

Diabetes mellitus og det perifere nervesystemet

En oversikt over årsaker, klinisk presentasjon, diagnostikk og behandling av ulike diabetiske nevropatier

Kathrine Kalager



Prosjektoppgave ved medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

28.10.15

Diabetes mellitus og det perifere nervesystemet

En prosjektoppgave av Kathrine Kalager

Veileder: Professor Chantal Tallaksen

© Forfatter

År 2015

Tittel Diabetes mellitus og det perifere nervesystemet

Forfatter Kathrine Kalager

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

ABSTRACT

Subjective: Diabetes mellitus is a common disease, which has great impact on both patient health and health economy. Due to its many complications, like diabetic neuropathy, the disease contributes to significantly increased mortality and morbidity. Diabetic neuropathy is a common complication, and can present in many forms in the diabetic patient.

Objective: The purpose of this student study, was to review both Norwegian and international litterature, in order to provide an overview of diabetic neuropathy, its pathogenesis, presentations and treatment.

Material and methods: During the period of January 2014 to October 2015, Pubmed and The Cochrane Library were searched, using different search combinations, most of which included the term "Diabetic neuropathy." Only articles published in English or Norwegian were used.

Results Diabetic neuropathy is a heterogenous disease, consisting of different distinct presentations. The most common forms are chronic, and lead to significant mortality and morbidity. As of today, there exists no cure for the condition, and the only strategies which have proven to be effective, are intensive blood glucose control for prevention in type 1 diabetic patients, as well as optimal pain control.

Conclusions: Diabetic neuropathy has a negative impact on the quality of life of the patients, and there is great need for more research and well-conducted randomized controlled trials, in order to find a potential cure, or better treatment options. Especially for patients with type 2 diabetes, a better understanding of the mechanisms leading to neuropathy, as well as efficient ways to prevent the complication, are important to investigate further.

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	1
Definisjoner	1
Ulike typer diabetes	1
Nevropati	2
Materiale og metode	3
Hvorfor fører diabetes mellitus til nevropatier?	4
Hvilke risikofaktorer kjenner vi til?	4
Hvilke årsaksmekanismer kjenner vi til?	4
Patogenetiske teorier	4
Genetisk disposisjon for utvikling av nevropati?	5
Hvilke nevropatier skiller vi mellom?	7
Distal sensorimotorisk polyneuropati	7
Hvor vanlig?	8
Klinisk presentasjon	8
Kliniske funn og diagnostikk	8
Komplikasjoner ved DSPN	9
Mononevropatier	10
Kraniale mononevropatier	10
Andre mononevropatier	10
Autonome nevropatier	11
Hvor vanlig?	11
Klinisk presentasjon	11
Kardiovaskulær autonom nevropati	12
Behandlingsrelatert nevropati	14
Diabetisk cachexi	14
Diabetisk amyotrofi	15
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIPD)	16
Forebygging og behandling	17
Forebygging	17
Forebygging av polyneuropati hos pasienter med diabetes type 1	17
Forebygging av polyneuropati hos pasienter med diabetes type 2	18

Forebygging av autonom nevropati hos pasienter med diabetes type 1.....	18
Forebygging av komplikasjoner til DSPN	18
Patogenetisk behandling:.....	19
Aldose-reduktase-hemmere.....	19
Andre patogenetiske behandlinger	19
Patogenetisk behandling av diabetisk amyotrofi.....	20
Symptomatisk behandling	20
Optimal smertebehandling	20
Diskusjon.....	22
Flere alternative og effektive behandlingsmåter	22
Mer innsikt i årsaksmekanismene som fører til nevropati?.....	23
Litteraturliste	25

Introduksjon

Diabetes mellitus (DM) er en av de aller vanligste ikke-kommuniserbare sykdommene vi kjenner til i vår tid. Sykdommen er økende i verden, og tall fra WHO viser at i 2014 hadde omtrent 9% av verdens befolkning en eller annen form for DM, samt at 90 % av pasienter med diabetes har diabetes type 2. (1) I en studie fra 2004 som er publisert i Tidsskrift for Den norske legeforening, som tar for seg ulike undersøkelser på fylkesbasis og landsbasis, anslås det at ca. 90 000 til 120 000 mennesker i Norge har diabetes, og at antallet som er udiagnostisert sannsynligvis er like høyt. (2) Tall fra reseptregisteret viser også at i 2014 var det 170 297 brukere av diabetesmidler i befolkningen. Pasienter med diettregulert diabetes vil ikke fanges opp av denne statistikken, og det totale antallet av pasienter er derfor sannsynligvis betydelig høyere. (3) Med andre ord er diabetes mellitus en sykdom med høy prevalens, også i Norge.

Definisjoner

Ulike typer diabetes

Diabetes mellitus er en samlebetegnelse på sykdommer som fører til hyperglykemi, enten ved manglende eller sviktende produksjon av insulin eller manglende respons på insulin i insulinavhengige vev, eller en kombinasjon av disse to årsakene. De to viktigste typene er type 1 og type 2, men det finnes også flere andre undergrupper.

Diabetes type 1 karakteriseres ved insulinmangel, på grunn av destruksjon av de insulinproduserende betacellene i pankreas. Pasienter med diabetes type 1 er avhengige av tilførsel av eksogent insulin for å overleve. Prosessen som fører til destruksjon av insulinproduserende celler er sannsynligvis autoimmun og ikke fullstendig forstått, men inntreffer vanligvis i pasientens barne- eller ungdomsår. (2)

Diabetes type 2 er på den annen side en multifaktoriell sykdom som både har en genetisk komponent og en sterk livsstilskomponent. Dette er den formen for diabetes som vi ser den aller største økningen av i dagens samfunn. Diabetes type 2 karakteriseres både ved økende insulinresistens, og etter hvert også ved sviktende produksjon av insulin. (4) Debutalder varierer, og det er variasjon i forekomst mellom ulike etniske grupper. (5, 6) Behandlingen av diabetes type 2 varierer også etter hvordan sykdomsbildet er, men sykdommen kan reguleres enten ved diett alene, ved å bruke medikamenter som øker insulinsensitiviteten, eller ved tilførsel av eksogent insulin.

Begge de to hovedtypene av diabetes diagnostiseres i dag ved $HbA_{1c} \geq 6,5 \%$, og de diagnostiske grensene er fastende blodglukose $\geq 7,0$ mmol/l, eller blodglukose 2 timer etter glukosebelastning $\geq 11,1$ mmol/l. (6)

Diabetes mellitus fører til en rekke av komplikasjoner som er mer eller mindre vanlige; alvorlige komplikasjoner er blant annet nefropati, hjerte- og karsykdom, retinopati, og nevropatier, og en av de aller vanligste komplikasjonene til diabetes er ulike former for perifere nevropatier.

Nevropati

Perifere nevropatier er en sykdomsgruppe som rammer de perifere nervene, og som kan ramme både fokalt og med mer generell utbredelse. De kan ramme både sensoriske, motoriske og autonome nerver. Diabetes mellitus er også en av de hyppigste årsakene til nevropati som vi kjenner til.(7) I motsetning til andre former for nevropati, er diabetisk nevropati en svært heterogen sykdomsgruppe, der alle typer perifere nervefibere kan være affisert, og symptombildet varierer derfor mye fra pasient til pasient.

Målet med denne prosjektoppgaven, er å gå gjennom litteratur, både norsk og internasjonal, for å kunne gi et overblikk over årsaker, klassifisering, diagnostikk, forebygging og behandling av ulike diabetiske nevropatier.

Materiale og metode

I perioden januar 2014 til oktober 2015 er det blitt gjort søk i PubMed og i The Cochrane Library med søkeordene "diabetes mellitus peripheral neuropathy" og "diabetic neuropathy," samt mer avanserte søk med kombinasjoner med ordene "prevalence," "pathogenesis," "treatment" og "diagnosis" i tillegg. Det har også blitt gjort søk med søkeordene "neuropathic pain," "diabetic amyotrophy," "diabetic mononeuropathy," "cardiovascular autonomic neuropathy" og "diabetic radiculoplexus neuropathy."

I samme periode har det også blitt søkt med McMaster Plus-verktøyet med søkeordene "diabetic neuropathy" og "diabetes mellitus," samt søk i WHO's og CDC's nettsider med søkeord "Diabetes." Det har også blitt søkt i Tidsskrift for den norske Legeforening med søkeordene "diabetes mellitus," "diabetisk nevropati," og "diabetes mellitus prevalens." Kun studier eller publikasjoner på engelsk eller norsk har blitt brukt som kildegrunnlag for denne litteraturoppgaven.

Hvorfor fører diabetes mellitus til nevropatier?

Diabetes mellitus er, som nevnt over, en av de hyppigste årsakene til nevropati, og nevropati er for mange en av de aller mest plagsomme komplikasjonene ved diabetes.(8) Det er mange grunner til dette, men nevropati kan både forårsake store smerter, og i tillegg vil tap av sensorikk i føttene kunne føre til ubalanse og fallskader, samt sårskader, som i verste fall kan føre til amputasjon. (9) (10) Det antas at så mange som 50 % av pasienter som har hatt diabetes i mer enn 20 år har klinisk nevropati, men i noen tilfeller kan nevropati være det første symptomet på diabetes i tilfeller der pasienten har nedsatt glukosetoleranse. (7) Ulike studier viser en total prevalens blant diabetiske pasienter som varierer mellom 10 % og 90 %, avhengig av hvordan man diagnostiserer(11), og en nyere oversiktsartikkel viser en prevalens i den europeiske populasjonen som varierer mellom 5,8% - 34 %. (12)

Hvilke risikofaktorer kjenner vi til?

