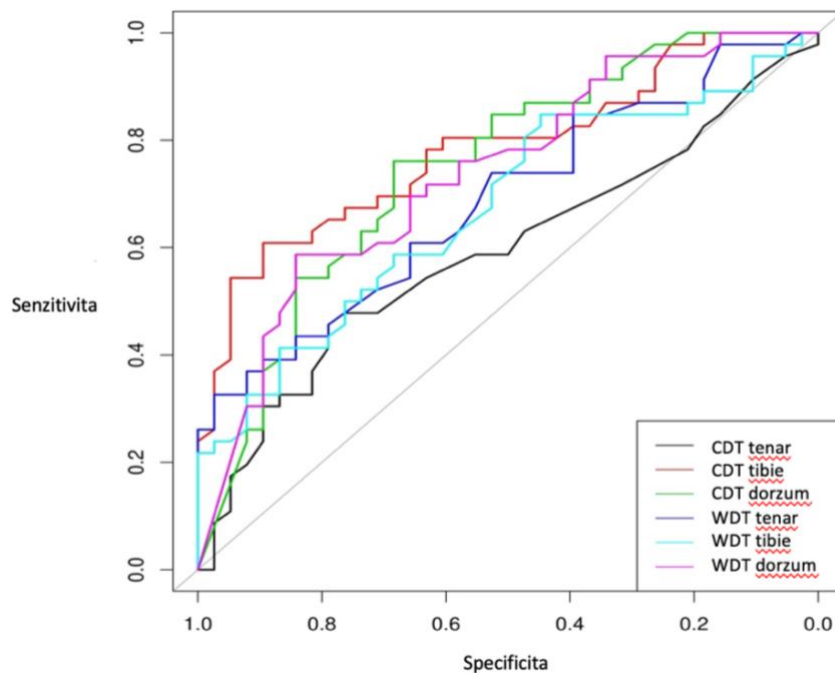
Pro statistickou analýzu rozdílů mezi skupinami subjektů a ostatními kategorickými proměnnými byly použity  $\chi^2$  testy, Mann-Whitneyho nebo Kruskal-Wallisovy testy s post hoc testy. Statistická významnost pro vícenásobná srovnání byla stanovena pomocí Bonferroniho korekce. Všechny analýzy byly provedeny pomocí Statistical Package for Social Sciences pro Windows, verze 25 nebo 27 (SPSS Inc.).

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj kardiální autonomní neuropatie u pacientů s diabetes mellitus

CAN byla diagnostikována u 46 pacientů s diabetem (54 %; T1DM, n = 32; T2DM, n = 14). Mezi CAN-pozitivními a CAN-negativními pacienty nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v typu a délce trvání diabetu ( $p > 0,05$ ). Porovnáním s normativními daty byly patologické hodnoty CDT (cold detection threshold) zjištěny u 31 CAN-pozitivních a u 8 CAN-negativních pacientů. Patologické hodnoty WDT (warm detection threshold) byly zjištěny u 24 CAN-pozitivních a u 6 CAN-negativních pacientů. Tvzení „patologické hodnoty CDT a WDT“ znamená, že byla naměřena alespoň jedna abnormální hodnota v alespoň jedné testované oblasti. Rozdíl v počtech pacientů s patologickými teplotními prahy mezi CAN-pozitivními a CAN-negativními byl statisticky významný pro CDT ( $p = 0,0020$ ) i pro WDT ( $p = 0,0224$ ). Dalším krokem bylo podrobněji zanalyzovat všechny naměřené hodnoty CDT a WDT mezi skupinou CAN-pozitivních a CAN-negativních diabetiků. Hodnoty CDT byly signifikantně nižší u CAN-pozitivních pacientů na tenaru ( $p = 0,0398$ ), tibii ( $p < 0,001$ ) i nártu ( $p < 0,001$ ). Hodnoty WDT byly signifikantně vyšší u CAN-pozitivních pacientů na tenaru ( $p = 0,0205$ ), tibii ( $p = 0,0205$ ) i na nártu ( $p < 0,001$ ). Ke zhodnocení diagnostické ability TQST stanovit CAN byla doplněna ROC analýza. CDT naměřené na dorzu nohy s cut-off hodnotou 21,8 °C (AUC 0,7486, senzitivita 76,1 %, specificita 68,4 %), CDT měřeno na tibii s cut-off hodnotou 23,15 °C (AUC 0,7829, senzitivita 60,9 %, specificita 89,5 %) a WDT naměřené na dorzu nohy s cut-off hodnotou 46,35 °C (AUC 0,7374, senzitivita 58,7 %, specificita 84,2 %) vyšly jako testy s nejlepší prediktivní hodnotou. Kombinace více parametrů TQST ve více lokalitách zvýšila specificitu a pozitivní prediktivní hodnotu. CDT na dorzu nohy  $< 21,8$  °C v kombinaci s CDT na tibii  $< 23,15$  °C vykazovaly nejlepší diagnostickou přesnost

v predikci CAN s 97,4 % specificitou, 60,9 % senzitivitou, 96,6 % pozitivní prediktivní hodnotou a 67,3 % negativní prediktivní hodnota. ROC křivky pro CDT a WDT jsou znázorněny na obr. 1. Výsledky TQST v predikci CAN u pacientů s diabetem jsou shrnuty v tab. 1.



**Obr. 1** ROC křivky pro CDT a WDT

ROC, receiver operating characteristic; CDT, cold detection threshold, termické prahy pro detekci chladu; WDT, warm detection threshold, termické prahy pro detekci tepla.

Kromě TQST byla hodnocena řada biochemických metabolických parametrů a dotazníky zaměřené na neuropatické symptomy s cílem identifikovat rizikové faktory pro CAN. Mezi CAN-pozitivními a CAN-negativními pacienty byly zjištěny statisticky významné rozdíly ( $p$ -hodnota  $< 0,05$ ) v následujících proměnných: diastolický krevní tlak ( $p < 0,001$ ), poměr albumin/kreatinin ( $p = 0,002$ ), UENS skóre ( $p = 0,0228$ ), MNSIQ skóre ( $p = 0,0018$ ) a MNSIE skóre ( $p = 0,0025$ ). Všechny výše uvedené proměnné nabývaly vyšších hodnot u CAN-pozitivních pacientů. Diagnostická schopnost těchto proměnných v predikci CAN nebyla

superiorní ve srovnání s TQST. Nejvyšší senzitivitu 80,4 %, ale nízkou specificitu 61,5 % vykazoval diastolický krevní tlak s cut-offovou hodnotou 76,5 mmHg. MNSIQ s cut-offovou hodnotou 5,5 bodu byl vyhodnocen jako dotazník s nejvyšší specificitou 94,9 %, ale nízkou 50% senzitivitou.