Kjente risikofaktorer er hyperglykemi/dårlig glykemisk kontroll og varighet av diabetes. I EURODIAB-studien, fant Tesfaye et al. også at hypertensjon, albuminuri, retinopati, høyere kroppsmasseindeks, ugunstig lipidprofil og røyking var statistisk signifikant assosiert med utvikling av distal symmetrisk polyneuropati og autonom nevropati, hos pasienter med diabetes type 1. Hypertensjon så dog først og fremst ut til å være en risikofaktor for autonom nevropati. (13, 14).

Hvilke årsaksmekanismer kjenner vi til?

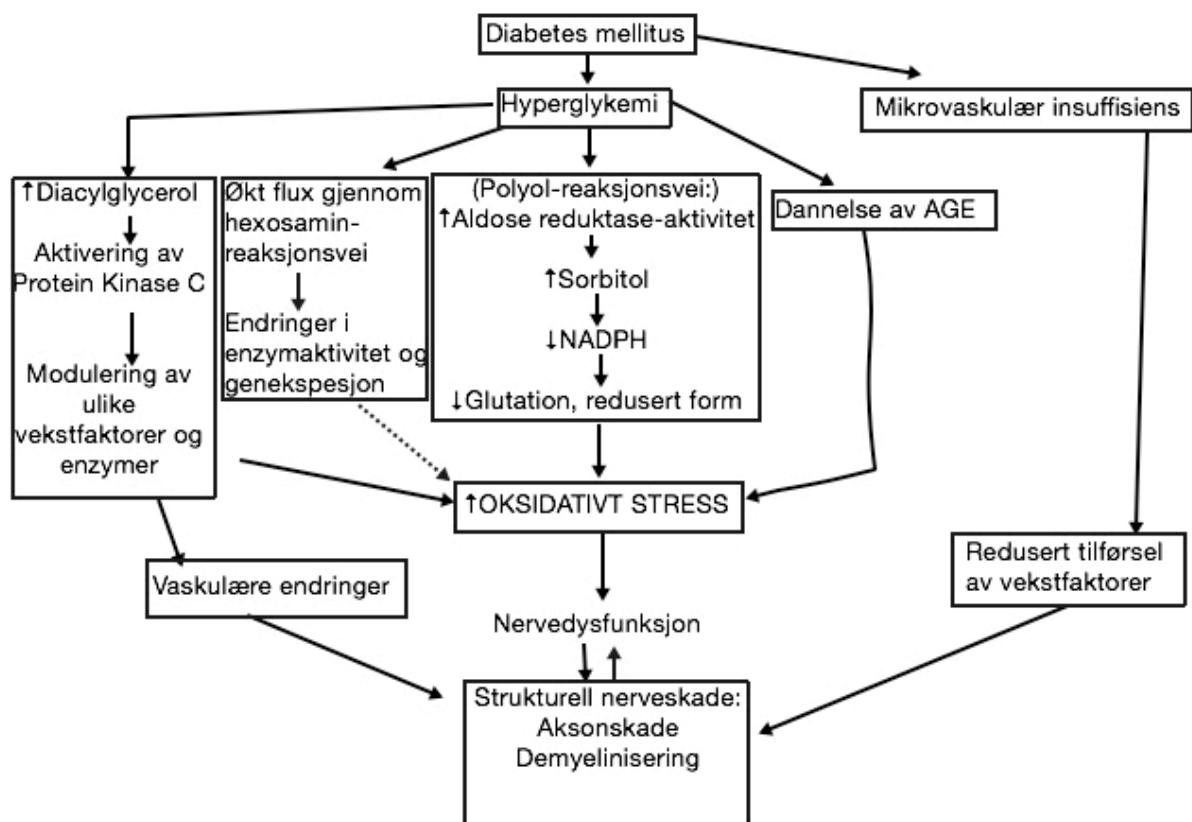
Diabetisk nevropati er også, som tidligere nevnt, en svært heterogen sykdomsgruppe, og det er derfor antydnet i flere studier at det er ulike mekanismer som ligger til grunn for utviklingen av sykdommen, som har betydning for hvilken form for nevropati man utvikler.(15) Denne artikkelen vil ikke gå i dybden, men kun gi en oversikt over ulike teorier om patogenesen for utvikling av polyneuropati og autonom nevropati. Mer spesifikke patogenetiske mekanismer for mer sjeldne former for nevropati, vil til en viss grad diskuteres i avsnittene som omhandler disse nevropatiene.

Patogenetiske teorier

I studier av nevropatiske nerver fra diabetespasienter, er det funnet både aksonal skade og demyelinisering. (8) Skademekanismene er ikke fullt ut forstått, men det finnes flere anerkjente hypoteser for hvilke hovedmekanismer som ligger til grunn for skadene, og de viktigste prosessene man er rimelig sikre på at har betydning for sykdomsutviklingen, er blant annet mikrovaskulær insuffisiens som følge av diabetes og andre risikofaktorer, som fører til redusert tilførsel av vekstfaktorer til nervefibrene og myelinet. I tillegg vil hyperglykemi og hypoinsulinemi i seg selv føre til en rekke metabolske prosesser og økt flush gjennom enkelte reaksjonsveier, som gir vaskulære endringer, og redusert flow, samt økt oksidativt stress, som kan føre til skade på-, og apoptose av nerveceller og cellene som danner myelinskjeden. (16)

Det er beskrevet 4 ulike teorier om hyperglykemiinduserte skademekanismer for de mikrovaskulære komplikasjonene ved diabetes mellitus: Polyol-reaksjonsveien, hexosaminreaksjonsveien, dannelse av avanserte glykosylerte endeprodukter, og aktivering av protein kinase C. (17) Disse mekanismene er ikke spesifikke for nevropati, men man antar at

de også er en del av patogenesebildet for retinopati og nefropati. *Figur 1* viser en kortfattet og forenklet oversikt over de ulike patogeneseteoriene for mikrovaskulære komplikasjoner, her spesielt rettet mot hvordan det fører til nevropati. I tillegg til forklaringsmodellene i figuren, kan også autoimmune reaksjoner assosiert med diabetes kunne mediere ulike prosesser som gir cytokinutskillelse, apoptose og endret utskillelse av vekstfaktorer. (11)



Figur 1 Oversikt over ulike patogeneseteorier for mekanismene som fører til de mikrovaskulære komplikasjonene ved diabetes, her sett i sammenheng med nevropati. De viktigste teoriene for nevropati er polyol-reaksjonsveien, AGE-dannelse og PKC-aktivering. Adaptert og forenklet figur fra referanse (15) med informasjon også fra (17). AGE = avanserte glykosylerte endeprodukter,

Genetisk disposisjon for utvikling av nevropati?

Det er også teorier om ulike genetiske disposisjoner, og om genetiske analyser kan prediktere om en person med diabetes mellitus vil utvikle nevropati. I en oppsummert oversikt fra 2015, som tar for seg studier som har benyttet GWAS (Genome Wide Association Study), konkluderer forfatterne med at det ikke er funnet noen heritabilitet for diabetisk nevropati, men det finnes derimot for både nefropati og retinopati. (18) Det ser likevel ut til at enkelte

mutasjoner, som for eksempel mutasjon i MHTFR-genet (metylendihydratetrafolat-reduktase), er assosiert med utvikling av nevropati hos pasienter med diabetes. (19) Teorien bak studiene som har blitt utført, er at hyperhomocysteinemi som oppstår som følge av defekter i genet, vil gi redusert nivå av redusert glutatation, fordi glutatation brukes som oksidant i metabolismeringen av homocystein. Dette vil kunne føre til økt oksidativt stress, som igjen bidrar til skade på nervene. Denne mutasjonen, sammen med en rekke andre polymorfismer, er mulige genetiske risikofaktorer for utvikling av nevropati, og også muligens andre komplikasjoner til diabetes. (20)

Hvilke nevropatier skiller vi mellom?

Det finnes som tidligere nevnt, flere ulike typer diabetiske nevropatier, og det finnes flere måter å skille dem fra hverandre på. Man kan enten skille mellom fokale og diffuse nevropatier, eller skille mellom hvilke fibre som er affisert og hvilke kliniske bilder som hver og en gir. Denne oppgaven vil ta for seg den kliniske presentasjonen som utgangspunkt som skille, selv om det finnes overlapping, og samme pasient kan ofte ha flere former for nevropati samtidig. *Tabell 1* gir en oversikt over nevropatier som vil diskuteres nærmere i de neste avsnittene:

Tabell 1: Kortfattet oversikt over ulike nevropatier som vil omtales i denne oppgaven. Informasjon basert på alle siteringer innenfor denne seksjonen.