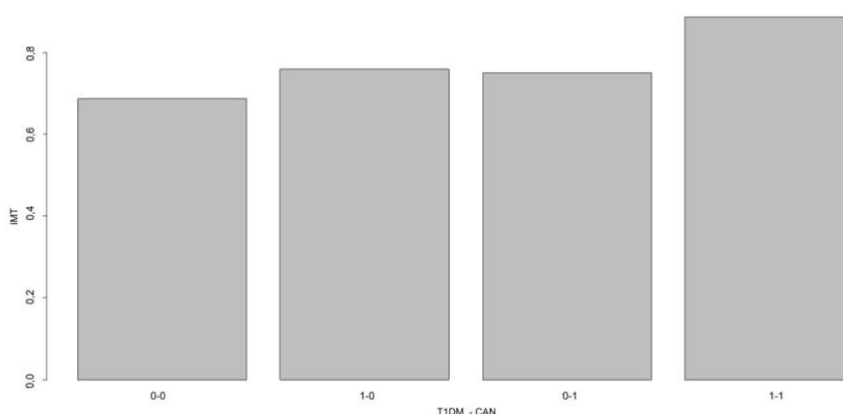
**Tab 1.** ROC analýza pro TQST v predikci CAN u pacientů s diabetes mellitus

<b>TQST</b>	<b>AUC</b>	<b>Cut-off hodnota</b>	<b>Senzitivita</b>	<b>Specificita</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>CDT tenar</b>	0,5924	29,35	47,8%	76,3%	71,0%	54,7%
<b>CDT tibie</b>	0,7829	23,15	60,9%	89,5%	87,5%	65,4%
<b>CDT dorzum</b>	0,7486	21,80	76,1%	68,4%	74,5%	70,3%
<b>WDT tenar</b>	0,6868	37,65	32,6%	97,4%	93,8%	54,4%
<b>WDT tibie</b>	0,6751	40,85	84,8%	44,7%	65,0%	70,8%
<b>WDT dorzum</b>	0,7374	46,43	58,7%	84,2%	81,8%	62,8%
<b>Kombinace CDT dorzum CDT tibie</b>		< 21,8 < 23,15	60,9%	97,4%	96,6%	67,3%
<b>Kombinace CDT dorzum WDT dorzum</b>		< 21,8 > 46,35	58,7%	86,8%	84,4%	63,5%
<b>Kombinace CDT dorzum CDT tibie WDT tibie</b>		< 21,8 < 23,15 > 40,85	58,7%	97,4%	96,4%	66,1%

CDT, cold detection threshold, termický práh pro detekci chladu; WDT, warm detection threshold, termický práh pro detekci tepla; AUC, area under the curve; PPV, positive predictive value, pozitivní prediktivní hodnota; NPV, negative predictive value, negativní prediktivní hodnota. Cut-offové hodnoty CDT a WDT jsou vyjádřeny ve °C.

## 4.2. Kardiální autonomní neuropatie může hrát roli v patogenezi aterosklerózy u pacientů s diabetem 1. typu

CAN byla diagnostikována u 22 pacientů s T1DM (44,9 %). Zjistili jsme statisticky významnou pozitivní lineární korelaci CIMT s věkem ( $p < 0,001$ ). Dále byla prokázána významná korelace mezi CIMT a BMI ( $p = 0,0435$ ), tato korelace byla nelineární. Byla zjištěna signifikantní korelace mezi CIMT a diagnózou DM ( $p = 0,0251$ ) i CAN ( $p < 0,001$ ). K potvrzení vlivu přítomnosti CAN na hodnotu CIMT byl vytvořen rozšířený aditivní model. CIMT v něm byla opětovně vzata za závislou proměnnou, k nezávislým proměnným byly kromě výše uvedených přidány další rizikové faktory aterosklerózy – LDL, aterogenní index (AI, poměr celkového cholesterolu k HDL), systolický a diastolický TK a pozitivní anamnéza nikotinismu. Hodnotu CIMT nadále statisticky významně ovlivňovala přítomnost CAN ( $p = 0,0070$ ), dále byl prokázán významný vliv systolického TK ( $p = 0,0098$ ). Rozšířeným modelem, který zvažoval vliv hodnot LDL, AI, krevního tlaku a anamnézu kouření, byly stanoveny hypotetické průměrné hodnoty CIMT v závislosti na přítomnosti CAN a T1DM viz obr. 2.

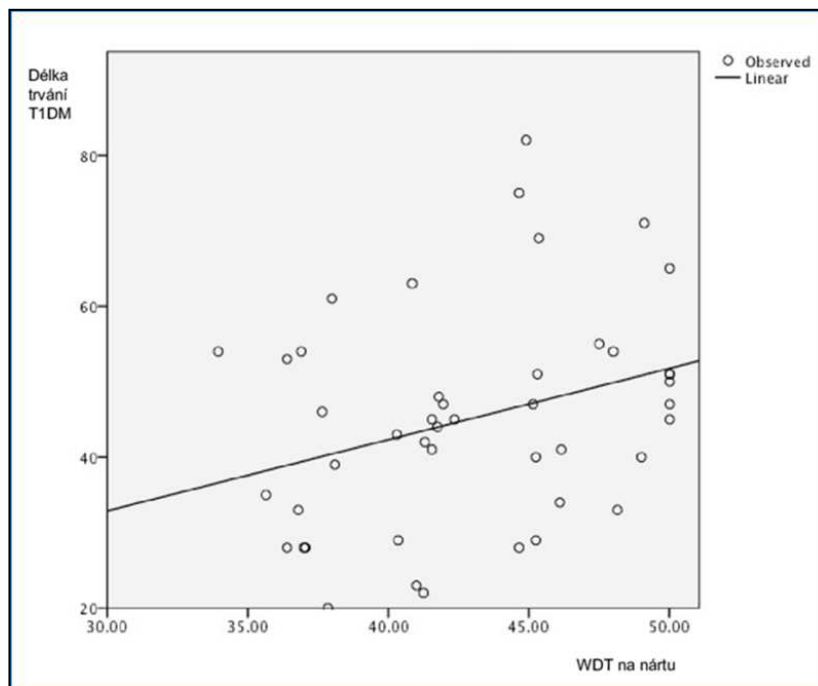


**Obr 2.** Průměrné hodnoty karotické intimomediální tloušťky (IMT) v mm v závislosti na přítomnosti CAN a T1DM (hodnoty pod jednotlivými sloupci demonstrují hypotetickou přítomnost CAN a T1DM – 0-0 = bez CAN i T1DM, 1-0 = T1DM bez CAN, 0-1 = CAN, 1-1 = T1DM i CAN)