Type nevropati	Distal sensorimotorisk polyneuropati	Autonom nevropati	Mononevropati	Diabetisk amyotrofi	Diabetisk cachexi	Behandlingsrelatert nevropati
Debut?	Svært langsomt	Svært langsomt	Akutt til gradvis	Akutt til subakutt	Akutt til subakutt	Akutt
Presentasjonsted?	Distalt i underekstremitetene, sjelden i overekstremitetene. Diffus	Alle organsystemer. Diffus	Alle steder, kranialt, ekstremiteter eller på truncus. Vanligst i overekstremitetene. Fokal	Vanligst proksimalt i underekstremitet Fokal	Generaliserte symptomer	Som regel underekstremitetene, men kan bli mer utbredt. Fokal til diffus
Symmetri?	Ja	Ikke relevant	Nei	Etter hvert	Som regel	Som regel
Symptomer	Kun hos 50%. Overveiende sensoriske, parestesier, allodyni, nummenhet.	Hos noen. GI-plager, kardiovaskulære symptomer, etc..	Kan være både sensoriske og motoriske.	Kraftig muskelsvekkelse.	Vekttap og smerte, allodyni	Smerte
Smerter?	Hos en del	Kan ha, men relatert til symptom fra organsystem (Magesmerter, etc..)	Ofte	Ja	Ja	Ja
Prognose?	Kronisk progredierende	Kronisk progredierende	Kan bedres spontant, eller ha behov for kirurgisk behandling	Spontan bedring, men ofte med persisterende utfall	Spontan bedring	Spontan bedring

Distal sensorimotorisk polyneuropati

Den vanligste formen for diabetisk nevropati er den distale sensorimotoriske polyneuropatien (DSPN).(21) Når begrepet diabetesnevropati brukes, er det gjerne denne formen for nevropati man mener, selv om det også finnes flere andre nevropatiformer som oppstår som følge av diabetes mellitus. De patogenetiske mekanismene som er beskrevet i *figur 1*, er typiske for først og fremst denne formen for nevropati, mens det for flere av de andre syndromene ofte er andre, og mer spesifikke årsaker. The 2009 Toronto Consensus Panel definerer DSPN som en ”longitudinell (Length-dependent) sensorimotorisk polyneuropati som kan tilskrives til metabolske og mikrovaskulære endringer som skyldes kronisk hyperglykemisk påvirkning, og kardiovaskulære risikofaktorer.” (21, 22)

Hvor vanlig?

Prevalensen av DSPN varierer i ulike studier, avhengig av populasjonen man undersøker i. I The Rochester Diabetes Neuropathy Study, der man undersøkte et representativt utvalg fra den diabetiske populasjonen i Rochester, Minnesota (USA), ble det funnet en total prevalens av DSPN på litt under 50 % i populasjonen som ble undersøkt, og totalt sett ingen signifikante forskjeller mellom pasienter med insulinavhengig- og ikke-insulinavhengig diabetes. Det ble derimot funnet en statistisk signifikant økt prevalens av alvorlig polyneuropati hos pasientene med insulinavhengig diabetes (alle pasienter med diabetes type 1, samt med alvorlig diabetes type 2), og denne var sterkt assosiert med varighet av diabetes.(23) Noen studier finner også at opp til og med 10% av pasienter med diabetes type 2, har tegn til nevropati allerede ved tidspunktet for diabetesdiagnosen. (24) Dette taler for at redusert glukosetoleranse, og metabolsk syndrom også er risikofaktorer for utvikling av DSPN. Disse tilstandene vil ha en viss grad av hyperglykemi i perioder, og dette kan sannsynligvis være tilstrekkelig til å gi nerveskade ved mekanismene beskrevet i *Figur 1*. Preventive tiltak for å hindre utvikling av metabolsk syndrom og diabetes type 2 i befolkningen, vil derfor også være viktig for å på sikt redusere forekomsten av DSPN.

Klinisk presentasjon

Pasientene kan både ha lite, og svært uttalte symptomer, men fellesnevneren er at distribusjonen av symptomer er symmetrisk, og affiserer distale deler av underekstremitetene, med debut i tærne, og videre ”sokkeformet” utbredelse. (25) Noen ganger har ikke pasienten merket noe unormalt, annet enn kanskje en følelse av ustøhet ved gange. Dette skyldes bortfall av sensorikk, som er et av de vanligste negative symptomene man ser ved DSPN, og som potensielt kan være svært alvorlig. Bortfallet av sensibilitet kan være ledsaget av følelse av nummenhet. I tillegg er det vanlig med en rekke positive symptomer, som kan være for eksempel parestesier, samt en dyp og brennende smerte, og eventuelt også allodyni og dysestesier. (25, 26) Ulike studier angir at omtrent 50% av pasientene med DSPN har symptomer, og at opptil 1/3 av alle DSPN-pasienter har nevropatisk smerte. En større kohortstudie fra 2011 fant også at prevalensen av smertefull nevropati er høyere hos pasientene med diabetes type 2. (27) Symptomene er typisk verre om natten, og når pasientene også har smertefulle symptomer om dagen, har derfor denne formen for nevropati sterk negativ innvirkning på pasientenes evne til å utføre daglige gjøremål, samt innvirkning på deres livskvalitet. (25, 26) Nevropatien er kronisk, og progredierer langsomt, med gradvis større utbredelse og mer symptomatisk.

Kliniske funn og diagnostikk

Diagnosen kan stilles på flere ulike måter, men det vanligste er med en god nevrologisk anamnese som screener for symptomer fra underekstremitetene, kombinert med en god klinisk undersøkelse: Dersom pasientene har symptomer, som for eksempel redusert følelse, positive nevrologiske symptomer som nummenhet, brennende smerte eller prikkende følelse, eller kliniske funn som for eksempel symmetrisk redusert distal sensibilitet ved testing, taler det for at pasienten har en mulig klinisk DSPN. Dersom pasientene har både symptomer og kliniske funn, vil dette tale for en sannsynlig klinisk DSPN. Funn kan være redusert sensibilitet (alle sansekvaliteter kan være redusert) og symmetrisk redusert eller bortfall av achillerefleks. (22) Spesifikke tester, vil være testing av overflattisk sensibilitet med monofilamenter, testing for vibrasjonssans og leddsans, samt temperatursans. De kliniske testene vil først og fremst fange opp skade på større nervefibre. Man kan også, i tillegg til anamnesen, bruke standardiserte skjemaer for å fange opp smertefulle symptomer som ikke kommer frem under anamnesen, som vil tale for at tynne smertefibre også er affisert. Det er utviklet flere verktøy, som scorer basert på både anamnese og kliniske funn, og det anbefales å bruke disse, for eksempel the Michican Neuropathy Screening Instrument, for å standardisere vurderingen av pasientene. (28)

Gullstandarden for diagnostisering er elektrografi med måling av nerveledningshastighet og amplitude (8), og det er ved disse testene man vil kunne tidligst fange opp tegn til DSPN. (21) Elektrografi er dog kun egnet til å fange opp skade på tykkere nervefibre, og ikke til å finne skade på tynnfibre, i tillegg til at elektrografiresultatene vil variere noe etter hvor dyktig personen som utfører testene er, og etter andre ytre forhold som for eksempel pasientens hudtemperatur. The Toronto Consensus Panel (ekspertpanel for diabetesnevropati, opprettet i 2009) anbefaler å benytte både elektrografi og kliniske funn og symptomer, til å gradere nevropatien etter alvorlighet, der kun positiv elektrografi uten symptomer vil være et tegn på tidlig DSPN, mens at pasientene i mer alvorlige tilfeller har nevrologiske funn, og etter hvert nevrologiske symptomer. Dersom pasientene har svekket achillesrefleks og svekket dorsalfleksjon, taler det for alvorlig nevropati. (22) Fordi affeksjon av tynne nervefibre ikke vil fanges opp ved en elektrografi, kan det i noen tilfeller også være hensiktsmessig å ta en hudbiopsi for å fange opp en eventuell tynnfibernevropati. (21) Smerte hos pasienter bør kartlegges, og graderes, for eksempel på en visuell analog skala (VAS). (28) Grunnet at DSPN er vanlig og har flere potensielt alvorlige komplikasjoner, anbefales det å screene pasienter med diabetes type 1 med lav risiko annethvert år, og screening hvert år for resten av pasientene med diabetes type 1 og alle med diabetes type 2. (8)

Diabetesnevropatidiagnosen skal bare stilles dersom det ikke finnes en annen, tydelig årsak til at pasienten har utviklet nevropati. Viktige differensialdiagnoser som bør utelukkes, eller i hvert fall vurderes dersom pasienten har et atypisk bilde, er alkoholisk nevropati, arvelige nevropatier, vaskulær insuffisiens, Vitamin B-12-mangel, malignitet, ryggmargsskade eller -sykdom, Mediakamentutløst nevropati og HIV. Spesielt statiner kan føre til nevropati som likner på den diabetiske polynevropatien. (8) I tvilstilfeller kan en biopsi fra n. Suralis vurderes for å komme nærmere nevropatiens etiologi. (28)

Komplikasjoner ved DSPN

Fordi pasientene med DSPN etter hvert kan utvikle en ganske betydelig sensibilitetsvekkelse i spesielt føttene, vil de ofte ikke være i stand til å kjenne smerte eller ubehag fra føttene ved ugunstig påvirkning like godt som personer uten nevropati. Dette gjør at de er i risikozonen

for å utvikle sår på føttene. En multisenter kohortstudie fra Storbritannia fant at pasienter med polyneuropati, og spesielt de som har redusert vibrasjonssans og ankelreflekser, har en betydelig øket insidens av diabetiske fotsår. (29) Pasienter med diabetes mellitus har også høyere risiko for utvikling av vaskulær insuffisiens i ekstremitetene som følge av av aterosklerotiske forandringer, og vil derfor også ha mye høyere risiko for dårlig tilheling av sår, og med det også medfølgende risiko for infeksjoner i sårene. (30) Påpasselighet med å velge fottøy som ikke er for lite er derfor svært viktig for disse pasientene, selv om det ofte kan være vanskelig for dem å selv vurdere om fottøy er for stort eller for lite. Da det primært er den dype sensibiliteten (leddsans og vibrasjonssans) som svekkes, har pasientene også ofte dårlig balanse og ustabil gange, som gjør dem mer utsatt for fall og eventuelle fallskader.