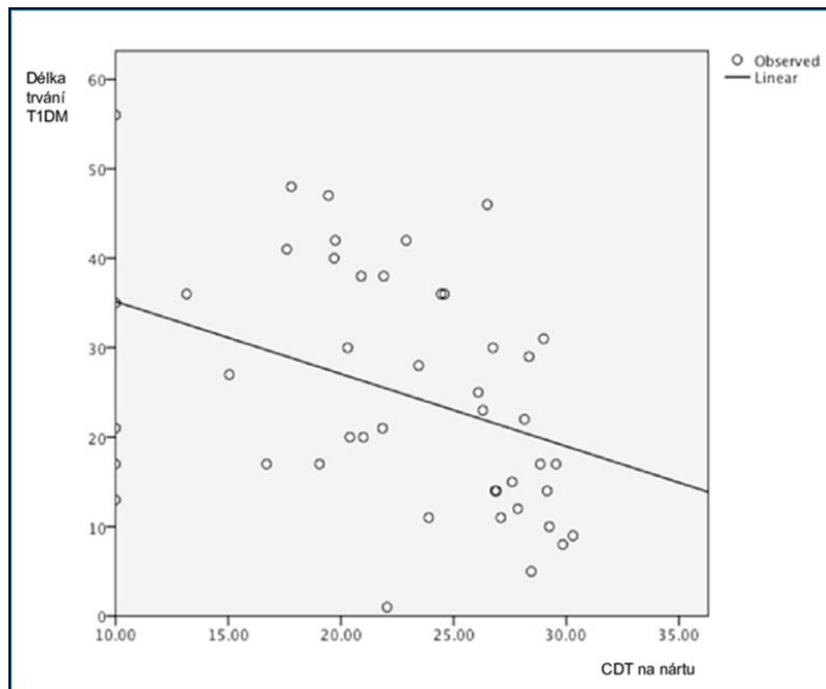


### 4.3. Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu

Mezi kontrolní skupinou a diabetiky jsme prokázali statisticky významný rozdíl mezi termickými prahy pro obě tepelné modalitty v oblasti tibie (CDT  $p < 0,001$ ; WDT  $p = 0,002$ ) a nártu (CDT, WDT  $p < 0,001$ ). Dále jsme zjistili, že s délkou trvání diabetu postupně narůstají termické prahy pro detekci tepla (regresní koeficient  $1,018 \text{ }^\circ\text{C/rok}$ , 95% CI  $0,226\text{--}1,811$ ;  $p = 0,013$ ) a naopak postupně klesají termické prahy pro detekci chladu (regresní koeficient  $-0,809 \text{ }^\circ\text{C/rok}$ , 95% CI  $1,420\text{--}0,199$ ;  $p = 0,011$ ) viz obr. 3 a 4. Věk pacientů ve vícerozměrném regresním modelu nevyšel ve srovnání s délkou trvání diabetu jako statisticky významný prediktor termických prahů ( $p = 0,11$  pro CDT a  $p = 0,08$  pro WDT, obojí pro oblast nártu). Jako cut-off prahy jsme použili hodnoty naměřené u kontrolní skupiny na nártu. Pro WDT jsme použili 95. percentil ( $44,1 \text{ }^\circ\text{C}$ ), pro CDT 5. percentil ( $26,2 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Lineární regresí jsme prokázali statisticky významný vztah mezi CDT na nártu a roky trvání diabetu,  $F(1, 43) = 7,154$ ;  $p = 0,011$ , vysvětlující 14,3 % variability. Tento vztah jsme formulovali regresní rovnicí: délka trvání T1DM =  $43,257 + (-0,809 \times \text{CDT na nártu})$ , tj. pro CDT 5. percentil  $26,2 \text{ }^\circ\text{C} = 43,257 + (-21,1 \text{ }^\circ\text{C}) = 22,0612$  let. To znamená, že u diabetiků začínají nabývat CDT v oblasti nártu významně patologických hodnot (tj.  $26,2 \text{ }^\circ\text{C}$ ) přibližně po 22 letech od stanovení diagnózy. Obdobně jsme stanovili statisticky významný vztah mezi WDT na nártu a roky trvání diabetu,  $F(1, 43) = 6,710$ ;  $p = 0,013$ , vysvětlující 13,5 % variability. Formulovali jsme opět regresní rovnicí: délka trvání T1DM =  $-18,613 + (1,018 \times \text{WDT na nártu})$ , tj. pro WDT 95. percentil  $44,1 \text{ }^\circ\text{C} = -18,613 + (1,018 \times 44,1) = 26,28$  let. Což znamená, že u diabetiků začínají nabývat WDT v oblasti nártu významně patologických hodnot (tj.  $44,1 \text{ }^\circ\text{C}$ ) přibližně po 26 letech od stanovení diagnózy. Mezi skupinami diabetiků rozdělených dle délky trvání diabetu jsme stanovili statisticky významný rozdíl pro průměrné hodnoty CDT ( $p = 0,024$ ) i pro WDT ( $p = 0,049$ ) pouze na nártu.



**Obr 3.** Změna termických prahů pro detekci tepla (WDT) v závislosti na délce trvání diabetu v oblasti nártů podle regresní analýzy



**Obr 4.** Změna termických prahů pro detekci chladu (CDT) v závislosti na délce trvání diabetu v oblasti nártů podle regresní analýzy

#### **4.4. Rizikové faktory pro depresi a anxiету u bolestivé a nebolestivé formy diabetické neuropatie**

Skupina diabetiků s pDSPN oproti pacientům s nDSPN dosáhla nižšího stupně vzdělání ( $p = 0,001$ ) a měla více problémů v zaměstnání ( $p = 0,001$ ), dále vykazovala signifikantně vyšší hodnoty BMI ( $p = 0,002$ ), vyšší prevalenci arteriální hypertenze ( $p < 0,001$ ) a těžší formu neuropatie hodnoceno dle NPSI, mTCNS a ODSS ( $p < 0,001$ ). Skupiny pDSPN a nDSPN se významně lišily v počtu pacientů s T1DM, nižší výskyt byl ve skupině pDSPN (16 % ve skupině pDSPN vs. 28 % ve skupině nDSPN,  $p < 0,001$ ). V obou skupinách diabetiků s DSPN udávali častěji vysoký stupeň bolesti dle NRS (tj. 7–10) osoby nižšího věku ( $p = 0,008$ ). Vyšší prevalenci katastrofického myšlení vykazovala skupina pacientů s pDSPN oproti nDPSN pacientům (průměrné skóre 16,6 vs. 11,7,  $p < 0,001$ ). Ve skupině nDSPN byla prevalence deprese (24,4 %) i anxiety (44,4 %) signifikantně nižší než ve skupině pDSPN 46,7 % a 60,7 %, ( $p < 0,001$ ), zároveň ale významně vyšší oproti zdravým kontrolám, u kterých byla prevalence deprese 7 % a úzkosti 14,1 % ( $p < 0,001$ ) a rovněž oproti skupině diabetiků bez DSPN (22 % a 30 %,  $p = 0,012$ ). HADS-D, BDI-II, HADS-A a STAI-Y2 významně negativně korelovaly s věkem. Vyšší skórování ve všech psychologických testech byly signifikantně spojeny s ženským pohlavím. Vícerozměrné regresní analýzy vyhodnotily jako nezávislé rizikové faktory deprese (D) a anxiety (A) vysoké skórování ve škálách bolesti (pro D i A  $p < 0,001$ ), těžký stupeň DSPN (pro A  $p = 0,006$ ), katastrofické myšlení (pro D  $p < 0,001$  a pro A  $p = 0,005$ ), přítomnost T2DM (pro D  $p < 0,001$  a pro A  $p = 0,021$ ), nižší věk (pro D  $p = 0,046$ ) a ženské pohlaví (pro D  $p = 0,009$  a pro A  $p = 0,005$ ).

## 5. DISKUZE

### 5.1. Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj kardiální autonomní neuropatie u pacientů s diabetes mellitus

Naše studie ukázala, že CAN-positivní pacienti s diabetem měli významně vyšší WDT a významně nižší CDT ve všech testovaných oblastech (tenar, tibie a dorzum nohy). Nejlepší diagnostickou schopnost odlišit CAN-positivní od CAN-negativních pacientů prokázalo měření CDT v oblasti DK. CDT na dorzu nohy  $< 21,8$  °C v kombinaci s CDT na tibii  $< 23,15$  °C dokázalo stanovit přítomnost CAN s velmi vysokou specificitou (97,4 %) a pozitivní prediktivní hodnotou (96,6 %). Tato kombinace TQST vykazovala nižší senzitivitu (60,9 %) a negativní prediktivní hodnotu (67,3 %), což znamená, že někteří pacienti s CDT pod těmito cut-offovými hodnotami byli vyhodnoceni jako falešně negativní pro přítomnost CAN. Pomocí v rozhodování může detekce hodnoty WDT na tibii  $> 40,85$  °C, která predikuje CAN s vysokou senzitivitou (85 %) a středně vysokou negativní prediktivní hodnotou (69 %).

U CAN-positivních pacientů byla zachycena významně vyšší skóre v dotaznících zaměřených na somatické neuropatické symptomy (MNSIQ, MNSIE a UENS) se senzitivitou až 76 % a specificitou až 94,9 %. Toto není překvapující, protože jak autonomní, tak somatické periferní neuropatie se často kombinují (Serhiyenko et al., 2018). Podobně vysoké skóre v MNSI u CAN-positivních pacientů prokázal s kolektivem Islam (Islam et al., 2018). U pacientů s CAN byly naměřeny významně vyšší hodnoty diastolického krevního tlaku (cut-offová hodnota 76,5 mmHg) a vyšší albumin/kreatinin ratio (mezní hodnota 1,009 g/mol). Naše výsledky jsou v souladu s dříve publikovanými studiemi, které prokázaly vyšší hodnoty diastolického krevního tlaku (Azmi et al., 2019; Rolim et al., 2008; Spallone, 2019) a vyšší prevalenci mikroalbuminurie (Astrup et al., 2006; Spallone et al., 2011) u pacientů s diabetem, kteří trpí CAN.

Několik výzkumníků se také pokusilo stanovit CAN pomocí jednodušších testů než CARTs. Pafili s kolektivem zjistili, že normální algické a termické čítí na dolních končetinách vyšetřovaných pomocí běžných kvalitativních testů jako jsou Neurotips a Tiphtherm, vykazovaly pro diagnózu CAN velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu (97 %) u pacientů s T2DM (Pafili et al., 2020). Další autoři navrhovali využití Sudoscanu jako jednoduchého neinvazivního screeningového testu pro diabetickou CAN se senzitivitou 92 % a specificitou 49 % (Yajnik et al., 2013). Podobné výsledky publikoval Selvarajah et al. Jejich studie ukázala, že Sudoscan má 65% senzitivitu a 80% specificitu diagnostikovat CAN (Selvarajah et al., 2015). Recentně byla publikována práce, ve které prokázali, že TQST dokáže efektivně predikovat CAN u T2DM pacientů, nejvyšší senzitivitu (87,1 %) a specificitu (59,8 %) vykazovalo měření WDT na nártu s cut-offovou hodnotou 37,2 °C. (Guo et al., 2021).

## **5.2. Kardiální autonomní neuropatie může hrát roli v patogenezi aterosklerózy u pacientů s diabetem 1. typu**

Tato studie prokázala signifikantně vyšší hodnotu karotické intimomediální šíře (CIMT) u T1DM pacientů ve srovnání s nediabetickými kontrolami. Identické výsledky jsou doloženy v metaanalýze, která hodnotila data ze 47 studií zabývajících se touto problematikou (Sun et al., 2015). Kromě významné asociace CIMT s věkem, BMI, hodnotami systolického krevního tlaku a diagnózou T1DM jsme prokázali významný vliv diagnózy CAN na CIMT nezávisle na známých rizikových faktorech aterosklerózy. Tato zjištění naznačují, že přítomnost CAN by mohla hrát roli v patogenezi aterosklerózy karotických tepen u pacientů s T1DM. Dříve publikované práce demonstrovaly, že redukovaná variabilita srdeční frekvence (symptom CAN) byla signifikantně asociována s přítomností a progresí kalcifikace koronárních tepen u T1DM pacientů proti nediabetickým kontrolám, což rovněž poukazuje na to, že diabetická autonomní neuropatie je pravděpodobně zapojena v

procesu aterosklerózy (Colhoun et al., 2001; Rodrigues et al., 2010). Experimentální studie ukázaly, že autonomní nervový systém může modulovat systémovou zánětlivou odpověď prostřednictvím cholinergní protizánětlivé dráhy (Wang et al., 2002). CAN vedoucí k prozánětlivému stavu by tak mohla reprezentovat jednu z cest, kterou tradiční rizikové faktory spouštějí rozvoj aterosklerózy (Rodrigues et al., 2010).

### **5.3. Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu**

Tato práce prokázala významné rozdíly v hodnotách termických prahů (CDT, WDT) mezi skupinou diabetiků a kontrol, avšak pouze na dolních končetinách (DK). Čím distálněji na DK bylo měření provedeno, tím byl rozdíl mezi skupinami signifikantnější. Mezi podskupinami diabetiků rozdělených dle délky trvání diabetu jsme stanovili významný rozdíl WDT i CDT pouze v oblasti nártu. Tyto výsledky podporují teorii, že poškození tenkých nervových vláken u distálních symetrických forem neuropatií (DSPN) u T1DM pacientů je tzv. length-dependentní (Feldman et al., 2019). Podobně jako někteří autoři (Navarro, Kennedy, 1991; Ziegler et al., 2015) jsme zjistili, že s délkou trvání diabetu narůstají abnormality pro termické prahy. Časnější a častější abnormalitu tepelných prahů jsme prokázali pro vnímání chladových podnětů (CDT). Obdobné výsledky demonstrovaly dříve publikované práce (Hendriksen et al., 1993; Ziegler et al., 2015). Testování termických prahů je jednoduché, časově nenáročné a u diabetiků 1. typu se jeví jako vhodný nástroj k detekci poškození tenkých nervových vláken. Citlivější a časnější abnormalitou, vztaženo k délce trvání diabetu, je stanovení CDT zejména v oblasti distálních částí DK na nártch. Testování termických prahů lze doporučit pro klinické situace, kdy diabetik popisuje neuropatické symptomy na končetinách a standardně provedené elektromyografické vyšetření nevykazuje abnormní nález. Naše práce prokázala, že dysfunkce tenkých vláken A $\delta$  a C u T1DM je výraznější s narůstající délkou trvání

diabetu. Pro srovnání, u pacientů s T2DM lze zachytit abnormality termických prahů mnohem dříve od stanovení diagnózy než u diabetiků 1. typu. Příčinou je, že diabetici 2. typu mají většinou řadu dalších komorbidit, které vznik DSPN urychlí nebo přímo způsobí. Názorným příkladem je práce, ve které vyšetřili téměř 500 diabetiků 2. typu. Po 12 letech od stanovení diagnózy prokázali patologické hodnoty WDT u 60 % a CDT u 40 % pacientů (Chao et al., 2007).

#### **5.4. Rizikové faktory pro depresi a anxiету u bolestivé a nebolestivé formy diabetické neuropatie**

Nejvyšší prevalence příznaků spojených s depresí a anxiétou byla dle předpokladu zachycena u pacientů s pDSPN. Intenzita bolesti a její kognitivní zpracování (katastrofické myšlení), spolu s nižším věkem, ženským pohlavím, přítomností T2DM a pokročilou formou polyneuropatie byly prokázány jako nejdůležitější faktory přispívající k emočnímu stresu u diabetických pacientů i u nediabetických zdravých kontrol. Dříve publikované práce identicky prokázaly asociaci stupně závažnosti neuropatie s přítomností a intenzitou neuropatické bolesti u pDSPN (Raputova et al., 2017; Themistocleous et al., 2016). Studie hodnotící prevalenci emočního stresu u pacientů s T1DM a T2DM bez ohledu na přítomnost neuropatie zjistila příznaky úzkosti u 32 % a deprese u 22,4 % pacientů (Collins et al., 2009). Selvarajah s kolektivem studující pouze diabetiky s pDSPN stanovili prevalenci emočního stresu u 51,4 % (Selvarajah et al., 2014). Použití širší baterie dotazníků v naší studii zachytilo vyšší podíl pacientů s pDSPN se známkami deprese (46,7 %) i úzkosti (60,5 %). Podíl pacientů s nDSPN a diabetiků bez DSPN trpících příznaky úzkosti (44,4 % a 30,0 %) nebo deprese (24,4 % a 22,0 %) byl významně nižší než u pacientů s pDSPN, ale vyšší ve srovnání se zdravými kontrolami (14,1 % a 7,0 %). Přítomnost příznaků úzkosti nebo deprese i u některých zdravých kontrol není překvapivá a odpovídá obecné populační prevalenci (Stein et al., 2017).