Ved langtkommen DSPN vil pasientene ha stor risiko for utvikling av såkalt diabetisk fot, som karakteriseres ved at den som regel er tørr, varm og smertefull eller følelsesløs, med kallusdannelse. (8) Den diabetiske fot oppstår som følge av skade på flere ulike nervefibre, og er et resultat av redusert motorisk, sensorisk og autonom funksjon, samt vaskulære skader som gir endret blodflow. Man kan også se det som kalles Charcot-artropati, med flere brudd i fortrotsknokler og metatarser. Hvorfor denne skaden på beina i foten oppstår, er ikke fullt forstått, men en mulig teori er at blodflow til beina økes som følge av dårligere autonom motstandsregulering. (31) Tørr hud som følge av svekket autonom kontroll, vil også øke risikoen for sårdannelse. (30)

Oppsummert forskning viser at DSPN har en sterk negativ innvirkning på pasientenes livskvalitet, samt at polyneuropati og dens komplikasjoner fører til betydelige kostnader for helsevesenet. (12) Derfor er forebygging og behandling av tilstanden svært viktig, både sett fra pasientenes perspektiv, og fra et helseøkonomisk perspektiv.

Mononevropatier

Av de fokale formene for diabetisk nevropati, er mononevropatier samlet sett den vanligste formen. Man skiller mellom kraniale mononevropatier, og andre mononevropatier.

Kraniale mononevropatier

De kraniale mononevropatiene er relativt sjeldne, og oppstår stort sett akutt hos eldre pasienter som har hatt diabetes over lang tid. (11) De vanligste nervene som affiseres er n. Oculomotorius, n. Abducens, n. trochlearis og n. Facialis. Ved oculomotoriusnevropati får pasienten vanligvis akutt innsettende og sterk smerte i øyeområdet, samt en pupillesparende parese av de affiserte musklene. Diplopi og ptose på affisert øye grunnet affeksjon av m. Levator palpebrae er således også viktige symptomer. (32) Denne formen for nevropati regner man med at skyldes en akutt karokklusjon eller et mikrovaskulært infarkt, og symptomene bedres spontant etter hvert over uker og måneder, gjennomsnittlig 3-6 måneder. De kraniale mononevropatiene anslås å utgjøre omtrent 0,05% av alle diabetiske nevropatier. (11)

Andre mononevropatier

Pasienter med diabetes kan også oppleve fokale symptomer fra hvilken som helst perifer nerve, og dersom de har symptomer fra overekstremitetene, er det mer sannsynlig at

symptomenes årsak er en mononevropati, og ikke en del av bildet ved DSPN. (32) Ulike prevalenser oppgis, men det er i flere studier oppgitt relativt høy insidens av medianus-mononevropati (Carpal-tunnel-syndrome) hos diabetespasienter, sammenliknet med hos pasienter uten diabetes. Årsaken til ekstremitetsmononevropatiene i overekstremitetene, er som regel nerveskade som oppstår på grunn av trange mekaniske forhold for nervene(entrapment), og iskemisk skade, som ved de kraniale nevropatiene, er mindre vanlig, men forekommer.(33) Alle nerver kan affiseres, men de vanligste er ulnaris, radialis, peroneus og femoris lateralis cutaneus.(33) Symptomene som oppstår ved entrapment er som regel nummenhet og dysestesier i området den affiserte nerven innerverer, samt mulig krafttap begrenset til musklene som innerveres av den skadede nerven. (32)

Pasienter med diabetes kan også utvikle multiple mononevropatier på samme tid, men disse har som regel iskemisk årsak.(26) Mononevropatiene som oppstår som følge av karokklusjon, vil som regel ha en akutt debut, mens entrapment som regel vil ha en mer gradvis debut og progresjon, og ikke nødvendigvis gå over av seg selv. (15) Mononevropati som følge av entrapment kan dignostiseres ved EMG og elektrografi, der man vil se latens over stedet der nerven er i klem (For eksempel det volare karpal-ligamentet ved en medianusaffeksjon). (34) Tilstanden kan mulig trenge kirurgisk behandling. (15) Den kirurgiske behandlingen vi ikke diskuteres nærmere i denne oppgaven.

Autonome nevropatier

De patogenetiske mekanismene (beskrevet i *Figur 1*) som gjør at diabetes mellitus fører til nevropati, kan også gi skade på autonome nerver. Denne manifestasjonen kalles diabetisk autonom nevropati (DAN), og har en mengde ulike symptomer, avhengig av hvilke nerver som er affisert. Vanligvis kan symptomene være ganske utbredte allerede ved diagnosetidspunktet, fordi noen autonome nerver, spesielt vagusnerven, er svært lange, og innerverer mange organsystemer, og nevropatien vi først affisere de lange nervene. (35) Det er dog uvanlig at symptomene er svært plagsomme.

Hvor vanlig?

Prevalensen av autonom nevropati varierer, alt etter hvilken populasjon man måler i, og hvilke kriterier man bruker. Prevalensestimater i studier av pasienter ved langtkommen diabetes, viser en betydelig høyere prevalens (opp mot 90 % av alle pasientene) enn hos pasienter med nylig diagnostisert diabetes (1,6-7.7 %). (35, 36) Risikofaktorer som er kjent, er blant annet dårlig blodsukkerkontroll, varighet av diabetes, kvinnelig kjønn og høyere kroppsmasseindeks.(37)

Klinisk presentasjon

Da denne formen for nevropati vil kunne affisere hele det autonome nervesystemet, vil det med andre ord kunne gi symptomer fra alle organsystemer, der de vanligste er gastrointestinalesystemet, kardiovaskulæresystemet og genital- og urinveissystemet. (26, 35) *Tabell 2* gir en oversikt over hvilke symptomer man kan ha fra ulike systemer.

Tabell 2: Oversikt over vanlige og mindre vanlige symptomer fra ulike organsystemer ved diabetisk autonom nevropati. Tabell basert på informasjon fra (35) og (33).

Organsystem	Symptomer
Gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> - Forstoppelse - Dysfunksjon i øsofagus - Gastroparese - Diaré - Fekal inkontinens
Kardiovaskulære	<ul style="list-style-type: none"> - Hviletakykardi - Ortostatisk hypotensjon - Stille hjerteinfarkt - Treningsintoleranse
Genitalia og urinveier	<ul style="list-style-type: none"> - Blæredysfunksjon (Urinretensjon, hesitancy, overflow, etc...) - Erektile dysfunksjon - Retrograd ejakulasjon - Seksuell dysfunksjon hos kvinner (Vaginal tørrhet til tross for stimuli)
Sudomotoriske system	<ul style="list-style-type: none"> - Anhidrose - Gustatorisk svetting - Tørr hud - Varmeintoleranse
Pupiller	<ul style="list-style-type: none"> - Pupilledysfunksjon
Metabolske prosesser	<ul style="list-style-type: none"> - Tap av symptomer ved hypoglykemi - Hypoglykemi-indusert autonom dysfunksjon

Selv om for eksempel gastrointestinale autonome forstyrrelser er blant de vanligste symptomene på autonom dysfunksjon, betyr ikke dette at alle diabetespasienter med magesmerter eller andre symptomer fra GI-traktus nødvendigvis har autonome forstyrrelser. Det finnes langt vanligere årsaker til flere av symptomene man kan oppleve ved autonom nevropati, samt noen sjeldnere årsaker. Viktige differensialdiagnoser er blant annet bivirkninger fra medisiner, spesielt de med antikolinerg eller sympatikolytisk effekt, hypovolemi, Addisons sykdom eller hypofysesvikt, feokromocytom og autoimmune nevropatier som for eksempel amyloidose. (35)

Kardiovaskulær autonom nevropati

Innenfor gruppen autonome nevropatier, er den absolutt viktigste, og alvorligste formen kardiovaskulær autonom nevropati (CAN). Komplikasjonen er assosiert med betydelig forhøyet mortalitet, og i noen studier også økt morbiditet. (21) Prevalensen av CAN varierer også i ulike studier, men tilstanden vil ofte ha høy korrelasjon med lav glykemisk kontroll, varighet av diabetes, tilstedeværelse av polyneuropati, retinopati og nefropati, samt røyking, overvekt, blodtrykk og triglyceridverdier. En større studie utført i Danmark og publisert i 2014, viste en noe høyere prevalens av CAN hos pasienter med diabetes type 2 enn hos

pasienter med diabetes type 1, og at type 2 og CAN var assosiert med høyt pulstrykk og røyking, mens hos type 1 var CAN assosiert med andre mikrovaskulære komplikasjoner, som DSPN, retinopati og nefropati. (14)

Klinisk presentasjon av CAN

Symptomene er mange, og potensielt svært alvorlige, og beskrives kortfattet nedenfor:

- Hviletakykardi: pasientene kan ha hvilepuls rundt 90-100, og i noen tilfeller er det målt opp mot 130 slag/min. (37)

- Treningsintoleranse: Ved fysisk aktivitet vil den naturlige responsen i form av økt hjertefrekvens, blodtrykk og slagvolum ved høyere intensitet være svekket. (38) Pasientene risikerer derfor å overbelaste, og er anbefalt å trene etter opplevd slitenhet, og ikke belaste etter pulsen.(39) Dette er en av grunnene til at pasienter som har høy risiko for CAN bør testes før de setter i gang med nye treningsprogrammer. (37)

- Ortostatisk hypotensjon: Er assosiert med både manglende økning i hjertefrekvens og minuttvolum ved stillingsendringer, og endret sekresjon av noradrenalin som følge av skade på efferente nervefibre. (37)