## 6. ZÁVĚR

TQST se jeví potenciálním neinvazivním, časově nenáročným a relativně jednoduchým testem k detekci pacientů s diabetem s vyšším rizikem přítomnosti CAN. Naše hlavní studie ukázala, že CAN-pozitivní diabetici vykazovali významně vyšší WDT a významně nižší CDT ve všech testovaných oblastech (tenar, tibie a dorzum nohy) na rozdíl od pacientů bez CAN. Nejlepší diagnostickou schopnost v predikci CAN jsme zjistili pro CDT měřené na dorzu nohy a na tibii. V naší kohortě pacientů byly nejrizikovějšími faktory pro CAN vysoké skórování v dotaznících zaměřených na somatické neuropatické symptomy (MNSIQ, MNSIE a UENS), diabetická nefropatie a vysoké hodnoty diastolického krevního tlaku. Recentně již nejen naše práce potvrdila, že TQST lze použít jako screeningový nástroj k identifikaci pacientů s diabetem, kteří jsou ohroženi diagnózou CAN, a měli by být odesláni k podrobnějšímu vyšetření autonomního nervového systému.

Náplní další práce bylo zhodnocení vlivu přítomnosti CAN u T1DM pacientů na hodnotu karotické intimomediální šíře (CIMT), která je důležitým biomarkerem aterosklerózy. Hodnoty CIMT byly u diabetiků signifikantně vyšší než u nediabetických kontrol. Kromě významné asociace CIMT s věkem, BMI, hodnotami systolického krevního tlaku a diagnózou T1DM jsme prokázali významný vliv diagnózy CAN na CIMT nezávisle na známých rizikových faktorech aterosklerózy. Tato zjištění naznačují, že přítomnost CAN by skutečně mohla hrát roli v patogenezi aterosklerózy karotických tepen u pacientů s T1DM.

Ve studii hodnotící význam TQST v testování tenkých nervových vláken u diabetiků 1. typu prokázali významné rozdíly v percepci tepla i chladu ve skupině T1DM pacientů oproti zdravým kontrolám pouze na dolních končetinách (DK). Mezi podskupinami diabetiků rozdělených dle délky trvání diabetu jsme stanovili významný rozdíl WDT i CDT pouze v oblasti nártu. Proto je relevance vyšetření prahů na horních končetinách (HK) u diabetiků v rámci screeningového vyšetření



nížká. Naše práce dále zjistila, že míra poškození tenkých nervových vláken odrážející se v hodnotách termických prahů je u T1DM pacientů závislá na délce trvání diabetu.

Studie posuzující přítomnost emočního stresu prokázala vysokou prevalenci příznaků deprese a úzkosti nejen u pacientů s bolestivou diabetickou neuropatií, ale rovněž i u diabetiků s nebolestivou formou neuropatie a diabetiků bez neuropatie. Za dominantní rizikové faktory podílející se na rozvoji afektivních poruch byly stanoveny intenzita bolesti a její kognitivní zpracování (katastrofické myšlení). Dále byly identifikovány další významné na bolesti nezávislé rizikové faktory úzkosti a deprese, mezi které patřil nižší věk, ženské pohlaví, přítomnost diabetu 2. typu a tíže polyneuropatie.

## 7. SOUHRN

Diabetes mellitus (DM) je heterogenní skupina metabolických onemocnění charakterizovaná hyperglykemií. Postižení nervového systému ve formě diabetické neuropatie (DN) patří mezi nejčastější komplikace DM a v průběhu života ji rozvine asi 50 % diabetiků. Tato disertační práce chce upozornit na relevanci časně detekce poškození tenkých nervových vláken v somatickém a autonomním nervovém systému u diabetiků 1. a 2. typu (T1DM, T2DM). Pouze brzké stanovení diagnózy umožňuje předejít závažným komplikacím, které s sebou progresivní formy DN přinášejí. Distální symetrická polyneuropatie (DSPN) může vyústit v nutnost provedení amputace postižených končetin, zejména bolestivá forma DN vede často k depresi a úzkosti. Pokročilé stádium kardiální autonomní neuropatie (CAN) je rizikové pro rozvoj maligních arytmií s náhlou srdeční smrtí. Hlavními cíli studií, které jsou podkladem této disertační práce bylo zhodnotit možnost využití termického kvantitativního testování senzitivity (TQST) k identifikaci diabetiků ohrožených CAN a DSPN s převažujícím poškozením tenkých vláken, posouzení vlivu přítomnosti CAN na rozvoj aterosklerózy karotických tepen, dále stanovení prevalence a rizikových faktorů deprese a anxiety u diabetiků s bolestivou a nebolestivou formou neuropatie i u diabetiků bez DN. Výsledky prokázaly, že TQST lze použít jako screeningový nástroj k detekci pacientů s vyšším rizikem CAN. U pacientů s T1DM byl zjištěn významný vliv CAN na hodnoty karotické intimomediální šíře, což naznačuje, že přítomnost CAN by mohla hrát roli v patogenezi aterosklerózy. Míra poškození tenkých nervových vláken odrážející se v hodnotách termických prahů je u T1DM pacientů závislá na délce trvání diabetu a v rámci screeningu má význam provádět TQST zejména distálně na dorzu nohy. Vysoká prevalence příznaků deprese a úzkosti byla stanovena u pacientů s bolestivou DN, ale rovněž i u pacientů s nebolestivou formou DN a diabetiků bez neuropatie. Jako nejvýznamnější rizikové faktory emočního stresu byly identifikovány intenzita bolesti, katastrofické myšlení, nižší věk, ženské pohlaví, přítomnost T2DM a tíže DSPN.

## 7. SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a heterogeneous group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia. Diabetic neuropathy (DN) is one of the most common complications of DM and develops in about 50 % of diabetics during their lifetime. This dissertation thesis wants to draw attention to the relevance of early detection of small nerve fiber damage in the somatic and autonomic nervous systems in patients with type 1 and type 2 DM (T1DM, T2DM). Only early diagnosis can prevent the severe complications that progressive forms of DN bring. Distal symmetric polyneuropathy (DSPN) can lead to the necessity to amputate affected limbs, especially painful DN causes increased emotional stress, resulting in depression and anxiety. Advanced stages of cardiac autonomic neuropathy (CAN) can lead to the development of malignant arrhythmias and sudden coronary death. The main aim of this dissertation thesis was to evaluate the possibility of using thermal quantitative sensory testing (TQST) to identify patients with diabetes at higher risk of CAN and DSPN with predominant small nerve fibers damage. Other goals were to assess the impact of CAN on the development of carotid atherosclerosis and to determine the prevalence and risk factors for depression and anxiety in diabetic patients with and without DN. The results show that TQST can be used as a screening tool to detect patients with a higher risk of CAN. We demonstrated a significant effect of CAN presence on carotid intima-media thickness in patients with T1DM. This finding suggests that CAN may play a role in the pathogenesis of carotid atherosclerosis. Another study found out that the degree of small nerve fiber impairment is dependent on the duration of DM. As part of DSPN screening, it makes sense to test thermal thresholds mainly distally on the lower limbs. A high prevalence of depressive and anxiety symptoms was established in patients with painful diabetic neuropathy but also patients with non-painful DN and diabetics without neuropathy. Pain intensity, catastrophic thinking, lower age, female gender, the presence of T2DM, and the severity of DSPN, were identified as the most significant risk factors for emotional stress.

## 8. LITERATURA

1. Abbott, C. A., Malik, R. A., van Ross, E. R., Kulkarni, J., & Boulton, A. J. (2011). Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes care*, *34*(10), 2220–2224
2. American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, *37* Suppl 1, S81–S90
3. American Diabetes Association (2020). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes care*, *43*(Suppl 1), S14–S31
4. Asghar, O., Petropoulos, I. N., Alam, U., Jones, W., Jeziorska, M., Marshall, A., Ponirakis, G., Fadavi, H., Boulton, A. J., Tavakoli, M., & Malik, R. A. (2014). Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes care*, *37*(9), 2643–2646
5. Astrup, A. S., Tarnow, L., Rossing, P., Hansen, B. V., Hilsted, J., & Parving, H. H. (2006). Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes care*, *29*(2), 334–339
6. Azmi, S., Petropoulos, I. N., Ferdousi, M., Ponirakis, G., Alam, U., & Malik, R. A. (2019). An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Research*, *8*, F1000 Faculty Rev-186
7. Backonja, M. M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J., Edwards, R. R., Freeman, R., Gracely, R., Haanpaa, M. H., Hansson, P., Hatem, S. M., Krumova, E. K., Jensen, T. S., Maier, C., Mick, G., Rice, A. S., Rolke, R., Treede, R. D., Serra, J., ... Ziegler, D. (2013). Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*, *154*(9), 1807–1819
8. Balducci, S., Iacobellis, G., Parisi, L., Di Biase, N., Calandriello, E., Leonetti, F., & Fallucca, F. (2006). Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of diabetes and its complications*, *20*(4), 216–223
9. Bansal, V., Kalita, J., & Misra, U. K. (2006). Diabetic neuropathy. *Postgraduate medical journal*, *82*(964), 95–100
10. Barbosa, M., Saavedra, A., Severo, M., Maier, C., & Carvalho, D. (2017). Validation and Reliability of the Portuguese Version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, *17*(4), 514–521
11. Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). *Beck Depression Inventory–II (BDI-II)* [Database record]. APA PsycTests
12. Bongaerts, B. W., Rathmann, W., Heier, M., Kowall, B., Herder, C., Stöckl, D., Meisinger, C., & Ziegler, D. (2013). Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes care*, *36*(5), 1141–1146
13. Boulton, A. J., Vinik, A. I., Arezzo, J. C., Bril, V., Feldman, E. L., Freeman, R., Malik, R. A., Maser, R. E., Sosenko, J. M., Ziegler, D., & American Diabetes Association (2005). Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, *28*(4), 956–962
14. Braffett, B. H., Gubitosi-Klug, R. A., Albers, J. W., Feldman, E. L., Martin, C. L., White, N. H., Orchard, T. J., Lopes-Virella, M., Lachin, J. M., Pop-Busui, R., & DCCT/EDIC Research Group (2020). Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*, *69*(5), 1000–1010
15. Breiner, A., Lovblom, L. E., Perkins, B. A., & Bril, V. (2014). Does the prevailing hypothesis that small-fiber dysfunction precedes large-fiber dysfunction apply to type 1 diabetic patients?. *Diabetes care*, *37*(5), 1418–1424
16. Bril, V., Tomioka, S., Buchanan, R. A., Perkins, B. A., & mTCNS Study Group (2009). Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, *26*(3), 240–246
17. Brock, C., Brock, B., Pedersen, A. G., Drewes, A. M., Jessen, N., & Farmer, A. D. (2016). Assessment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes. *World journal of diabetes*, *7*(16), 321–332

18. Burgess, J., Frank, B., Marshall, A., Khalil, R. S., Ponirakis, G., Petropoulos, I. N., Cuthbertson, D. J., Malik, R. A., & Alam, U. (2021). Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(2), 165
19. Callaghan, B. C., Gallagher, G., Fridman, V., & Feldman, E. L. (2020). Diabetic neuropathy: what does the future hold?. *Diabetologia*, *63*(5), 891–897
20. Callaghan, B. C., Gao, L., Li, Y., Zhou, X., Reynolds, E., Banerjee, M., Pop-Busui, R., Feldman, E. L., & Ji, L. (2018). Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Annals of clinical and translational neurology*, *5*(4), 397–405
21. Callaghan, B. C., Hur, J., & Feldman, E. L. (2012). Diabetic neuropathy: one disease or two?. *Current opinion in neurology*, *25*(5), 536–541
22. Callaghan, B. C., Price, R. S., & Feldman, E. L. (2015). Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*, *314*(20), 2172–2181
23. Callaghan, B. C., Xia, R., Banerjee, M., de Rekeneire, N., Harris, T. B., Newman, A. B., Satterfield, S., Schwartz, A. V., Vinik, A. I., Feldman, E. L., Strotmeyer, E. S., & Health ABC Study (2016). Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes care*, *39*(5), 801–807
24. Caputo, G. M., Cavanagh, P. R., Ulbrecht, J. S., Gibbons, G. W., & Karchmer, A. W. (1994). Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *The New England journal of medicine*, *331*(13), 854–860
25. Colhoun, H. M., Francis, D. P., Rubens, M. B., Underwood, S. R., & Fuller, J. H. (2001). The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: a study in type 1 diabetic patients and the general population. *Diabetes care*, *24*(6), 1108–1114
26. Collins, M. M., Corcoran, P., & Perry, I. J. (2009). Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, *26*(2), 153–161
27. Dyck, P. J., Albers, J. W., Andersen, H., Arezzo, J. C., Biessels, G. J., Bril, V., Feldman, E. L., Litchy, W. J., O'Brien, P. C., Russell, J. W., & Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy (2011). Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *27*(7), 620–628
28. Ewing, D. J., Boland, O., Neilson, J. M., Cho, C. G., & Clarke, B. F. (1991). Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia*, *34*(3), 182–185
29. Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature reviews. Disease primers*, *5*(1), 41
30. Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S., & Bennett, D. (2017). New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*, *93*(6), 1296–1313
31. Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, *14*(2), 162–173
32. Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R.-D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, *157*, 1599–1606
33. Fisher, V. L., & Tahrani, A. A. (2017). Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, *10*, 419–434
34. Freynhagen, R., Baron, R., Gockel, U., & Tölle, T. R. (2006). painDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*, *22*, 1911–1920
35. Gore, M., Brandenburg, N. A., Dukes, E., Hoffman, D. L., Tai, K. S., & Stacey, B. (2005). Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *Journal of pain and symptom management*, *30*(4), 374–385

36. Guo, S., Wang, W., Huang, H., Bi, Y., Jin, Y., Li, C., Zhu, D., & Wang, L. (2021). Quantitative sensory testing can effectively predict cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 58(11), 1541–1549
37. Hansen, C. S., Jensen, J. S., Ridderstråle, M., Vistisen, D., Jørgensen, M. E., & Fleischer, J. (2017). Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, 31(1), 202–208
38. Hendriksen, P. H., Oey, P. L., Wieneke, G. H., Bravenboer, B., & van Huffelen, A. C. (1993). Subclinical diabetic polyneuropathy: early detection of involvement of different nerve fibre types. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 56(5), 509–514
39. Herman, W. H., Pop-Busui, R., Braffett, B. H., Martin, C. L., Cleary, P. A., Albers, J. W., Feldman, E. L., & DCCT/EDIC Research Group (2012). Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 29(7), 937–944
40. Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale– A review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research*, 42, 17– 41.
41. Chao, C. C., Hsieh, S. C., Yang, W. S., Lin, Y. H., Lin, W. M., Tai, T. Y., & Hsieh, S. T. (2007). Glycemic control is related to the severity of impaired thermal sensations in type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 23(8), 612–620
42. International Diabetes federation. IDF Diabetes Atlas [online]. 9th. edition, 2019. ISBN: 978-2-930229-87-4. Dostupné z URL: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF\\_diabetes\\_atlas\\_ninth\\_edition\\_en.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf)
43. Iqbal, Z., Azmi, S., Yadav, R., Ferdousi, M., Kumar, M., Cuthbertson, D. J., Lim, J., Malik, R. A., & Alam, U. (2018). Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clinical therapeutics*, 40(6), 828–849
44. Karen I., Svačina Š. a kol., Diabetes mellitus – novelizace 2020. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře [online]. Vyd. 2. Praha, 2020. ISBN 978-80-88280-16-3. Dostupné z URL: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2020/DIABETES-MELLITUS-2020.pdf>
45. Kirthi, V., Perumbalath, A., Brown, E., Nevitt, S., Petropoulos, I. N., Burgess, J., Roylance, R., Cuthbertson, D. J., Jackson, T. L., Malik, R. A., & Alam, U. (2021). Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ open diabetes research & care*, 9(1), e002040.
46. Lacigová S., Rušavý Z., Jirkovská A., Škrha J. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie. Doporučení České diabetologické společnosti ČLS JEP [online]. 2016, roč. 19, č. 2, datum revize 23. 2. 2016. Dostupné z URL: [https://www.diab.cz/dokumenty/standardy\\_neuropatie.pdf](https://www.diab.cz/dokumenty/standardy_neuropatie.pdf)
47. Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tölle, T., Treede, R. D., & Maier, C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151(3), 598–605
48. Malik, R. A., Tesfaye, S., Newrick, P. G., Walker, D., Rajbhandari, S. M., Siddique, I., Sharma, A. K., Boulton, A. J., King, R. H., Thomas, P. K., & Ward, J. D. (2005). Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*, 48(3), 578–585
49. Maser, R. E., & Lenhard, M. J. (2005). Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: Clinical manifestations, consequences, and treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 5896-5903
50. Merckies, I. S., Schmitz, P. I., van der Meché, F. G., Samijn, J. P., van Doorn, P. A., & Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group (2002). Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 72(5), 596–601
51. Navarro, X., & Kennedy, W. R. (1991). Evaluation of thermal and pain sensitivity in type I diabetic patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 54(1), 60–64
52. Ochoa J. (1978). Recognition of unmyelinated fiber disease: morphologic criteria. *Muscle & nerve*, 1(5), 375–387
53. Pafili, K., Trypsianis, G., Papazoglou, D., Maltezos, E., & Papanas, N. (2020). Clinical tools for peripheral neuropathy to exclude cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Therapy*, 11, 979-986