- Hemodynamisk instabilitet under operasjoner: Pasientene har større svingninger i blodtrykk og hjertefrekvens intraoperativt, samt at de kan få mer alvorlige blodtrykksfall ved generell anestesi, grunnet svekket autonom motstandsregulering. Dette er årsaker til at diabetiske pasienter har betydelig forhøyet intraoperativ mortalitet og morbiditet. (37)

- Stille hjerteinfarkt: Autonom dysregulering i kardiovaskulærsystemet vil kunne føre til at hjerteinfarkt inntreffer uten typiske symptomer, og det er mindre sjanse for at pasientene får adekvat behandling raskt nok, slik at risikoen for utviklingen av postinfarktsvikt og arytmier øker betraktelig. Det er vist sterk assosiasjon mellom CAN og stille hjerteinfarkt. (38)

Kliniske funn og diagnostikk

CAN kan mistenkes på bakgrunn av symptomer, men symptomene, og funnene, som for eksempel hvilepuls på 100 slag/min, er ikke alene diagnostiske for tilstanden. (40) Man diagnostiserer basert på reflekstester, der man undersøker hjertefrekvensvariabiliteten ved dyp respirasjon, ved valsalvamanøver og ved stillingsendringer. I tillegg vil man gjøre tester der man undersøker om pasienten har unormale endringer i blodtrykk i stående stilling og ved valsalvamanøver. (14, 21, 26, 38, 40) Det anbefales dog ikke å utføre en valsalvamanøver hos pasienter med proliferativ retinopati eller hos pasienter med risiko for retinal blødning. (21) Testene bør være standardisert, slik at man minimerer risiko for konfunderende faktorer, som for eksempel dårlig compliance på grunn av lite informasjon om utførelsen av testene.(40) Dersom man har unormalt resultat ved en av testene, taler dette for at pasienten har mulig eller sannsynlig CAN, to unormale resultater er diagnostisk for CAN, og hvis man i tillegg til dette også har ortostatisk hypotensjon, taler dette for alvorlig CAN. (38) Man kan også undersøke hjertets autonome funksjon ved myokardiell scintigrafi, men da dette er svært kostbart, vil reflekstestene, som både har høy sensitivitet og spesifisitet, være førstevalget for diagnostikk.

Komplikasjoner til CAN

Flere studier viser at CAN er assosiert med betydelig forhøyet mortalitet, sammenliknet med pasienter uten CAN. Økningen i mortalitet ses spesielt hos pasientene med definitiv diagnose (2 eller flere unormale resultater ved reflekstester), og er høyest hos pasientene som har symptomer. (38, 41) Mortaliteten er både assosiert med økt insidens av stille hjerteinfarkt hos pasientene med CAN, som igjen gir forhøyet risiko for postinfarktsvikt og arrytmier, i tillegg til at kombinasjonen CAN og hypoglykemi kan gi forlenget QT-tid, som igjen øker risikoen for maligne takyarytmier. En nylig publisert oversiktsartikkel med metaanalyse i International Journal of Cardiology viste at pasienter med diabetes har 2 ganger økt risiko for plutselig hjertestans (Sudden Cardiac Death) sammenliknet med pasienter uten diabetes, og forfatterne angir autonom nevropati som en av flere mulige årsaker til denne økte risikoen. (42)

Grunnet alvorligheten av CAN, anbefales det testing av alle pasienter med diabetes type 2 ved diagnosetidspunkt, og testing av pasienter med diabetes type 1 omtrent 5 år etter diagnose. Deretter anbefales årlig testing. (41) Det bør også vurderes om man skal teste for CAN tidligere, spesielt hvis pasientene skal delta i treningsprogrammer, eller i forkant av større operasjoner. (37, 38)

Behandlingsrelatert nevropati

Hos noen pasienter som har hatt dårlig glykemisk kontroll over en lengre periode, kan det noen ganger oppstå en akutt, og svært smertefull ekstremitetsnevropati kort tid etter at diabetesbehandlingen intensiveres. Denne formen for nevropati blir vanligvis referert til i litteraturen som insulin-neuritt, selv om det foreløpig ikke er vist at inflammatoriske prosesser står bak utviklingen av nevropatien. (32, 39) Patogenesen er ikke fullt forstått, men nervebiopsier har vist liknende funn som de man finner i retina ved intensivt glykemisk kontroll, med karproliferasjon. Dette taler for at det er en felles årsak for insulin-neuritt og forverring av retinopati ved plutselig intensivt glykemisk kontroll (43)

Klinisk presentasjon

Tilstanden har, som nevnt, en akutt debut, er svært smertefull, og opp til og med 1/3 av pasientene har utbredte symptomer. Smerte er det dominerende symptomet, men det er også relativt vanlig med autonome symptomer. Denne formen for nevropati er heldigvis selvbegrensende, og symptomene bedres over månedene etter, men det er ikke uvanlig at de kan ha autonome symptomer i lengre tid etter. Man kan også få tilbakefall dersom man faller tilbake til en dårligere glykemisk kontroll, og så igjen starter intensiv behandling. Personer med diabetes type 1 er oftere affisert enn personer med diabetes type 2, og personer som slanker seg ved å bruke mindre insulin enn anbefalt (diabetisk anoreksi) er spesielt utsatte. (39)

Diabetisk cachexi

En annen nevropati som kan oppstå akutt hos pasienter med diabetes, som også er assosiert med behandlingsrelatert nevropati, kalles diabetisk cachexi. Denne nevropatien likner på den behandlingsrelaterte insulin-neuritten, med sterk smerte, men her er smertene som regel

generaliserte, og i tillegg er ofte det første symptomet et kraftig vekttap. (39) Denne tilstanden er også selvbegrensende med spontan bedring, og god smertekontroll før bedring er dermed det viktigste behandlingsprinsippet. I motsetning til behandlingsrelatert nevropati, ses diabetisk cachexi oftest hos pasienter med diabetes type 2. Hvorfor nevropatien oppstår, er ikke kjent, men da symptombildet med sterk smerte og vekttap kan minne noe om bildet ved diabetisk amyotrofi, som diskuteres nedenfor, er en immunmediert årsak en mulig patogeneseteori. (32)

Diabetisk amyotrofi

En form for nevropati skiller seg distinkt fra de andre formene for diabetiske nevropatier, ved at den først og fremst affiserer proksimale motoriske nerver. Dette syndromet kalles diabetisk lumbosakral radikuloplexusnevropati eller diabetisk amyotrofi.

Klinisk presentasjon

Tilstanden har et typisk bilde med først asymmetrisk, sterk smerte i nedre del av rygg, og i hofteregeionen, før man etter hvert får en gradvis, men ganske raskt progredierende svakhet i proksimale deler av underekstremitetene. (15, 44) Debuten er vanligvis unilateral, men tilstanden blir etter hvert bilateral, og kan affisere hele, begge underekstremitetene. Hos de aller fleste, har sykdommen blitt bilateralt i løpet av omtrent 3 måneder, og kan progrediere i opptil 6 måneder før pasientene deretter ofte blir gradvis bedre igjen. Smertesymptomene kan likevel ha blitt bedret i løpet av kort tid etter debut, mens svakheten gjenstår som det mest prominente symptomet, og pasientene må ofte tilbringe en periode i rullestol under sykdomsforløpet. (45)

Denne formen for nevropati skiller seg også fra andre former, og spesielt den distale, symmetriske polynevropatien, ved at den sjeldent forekommer sammen med andre senkomplikasjoner som retinopati og nefropati, og pasientene har ofte lavere nivåer av HbA1c enn pasienter med andre typer diabetiske nevropatier. (44) Diabetisk amyotrofi ser også ut til å ramme spesielt pasienter med diabetes type 2 som har fått diagnosen ganske nylig (46), og anslås i en studie fra 2002 til å ha en prevalens i den diabetiske populasjonen på omtrent 1%. (44) Nevropatien ser også ut til å spesifikt skyldes iskemisk skade på grunn av mikrovaskulitt, samt inflammatoriske prosesser som gir både demyelinisering og aksonal skade, og ser ut til å ramme alle fibertyper, som forklarer hvorfor man også kan ha sensoriske og autonome symptomer. (44, 46)

Atypiske former for amyotrofi

Diabetisk amyotrofi finnes også som en cervical radiculoplexopati, og som en torakal redikuloplexusnevropati. Disse er langt sjeldnere, men gir det samme symptombildet, men begrenset til cervicale eller torakale segmenter. (47)

Det finnes også en form for diabetisk radiculoplexusnevropati som er helt smertefri, men dominert av sviktende motorisk funksjon, og man har tenkt på om dette egentlig er en form for kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIPD). Biopsier fra disse pasientene har hatt de samme iskemiske og inflammatoriske funnene som biopsier fra

pasienter med diabetisk amyotrofi, og derfor regnes den smertefrie varianten også som en diabetisk radikuloplexusnevropati. (45)

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIPD)

CIPD er på den annen side en tilstand som man, inntil nylig, har observert at forekommer relativt ofte hos pasienter med diabetes mellitus, sammenliknet med den generelle befolkningen. Det er aldri blitt påvist at diabetes i seg selv fører til CIPD. (48) Tidligere har det blitt rapportert at diabetiske pasienter har opp til 11 ganger høyere risiko for utvikling av CIPD enn den generelle befolkningen (49), men nyere studier der man ikke ser en statistisk signifikant økt forekomst av diabetes hos pasienter med CIPD, trekker assosiasjonen mellom DM og CIPD noe i tvil, og det er mer usikkert om diabetes virkelig er en risikofaktor for å utvikle tilstanden. (32, 50) CIPD har en inflammatorisk og sannsynligvis autoimmun etiologi, og pasientene har en gradvis og symmetrisk progredierende distal og proksimal svakhet. Typiske funn er økt protein i cerebrospinalvæske, i tillegg til tegn til demyelinisering på nevrografi, som for eksempel redusert nerveledningshastighet og reduserte F-bølger. (32) Differensieringen av denne typen nevropati fra diabetesnevropatiformene som likner er viktig, fordi CIPD lar seg behandle effektivt.

Forebygging og behandling

Forebygging

Polyneuropati (DSPN) og autonome nevropatier er kroniske og progredierer, og vil kunne føre til betydelig økt mortalitet og morbiditet. I tillegg er det store kostnader involvert i adekvat behandling av pasienter med disse nevropatiene. Å kunne forebygge utviklingen av disse nevropatiformene, vil derfor være svært hensiktsmessig, og sannsynligvis kunne bidra til reduserte kostnader i totalbehandlingen av diabetespasienter.

Forebygging av polyneuropati hos pasienter med diabetes type 1

The Diabetes Control and Complications Research Trial Group publiserte i 1993 en artikkel fra studien The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) der man hadde fulgt 1441 pasienter med diabetes type 1 i gjennomsnittlig 6.9 år. De hadde undersøkt og sammenliknet komplikasjonsprofilene hos pasienter som ble randomisert til intensiv blodsukkerkontroll med insulinpumpe eller 3 injeksjoner med insulin daglig, samt 4 blodsukkermålinger, mot pasienter som fikk konvensjonell behandling med 2 daglige injeksjoner med insulin. Resultatene fra denne studien viste at man ved intensiv kontroll av blodsukkeret, sammenliknet med normal kontroll av blodsukkeret, reduserte risikoen for å utvikle nevropati. (51) I gruppen der man så på sekundær forebygging hos pasienter som hadde nevropati ved oppstart av studien, så det også ut til at progresjonen av nevropati hos pasientene i intensivgruppen ble betydelig redusert. (51, 52) Flere studier og oversiktsartikler fra nyere tid viser det samme: Bedret kontroll av blodglukose hos pasienter med diabetes type 1 vil føre til betydelig reduksjon av risiko for utvikling av nevropati, både kliniske tegn til nevropati og unormale nerveledningstester og vibrasjonsterskler. Dette forblir den viktigste metoden for forebygging av diabetisk nevropati. (53)

På den annen side, vil intensiv blodglukosekontroll også føre til betydelig økt forekomst av alvorlige hypoglykemiske episoder i denne pasientpopulasjonen, men da behandlingsformen også ser ut til å redusere risiko for bl.a. retinopati og nefropati i tillegg til å forbygge nevropati, er fordelene større enn ulempene, og behandlingen er likevel til å anbefale. (53) Etter DCCT, fortsatte man å følge opp pasientene som hadde deltatt, i The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Study ((Neuro)EDIC). Det ser ut til at risikoen for utvikling av nevropati hos pasienter med diabetes type vil øke når pasientene gjenopptar mer gjennomsnittlig blodsukkerkontroll. Totalrisikoen for nevropati vil likevel fortsette å være statistisk signifikant lavere hos personer som tidligere har gått gjennom svært intensiv behandling av diabetes, sammenliknet pasienter som ikke har gjennomgått slik behandling, selv om de to pasientgruppene etter hvert vil ha like HbA1c-verdier. (54) Denne effekten kalles ”metabolic memory” og ser ut til å kunne vare i 8 år for nevropatibeskyttelse, etter avsluttet intensiv kontroll.

Det var likevel en del pasienter som utviklet nevropati under DCCT, til tross for at de fulgte programmet med intensiv blodglukosekontroll. Resultatene i EURODIAB-studien, som viste at det fantes en rekke andre faktorer, som blant annet hypertensjon og røyking, som var signifikant assosiert med utvikling av nevropati, gir grunnlag for å tro at man ved å forsøke å minimere disse risikofaktorene, også kan mulig redusere risikoen ytterligere. (13) De fleste av disse mulige tilleggsintervensjonene er allerede anbefalinger for å redusere risiko for

kardiovaskulær sykdom både for diabetespasienter og for den generelle befolkningen, og vil uansett være til å anbefale.

Forebygging av polyneuropati hos pasienter med diabetes type 2

Hos pasienter med diabetes type 2 er det, i en Cochrane- oversikt fra 2012, imidlertid ikke funnet statistisk signifikant reduksjon av risiko for klinisk nevropati ved streng glykemisk kontroll. Det er likevel totalt sett funnet statistisk signifikant redusert risiko for å ha unormal motorisk nerveledningshastighet og unormal vibrasjonsterskel, og således vil en slik behandlingsform ha noe effekt, men det er mer usikkert hvor stor effekten egentlig er. (53) I en av de større kohortstudiene der man har fulgt pasienter med diabetes type 2, UK Prospective Diabetes Study (24), så det ut til at intensiv glykemisk kontroll ville redusere risiko for nevropati, samt alle andre mikrovaskulære komplikasjoner. I denne studien ble imidlertid nevropati kun definert som unormal vibrasjonsterskel, og det ble ikke utført andre tester eller metoder for å diagnostisere nevropatien. Det at man har brukt ulike måter på å diagnostisere nevropati i de ulike studiene, bidrar til at det er større usikkerhet rundt behandlingseffekten.

På den annen side, er det for pasienter med diabetes type 2 som er i intensiv-kontroll-programmer, betydelig økt risiko for hypoglykemiske episoder og vektøkning. I en studie der mål – HbA1c var under 6%, ble det også funnet statistisk signifikant økt risiko for død i intensivgruppen. (53, 55) Behandling av disse pasientene må derfor alltid vurderes opp mot ulempene en slik behandling kan medføre. For pasientene med diabetes type 2, er tidlig oppdagelse av diabetes også en viktig faktor for å redusere risiko for utvikling av nevropati og andre senkomplikasjoner. (24), spesielt siden en andel av pasientene allerede har nevropati ved, eller kort tid etter diagnosetidspunktet (56). Det er mulig mer å hente på reduksjon av risiko for nevropati og andre mikrovaskulære komplikasjoner hos pasienter med relativt nyoppdaget diabetes type 2, i forhold til hos pasienter som er eldre og som har hatt diabetes over lengre tid, og som har utviklet makrovaskulære komplikasjoner. (24, 55)

Forebygging av autonom nevropati hos pasienter med diabetes type 1

The Diabetes Control and Complications Trial omfattet også effekten av intensivert behandling på utviklingen og progresjonen av autonom nevropati. Resultatene viste at intensiv glykemisk kontroll reduserte risiko for-, og reduserte progresjonen av unormal R-R-variabilitet. Da de fleste av pasientene i DCCT var relativt unge mennesker, var det få som hadde utviklet autonom nevropati som gav utslag på testing av hjertefrekvensvariabilitet ved valsalmåner, og det var svært få som hadde symptomer. Derfor er det usikkert hvor effektivt intensivert glykemisk kontroll vil være for pasienter som har hatt diabetes over lengre tid og har mer langtkommen autonom nevropati. (57) Som nevnt i *Tabell 2*, vil også pasientene med autonom nevropati kunne ha manglende symptomer på hypoglykemi, og således kan intensiv glykemisk kontroll tenkes å være farlig for pasienter som allerede har utviklet autonomisk dysfunksjon.

Forebygging av komplikasjoner til DSPN

Dersom en pasient allerede har utviklet DSPN, vil det både være hensiktsmessig å forsøke å begrense utviklingen av nevropati, men også å forsøke å hindre at det oppstår videre

komplikasjoner, som for eksempel sår dannelse. Det er flere preventive tiltak som kan iverksettes for å oppnå dette. Man har trodd at god pasientopplæring i fotpleie var det viktigste tiltaket for å forhindre sår dannelse, men en Cochrane-oversikt fra 2014, viste at det er noe usikkert om god pasientopplæring alene, er tilstrekkelig for å forhindre diabetiske fotkomplikasjoner, og at man mulig må sette inn flere tiltak for å oppnå adekvat forebygging hos pasientene. (58) Nøkleby et al. anbefaler at legen må sikre at pasientenes føtter undersøkes ofte nok, for å oppdage tegn til komplikasjoner, samt at man ved sår dannelse henviser til diabetespoliklinikk, og at man i tilfeller der pasienten har deformiteter eller kallusdannelse henviser til en erfaren fotpleier. (8) I tillegg vil trykkavlastende sko og strømper, samt å unngå langvarig bruk av nye sko være viktig for å forhindre sår dannelse. (30)

Patogenetisk behandling:

Fordi diabetiske nevropatier antas å skyldes ulike patogenetiske mekanismer som følge av blant annet hyperglykemi, har det også blitt gjort flere studier som spesifikt rettes mot å hindre de patogenetiske prosessene bak nerveaffeksjonen.