54. Pop-Busui R. (2010). Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes care*, 33(2), 434–441
55. Pop-Busui, R., Boulton, A. J., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., Sosenko, J. M., & Ziegler, D. (2017). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 40(1), 136–154
56. Raputova, J., Srotova, I., Vlckova, E., Sommer, C., Üçeyler, N., Birklein, F., Rittner, H. L., Rebhorn, C., Adamova, B., Kovalova, I., Kralickova Nekvapilova, E., Forer, L., Belobradkova, J., Olsovsky, J., Weber, P., Dusek, L., Jarkovsky, J., & Bednarik, J. (2017). Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain*, 158(12), 2340–2353
57. Rodrigues, T. C., Ehrlich, J., Hunter, C. M., Kinney, G. L., Rewers, M., & Snell-Bergeon, J. K. (2010). Reduced heart rate variability predicts progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes and controls without diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 12(12), 963–969
58. Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, -, Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I. C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., ... Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231–243
59. Said, G., Baudoin, D., & Toyooka, K. (2008). Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *Journal of neurology*, 255(11), 1693–1702
60. Selvarajah, D., Cash, T., Sankar, A., Thomas, L., Davies, J., Cachia, E., Gandhi, R., Wilkinson, I. D., Wilkinson, N., Emery, C. J., & Tesfaye, S. (2014). The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy. *Diabetes & vascular disease research*, 11(4), 218–225
61. Shy, M. E., Frohman, E. M., So, Y. T., Arezzo, J. C., Cornblath, D. R., Giuliani, M. J., Kincaid, J. C., Ochoa, J. L., Parry, G. J., Weimer, L. H., & Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (2003). Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 60(6), 898–904
62. Singleton, J. R., Bixby, B., Russell, J. W., Feldman, E. L., Peltier, A., Goldstein, J., Howard, J., & Smith, A. G. (2008). The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 13(3), 218–227
63. Singleton, J. R., Smith, A. G., & Bromberg, M. B. (2001). Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes care*, 24(8), 1448–1453
64. Sloan, G., Shillo, P., Selvarajah, D., Wu, J., Wilkinson, I. D., Tracey, I., Anand, P., & Tesfaye, S. (2018). A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes research and clinical practice*, 144, 177–191
65. Smith, A. G., Russell, J., Feldman, E. L., Goldstein, J., Peltier, A., Smith, S., Hamwi, J., Pollari, D., Bixby, B., Howard, J., & Singleton, J. R. (2006). Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes care*, 29(6), 1294–1299
66. Spallone V. (2019). Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes & metabolism journal*, 43(1), 3–30
67. Spallone, V., Ziegler, D., Freeman, R., Bernardi, L., Frontoni, S., Pop-Busui, R., Stevens, M., Kempler, P., Hilsted, J., Tesfaye, S., Low, P., Valensi, P., & Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy (2011). Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27, 639-653
68. Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1– Y2)*. Consulting Psychologists Press
69. Srotova, I., Vlckova, E., Strakova, J., Kincova, S., Ryba, L., Dusek, L., Adamova, B., & Bednarik, J. (2015). Validation of the Czech Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Czech and Slovak Neurology and Neurosurgery*, 78, 45– 56
70. Stein, D. J., Scott, K. M., de Jonge, P., & Kessler, R. C. (2017). Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 127–136
71. Stino, A. M., & Smith, A. G. (2017). Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of diabetes investigation*, 8(5), 646–655
72. Sullivan, M. J. L., Bishop, S., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7, 524–5 32

73. Sun, Y. P., Cai, Y. Y., Li, H. M., Deng, S. M., Leng, R. X., & Pan, H. F. (2015). Increased carotid intima-media thickness (CIMT) levels in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM): A meta-analysis. *Journal of diabetes and its complications*, 29(5), 724–730
74. Tesfaye, S., Boulton, A. J., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., Lauria, G., Malik, R. A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L., Valensi, P., & Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group (2010). Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*, 33(10), 2285–2293
75. Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E., Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Witte, D. R., Fuller, J. H., & EURODIAB Prospective Complications Study Group (2005). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England journal of medicine*, 352(4), 341–350
76. Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Shillo, P. R., Lees, J. G., Selvarajah, D., Orengo, C., Tesfaye, S., Rice, A., & Bennett, D. (2016). The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*, 157(5), 1132–1145
77. Verrotti, A., Prezioso, G., Scattoni, R., & Chiarelli, F. (2014). Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 5, 205
78. Veves, A., Backonja, M., & Malik, R. A. (2008). Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 9(6), 660–674.
79. Vinik, A. I. (2003). Management of neuropathy and foot problems in diabetic patients. *Clinical cornerstone*, 5(2), 38–55
80. Vinik, A. I., & Ziegler, D. (2007). Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 115(3), 387–397
81. Vinik, A. I., Casellini, C., Parson, H. K., Colberg, S. R., & Nevoret, M. L. (2018). Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. *Frontiers in neuroscience*, 12, 591.
82. Vlčková E., Bednařík J., Buršová E., Šajgalíková K., Mlčáková L. (2010). Spektrální analýza variability srdeční frekvence – normativní data. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 73/106(6), 663-672
83. Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J., & Dworkin, S. F. (1992). Grading the severity of chronic pain. *Pain*, 50(2), 133–149
84. Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 421(6921), 384–388
85. Yajnik, C. S., Kantikar, V., Pande, A., Deslypere, J. P., Dupin, J., Calvet, J. H., & Bauduceau, B. (2013). Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. *Diabetes & metabolism*, 39(2), 126–131
86. Ziegler, D., Behler, M., Schroers-Teuber, M., & Roden, M. (2015). Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ open*, 5(6), e006559
87. Ziegler, D., Nowak, H., Kempler, P., Vargha, P., & Low, P. A. (2004). Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 21(2), 114–121
88. Ziegler, D., Papanas, N., Zhivov, A., Allgeier, S., Winter, K., Ziegler, I., Brüggemann, J., Strom, A., Peschel, S., Köhler, B., Stachs, O., Guthoff, R. F., Roden, M., & German Diabetes Study (GDS) Group (2014). Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*, 63(7), 2454–2463
89. Ziegler, D., Rathmann, W., Dickhaus, T., Meisinger, C., Mielck, A., & KORA Study Group (2008). Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes care*, 31(3), 464–469
90. Zilliox, L., Peltier, A. C., Wren, P. A., Anderson, A., Smith, A. G., Singleton, J. R., Feldman, E. L., Alexander, N. B., & Russell, J. W. (2011). Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology*, 76(12), 1099–1105



## PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

### Původní vědecké práce, které jsou podkladem této disertační práce

1. **Potočková, V.**, Mala, S., Hoskovcova, L., Capek, V., Nedelka, T., Riedlbauchova, L., Baumgartner, D., Mensova, L., & Mazanec, R. (2022). Thermal quantitative sensory testing as a screening tool for cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Brain and behavior*, 12(3), e2506. <https://doi.org/10.1002/brb3.2506>. **IF<sub>2021–2022</sub> = 2,708**.
2. Mala, S., **Potočková, V.**, Hoskovcova, L., Pithova, P., Brabec, M., Kulhankova, J., Keil, R., Riedlbauchova, L., & Broz, J. (2017). Cardiac autonomic neuropathy may play a role in pathogenesis of atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 134, 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.10.002>. **IF<sub>2017</sub> = 2,548**.
3. **Potočková V.**, Malá Š., Tomek A., Baumgartner D., Mazanec R. (2016). Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 79/112(6), 692–697. **IF<sub>2016</sub> = 0,368**.
4. Kec, D., Rajdova, A., Raputova, J., Adamova, B., Srotova, I., Nekvapilova, E. K., Michalcakova, R. N., Horakova, M., Belobradkova, J., Olsovsky, J., Weber, P., Hajas, G., Kaiserova, M., Mazanec, R., **Potočková, V.**, Ehler, E., Forgac, M., Birklein, F., Üçeyler, N., Sommer, C., ... Vlckova, E. (2022). Risk factors for depression and anxiety in painful and painless diabetic polyneuropathy: A multicentre observational cross-sectional study. *European journal of pain (London, England)*, 26(2), 370–389. <https://doi.org/10.1002/ejp.1865>. **IF<sub>2021–2022</sub> = 3,931**.

### Původní vědecké práce, které nejsou podkladem disertační práce s IF

1. Pascual-Goñi, E., Fehmi, J., Lleixà, C., Martín-Aguilar, L., Devaux, J., Höftberger, R., Delmont, E., Doppler, K., Sommer, C., Radunovic, A., Carvajal, A., Smyth, S., Williams, L., Mazanec, R., **Potočková, V.**, Hinds, N., Cassereau, J., Viala, K., Lefilliatre, M., Nicolas, G., ... Querol, L. (2021). Antibodies to the Caspr1/contactin-1 complex in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain: a journal of neurology*, 144(4), 1183–1196. <https://doi.org/10.1093/brain/awab014>. **IF<sub>2021</sub> = 13,501**.
2. Schlenker J, Socha V., Riedlbauchova L., Nedelka T., Schlenker A., **Potočková V.**, Mala S., Kutilek P. (2016). Recurrence plot of heart rate

variability signal in patients with vasovagal synopes. *Biomedical Signal Processing and Control*, 25(3), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.10.007>. IF<sub>2016</sub> = 3,054.

3. Štorm J., Česká Burdová M., **Potočková V.**, Mazanec R., Mahelková G. (2021). Využití rohovkové konfokální mikroskopie u neurologických onemocnění. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 84/117(4), 341–346. <https://doi.org/10.48095/cccsnn2021341>. IF<sub>2021</sub> = 0,350.

### **Původní vědecké práce, které nejsou podkladem disertační práce bez IF**

1. Mazanec R., Baumgartner D., **Potočková V.** (2017). Toxické neuropatie. *Neurologie pro praxi*, 18(1), 20–24.
2. Mazanec R., Mensová L., Baumgartner D., **Potočková V.**, Zámečník J. (2019). Diagnostický algoritmus u svalových dystrofií. *Neurologie pro praxi*, 20(3), 190–194. <https://doi.org/10.36290/neu.2019.017>.
3. Mazanec R., Nedělka T., **Potočková V.** (2015). Diabetická neuropatie z pohledu neurologa. *Postgraduální medicína*, 17(1), 76–85.
4. Mazanec R., Neupauerová J., Baumgartner D., **Potočková V.**, Laššuthová P., Šafka Brožková D., Seeman P. (2016). Hereditární motorické neuropatie. *Neurologie pro praxi*, 17(6), 354–358.
5. Mazanec R., **Potočková V.**, Nedělka T., Šafka Brožková D., Laššuthová P., Neupauerová J., Haberlová J., Smetana P., Kobesová A., Seeman P. (2015). Hereditární neuropatie. *Neurologie pro praxi*, 16(2), 92–98.

### **Přednášky a plakátová sdělení na odborných setkáních**

*VII. Neuromuskulární kongres*, 15. – 16. 5. 2014, Brno, přednáška: Iatrogenní příčiny poranění periferních nervů při radikálních gynekologických operacích

*28. český a slovenský neurologický sjezd*, 19.–22. 11. 2014, Ostrava, přednáška: Počítačem asistované stanovení termických prahů – naše zkušenosti a normativní data

*Neuromuskulární fórum*, 19. – 20. 3. 2015 Tábor, přednáška: Vzácná příčina rychle progredující kvadruparézy (case report akutní intermitentní porfyrie)

*1st Congress of the European Academy of Neurology*, 20–23 June 2015, Berlin, komentovaný poster: Computer-assisted thermal threshold testing – our experience and normative data

*Vědecká konference 2. LF UK 2016*, komentovaný poster: Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu, obdržena cena za nejlepší poster

*27. neuromuskulární sympozium a XVII. konferencia o neuromuskulárných ochoreniach*, 5. – 6. 5. 2016, Brno, přednáška: Význam testování termických prahů v detekci neuropatie tenkých vláken u diabetiků 1. typu

*2nd Congress of the European Academy of Neurology*, 28—31 May 2016, Copenhagen, komentovaný poster: The importance of Thermal Threshold Testing in detecting of small fiber neuropathy in Type 1 Diabetes Mellitus

*3rd Congress of the European Academy of Neurology*, 24–27 June 2017, Amsterdam, komentovaný poster: Various subtypes of neuropathy in diabetics

*Diabetická neuropatie: poslední výzva klinické medicíny*, 5. 2. 2019, Praha, přednáška: Etiopatogeneze diabetické neuropatie

*Akademie hepatologie – blok Porfyrie*, 31. 5. 2019, Praha, přednáška: Neuropsychiatrické symptomy u akutních porfyrií, přehled a kazuistika

*33. český a slovenský neurologický sjezd*, 27.–30. 11. 2019, Praha, přednáška: Terapeutické možnosti u poruch autonomního nervového systému

*31. neuromuskulární sympozium a XXI. slovenská konferencia o neuromuskulárných ochoreniach*, 10. – 11. 9. 2020, Brno, přednáška: Rizikové faktory pro rozvoj kardiální autonomní neuropatie u diabetiků

*67. český a slovenský sjezd klinické neurofyzilogie*, 22. 10. 2020, Praha, přednáška: Elektrofyzilogická diagnostika poruch autonomního nervového systému u ATTR neuropatie

*8. konference Neurologie pro praxi*, 28.–29. 4. 2021, Plzeň, přednáška: Hereditární transthyretinová amyloidová polyneuropatie a projekt celonárodního screeningu v ČR

*33. neuromuskulární sympozium a XXXIII. slovenská konferencia o neuromuskulárných ochoreniach*, 12. – 13. 5. 2022, Brno, přednáška: Kvantitativní testování termických prahů jako screeningový nástroj pro kardiální autonomní neuropatii u pacientů s diabetem