Aldose-reduktase-hemmere

Aldose-reduktase-hemmere er en av medikamenttypene som det har vært forsket mye på, for å se om de ved å hemme dannelsen av sorbitol via polyol-reaksjonsveien, kan begrense utviklingen av diabetisk nevropati. En systematisk oversikt fra 2007, viser imidlertid at disse medikamentene ikke har statistisk signifikant effekt, samt at noen av dem er assosiert med alvorlige bivirkninger, som for eksempel Tolrestat, som har vist seg å kunne gi alvorlig levertoksisitet. (59) Forfatterne av denne Cochrane-oversikten anbefaler derfor ikke bruk av aldose reduktase-hemmere i behandlingen av diabetiske nevropatier. En av typene (Epalrestat) er imidlertid godkjent for bruk i Japan. (60) På den annen side, ble det i 2014 publisert en oversikt med metaanalyse som viser en mulig effekt hos pasienter med milde tilfeller av kardiovaskulær autonom nevropati. I denne oversikten, er det i motsetning til hos Chalk et al. ikke rapportert alvorlige negative utfall, og forfatterne konkluderer med at aldose-reduktase-hemmer kan være en mulig behandling i tidlige tilfeller av CAN, men at det trengs mer forskning på dette området. (61)

Andre patogenetiske behandlinger

Av andre behandlinger som er mer rettet mot de patogenetiske mekanismene bak sykdommen, har blant annet intravenøs administrasjon av antioksidanten liponsyre (alpha-lipoeic acid, thioctic acid, ALA) vist effekt på smertefulle symptomer i flere studier (43, 60, 62), samt at intravenøs behandling med actovegin også har vist mulig effekt. Det trengs imidlertid flere studier av disse medikamentene for å innlemme behandlingene i retningslinjene for behandling av diabetisk nevropati. (60) Nyere fase 1- og fase 2- studier der man har sett på behandling med genterapi i form av plasmider som uttrykker hepatocyttevekstfaktor (hepatocyte growth factor), har vist effekt på nevropatisk smerte hos pasienter med diabetesnevropati. (63, 64) Dette er foreløpige studier som det er gjort svært få av, men ut fra resultatene i de studiene som er publisert, virker behandlingen lovende, og er et godt grunnlag for videre forskning.

Patogenetisk behandling av diabetisk amyotrofi

Når det gjelder diabetisk amyotrofi, er det som tidligere nevnt, vist at denne formen for nevropati skyldes iskemisk nerveskade på grunn av mikrovaskulitt og inflammasjon, og det har derfor vært gjort forsøk på å behandle denne sykdommen med immunoterapi; både intravenøs immunoglobulin og intravenøse og orale steroider. (44) Hypotesen er at ved å begrense inflammasjonen, så kan man hindre at det oppstår iskemi, og dermed forhindre nerveskadene som oppstår. Oppsummert nyere forskning har imidlertid foreløpig ikke vist noen signifikant effekt, men det er gjort svært få rene randomiserte kontrollerte studier på dette foreløpig, og dette bør forskes mer på, da tilstanden er svært invalidiserende for pasientene. (65) At det i enkelte studier har vist bedring av for eksempel smerter, til tross for ingen statistisk signifikant effekt på de nevrologiske utfallene, taler for at slik behandling likevel kan benyttes, og i hvert fall at det bør forskes mer på. (45) Diabetisk amyotrofi ser heldigvis også ut til å bedres spontant i flere tilfeller, og man ser ofte betydelig bedring i løpet av 1-3 år etter debut uten behandling, men da også ofte med noen persisterende nevrologiske utfall. (45)

Immunoterapi har derimot god effekt på kronisk idiopatisk demyeliniserende radiculopati (CIPD), og nettopp på grunn av tilstandens gode respons på behandling, er den viktig å differensiere fra de diabetiske nevropatiene. (32)

Symptomatisk behandling

Optimal smertebehandling

Hos mange av pasientene med diabetisk nevropati, spesielt polyneuropati, er smerte ofte en viktig komponent, og går betydelig utover pasientenes livskvalitet. Derfor er det for pasienter som har nevropatisk smerte, viktig å behandle smertene så godt det lar seg gjøre. Det har vært gjort flere studier på behandling av smerte ved diabetisk polyneuropati, og flere viser at Pregabalin (Lyrica) er effektivt ved dosering 300 mg eller 600 mg/dag. (62, 66-68) Behandlingen bidrar også til å bedre pasientenes søvnkvalitet, og har positiv innvirkning på deres livskvalitet. Pregabalin anbefales som et av førstevalgspreparatene når det gjelder behandling av smertefull diabetisk nevropati, men behandlingen må selvsagt vurderes opp mot den individuelle pasient, og dennes kontraindikasjoner og komorbiditet.

En systematisk oversikt med metaanalyse ble publisert i The Lancet Neurology i februar 2015, og tar for seg behandling av flere typer nevropatisk smerte, og både publiserte og upubliserte studier. En stor andel av studiene som er inkludert i metaanalysen, tar for seg smertefull diabetisk polyneuropati. Forfatterne av oversikten gir anbefalinger etter GRADE-systemet (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations). (69) Metaanalysen de presenterer, viste at trisykliske antidepressiver har gjennomsnittlig lavest Number Needed to Treat for å oppnå 50% smertereduksjon hos pasienter med ulike former for nevropatisk smerte. Ulempen med trisykliske antidepressiver er at de ofte har en profil med mange plagsomme og noen potensielt farlige bivirkninger, spesielt for eldre pasienter med mye komorbiditet, og er kontraindisert hos pasienter med blant annet hjertesvikt, nylig hjerteinfarkt eller arrytmier. (28)

Medikamentene som i denne systematiske oversikten anbefales som førstelinjepreparater, er i tillegg til pregabalin, også serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRI),

hovedsakelig duloksetin (Cymbalta), eller eventuelt venlafaxine. Trisyklika som Amitriptylin (Sartex) og andre typer antiepileptika, som gabapentin (Neurontin), anbefales også som mulige førstelinjehandler. Alle disse har moderat NNT for 50 % smertereduksjon, men også potensielt alvorlige og plagsomme bivirkninger, og behandlingen må vurderes etter den enkelte pasients behov. Spesielt hos eldre pasienter med mye komorbiditet, er individuell vurdering svært viktig. Retningslinjene som ble publisert i Lancet, spriker noe fra retningslinjene for behandling av smertefull diabetisk nevropati som The American Academy of Neurology publiserte i 2011, og som fortsatt er gjeldende: Der anbefales pregabalin som førstelinje, mens alle de andre overnevnte preparatene anbefales som andrelinjehandler. (68) Hovedforskjellene på anbefalingene er at oversikten i Lancet tar for seg flere typer nevropatisk smerte, og anbefalingene gjelder generelt, men de oppgir likevel at effekten stort sett er uavhengig av årsak til smertene. (69) Finnerup et al. inkluderer også upubliserte studier i sin meta-analyse, men Bril et al. har ikke oppgitt i sin artikkel om de også har inkludert upubliserte forsøk. (68, 69)

Andrelinjehandleren er først og fremst behandling med topikale midler, som lidocain- eller capasaisinplaster i kortere perioder. Kunnskapsgrunnet for anbefalingene her er noe svakere enn for førstelinjehandlerne, (69) men de ser ut til å tolereres godt i lavere doser over kort tid. Svakere opioider som for eksempel Tramadol, anbefales som et eventuelt supplement til førstelinjehandler, eller som tredje linjehandler. (21, 62, 68, 69)

Diskusjon

Diabetisk nevropati er som nevnt tidligere, en av de vanligste komplikasjonene til en av de vanligste ikke-kommuniserbare sykdommene vi ser i store deler av verden i dag. Komplikasjonen affiserer en stor mengde pasienter i større eller mindre grad, og er årsak til store ekstrakostnader for helsevesenet rundt om i verden. (12) Målet med denne oppgaven var å lage en oversikt over flere aspekter ved diabetisk nevropati. I løpet av arbeidet med oppgaven, har det blitt klart at man allerede vet mye om de diabetiske nevropatiene, men på flere områder trengs det mer forskning for å ytterligere kunne forstå og behandle tilstanden(e). Man vet mye om de ulike formenes kliniske presentasjon, og man har relativt gode metoder for å diagnostisere tilstanden.

Man må forvente at en stor andel av pasientene etter hvert vil utvikle polynevropati, samt at en god del også vil utvikle autonome forstyrrelser og kardiovaskulær autonom nevropati. Som nevnt tidligere i oppgaven, er det anbefalt å klinisk screene for polynevropati annethvert til hvert år, samt undersøkelse av kardiovaskulær autonom funksjon årlig, eller årlig etter at pasienten har hatt diabetes i mer enn 5 år. Siden diabetespasienter uansett bør følges opp av fastlege eller endokrinolog med jevne mellomrom, bør det ikke være vanskelig å ta seg tid til å gjøre disse undersøkelsene, eller henvise til nærmere undersøkelse. For eksempel kan man gjøre det til en rutine i forbindelse med at man også henviser pasienten til undersøkelse hos øyelege.

Det åpenbare, og viktigste tiltaket man kan gjøre for alle pasienter, er selvsagt å forhindre at pasienten utvikler diabetes i utgangspunktet. Som nevnt i introduksjonen, har så mange som 90 % av diabetespasienter diabetes type 2, som kan forebygges. Dette vil selvfølgelig også hindre alle de andre komplikasjonene man ser ved diabetes, og vil definitivt være det beste alternativet både for pasientene, og samfunnsøkonomisk. Likevel ser man at det i dag er en overveldende mengde pasienter som får diabetes, og disse pasientene har et stort behov for behandling for å forebygge og å kurere komplikasjonene sykdommen bringer med seg.

De neste avsnittene vil ta for seg ulike punkter der det gjennom arbeidet med oppgaven har blitt klart at det er stort behov, og potensiale, for videre forskning.

Flere alternative og effektive behandlingsmåter

Spørsmål om behandling er kanskje der det aller viktigste potensialet for videre forskning ligger.

Det er utført mange studier og større systematiske oversikter som tar for seg behandlingsalternativer, men per i dag finnes det ingen kur for noen av formene for diabetesnevropati. De fleste av de fokale formene vil gå tilbake av seg selv, men de vanligste, og kroniske formene (DSPN og autonom nevropati), vil progrediere. Disse vil kunne føre til betydelig økt mortalitet og morbiditet hos pasientene. Utenom forebygging av nevropatiutvikling hos pasienter med diabetes type 1 som følger programmer med intensivt glykemisk kontroll, er det ingen behandlingsformer som man per i dag har overveldende evidens for at er effektive i forebygging og behandling. For diabetes type 2, et utfallene av slik behandling noe usikkert, som gjør den kliniske ivaretakelsen av disse pasientene vanskeligere. Det er flere mulige grunner til at kunnskapsgrunnlaget for ulike behandlingsformer ikke er konklusivt, men for noen studier, har man brukt ulike måter å

definere nevropati på, noe som vil kunne gi usikkerheter i systematiske oversikter som tar for seg forhåndsbestemte endepunkter.

I tillegg er det for noen nyere, og muligens lovende, behandlingsmåter gjort for få rene randomiserte kontrollerte studier, slik at det foreløpig er lite grunnlag for å hevde at behandlingsformen har effekt på gruppenivå. For disse metodene trengs det mer forskning, og det bør utføres gode, blindede, randomiserte kontrollerte forsøk, der man i flere studier bruker samme definisjon av nevropati. The Toronto Consensus Panels diagnostiske anbefalinger med diagnose basert på nevrografi og klinikk, er også først og fremst ment å være en retningslinje for hvordan polynevropati skal defineres i ulike studier.

Resultatene i EURODIAB-studien, som viste at det fantes andre faktorer som var statistisk signifikant assosiert med nevropati, gir også et interessant grunnlag for videre forskning, der man i kohortstudier kan se om for eksempel reduksjon av kroppsmasseindeks eller blodlipider vil kunne føre til redusert forekomst av nevropati i intervensjonsgruppene. Da de fleste av disse potensielle risikofaktorene for nevropati allerede er velkjente risikofaktorer for utvikling av hjerte- og karsykdom, er det usikkert om en studie der man randomiserer til ulike behandlingsalternativer vil kunne være etisk forsvarlig, da alle diabetiske pasienter også har en forhøyet risiko for hjerte- og karsykdom, og således allerede bør anbefales å redusere disse risikofaktorene. Sannsynligvis vil slike studier ikke bli godkjent av etiske utvalg, men man kan fortsatt bruke kohortstudier der man kun følger pasientene over tid, og så ser om pasienter som for eksempel går ned i kroppsmasseindeks vil ha en langsommere utvikling eller ikke utvikle nevropati i det hele tatt. Ved en slik studie vil man likevel kun påvise en assosiasjon, og funnene vil ikke være like sterke som ved randomiserte kontrollerte forsøk.

Også videre forskning på behandling av diabetisk amyotrofi vil være viktig, da tilstanden er svært invalidiserende for pasientene, til tross for at de over tid vil bli bedre. Det trengs flere randomiserte kontrollerte studier som tester immunterapi, da det foreløpig er gjort svært få av disse. Når flere studier er på plass, vil systematiske oversikter kunne gi en mer eksakt pekepinn på effektivitet enn dem som allerede er gjort til nå.

Mer innsikt i årsaksmechanismene som fører til nevropati?

Vi vet også en god del om hvilke prosesser som kan føre til nerveskadene vi ser ved diabetes, men også her er det et stort potensiale for videre forskning. Dersom man i større grad kan kartlegge nøyaktig hvorfor skadene oppstår, vil man potensielt kunne finne nye mulige alternative angrepspunkter for behandling. Som nevnt tidligere, har noen studier med antioksidanter som liponsyre vist effekt i noen studier så langt, der teorien er at ved å tilsette antioksidanter kan man redusere oksidativt stress. Dersom man kartlegger ytterligere hva som fører til nerveskadene, kan man i større grad ha muligheten til å finne nye innfallsvinkler for behandling. Det at man ser at noen pasienter allerede har nevropati før de blir diagnostisert med diabetes type 2, er også et tema som ytterligere setter spørsmål ved akkurat hva som fører til at nervene ødelegges. Pasienter med nedsatt glukosetoleranse vil kunne ha episoder med hyperglykemi, men de vil jo likevel ikke ha den samme hyppige hyperglykemiske påvirkningen som pasienter med moderat eller dårlig kontrollert diabetes type 1 og type 2. Det finnes jo teorier for at det er andre forhold ved diabetes som vil spille inn i nevropatiu utviklingen, men vil pasienter med nedsatt glukosetoleranse ha de samme forholdene?

Genetiske studier vil også være et interessant emne for videre forskning. Foreløpig er det ikke vist at diabetesnevropati har noen sterk genetisk predisposisjon, og sett bort fra risikofaktorer vet man lite om hvorfor noen utvikler nevropati, mens andre ikke gjør det. Dersom man finner holdepunkter for at nevropatiutvikling er genetisk bestemt, kan man kanskje etter hvert identifisere individene med diabetes som etter hvert vil utvikle nevropati. Dette vil kunne føre til at man kan sette større ressurser inn i oppfølgingen og forebyggingsarbeid hos disse pasientene. Resultatene av DCCT viste for eksempel at tidlig intervensjon er viktig, og EDIC-studien viste at ved tidlig intervensjon vil man ha god effekt av intervensjonen over lang tid. Dersom man klarer å identifisere individene med diabetes som har større risiko for nevropatiutvikling, kan intervensjon begynne tidligere, og pasientene kan sikres jevnere oppfølging. Forhåpentligvis vil også behandlingsalternativene være flere, den dagen dette er mulig.

Litteraturliste

1. World Health Organization. Diabetes WHO. 2014 (oppdatert jan 15, sitert 1.9.15) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)
1. 2. Stene LC, Midthjell K, Jennum AK, et al. Hvor mange har diabetes mellitus i Norge? Tidsskr Nor Lægeforen. 2004; 124: 1511-4.
2. Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Reseptregisteret. 2014. (www.reseptregisteret.no)
- McCulloch DK. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes .UpToDate versjon 10.0 (Oppdatert oktober 2014, sitert 5.10.15) http://www.uptodate.com/contents/classification-of-diabetes-mellitus-and-genetic-diabetic-syndromes?source=search_result&search=diabetes+mellitus&selectedTitle=5%7E150
5. Fischbacher CM, Bhopal R, Steiner M, et al. Is there equity of service delivery and intermediate outcomes in South Asians with type 2 diabetes? Analysis of DARTS database and summary of UK publications. Journal of public health (Oxford, England). 2009; 31: 239-49.
6. Wesnes SL, Cooper J. Hormonsystemet, metabolisme og ernæring. In: Hunskaar S, red. Allmenmedisin. 3. utgave. Oslo: Gyldendal; 2013. p. 601-36.
7. Vedeler C, Mellgren SI, Rasmussen M. Perifere Nevropatier. In: Helseth E, Gjerstad L, Rootwelt T, red. Nevrologi og nevrokirurgi: fra barn til voksen. 6. utgave. Høvik: Vett & viten; 2014. p. 275-86.
8. Nøkleby K, Berg TJ. Diabetisk nevropati - en klinisk oversikt. Tidsskr Nor Lægeforen. 2005; 125: 1646-9.
9. Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. Ann Neurol. 2013;74:397-403.
10. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. BMJ. 2014;348:1799.
11. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, et al. Diabetic neuropathy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013; 42: 747-87.
12. Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. Diabetes Res Clin Pract. 2015; 109: 215-25.
13. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med. 2005;352:341-50.
14. Fleischer J, Yderstraede K, Gulichsen E, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. Journal of diabetes science and technology. 2014; 8: 874-80.

15. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 2000; 43: 957-73.
16. Vinik A, Casellini C, Nevoret ML. Diabetic Neuropathies. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., red. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
17. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
18. Chang YC, Chang EY, Chuang LM. Recent progress in the genetics of diabetic microvascular complications. *World journal of diabetes*. 2015; 6: 715-25.
19. Yigit S, Karakus N, Inanir A. Association of MTHFR gene C677T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2013; 19: 1626-30.
20. Witzel, II, Jelinek HF, Khalaf K, et al. Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 88.
21. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*. 2010; 33: 2285-93.
22. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620-8.
23. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43: 817-24.
24. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
25. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes care*. 2013; 36: 2456-65.
26. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, et al. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology*. 2013; 98: 267-80.
27. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes care*. 2011; 34: 2220-4.
28. Ziegler D. Diabetic Peripheral Neuropathy. In: Holt RI, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al. red. *Textbook of Diabetes*. 4 utgave. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. p. 615-31.
29. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes care*. 1998 ;21: 1071-5.

30. Boulton AJ. Foot Problems in Patients With Diabetes. In: Holt RI, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al. red. Textbook of Diabetes. 4. Utgave. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. p. 727-39.
31. Game F, Jeffcoate W. The charcot foot: neuropathic osteoarthropathy. *Advances in skin & wound care*. 2013; 26: 421-8.
32. Tracy JA, Dyck PJ. The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; 19: 1-26.
33. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J*. 2006; 82: 95-100.
34. Fraser DM, Campbell IW, Ewing DJ, et al. Mononeuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1979; 28: 96-101.
35. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*. 2003; 26: 1553-79.
36. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2005; 28: 956-62.
37. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013 ;117: 279-94.
38. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 639-53.
39. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2012; 18: 60-84.
40. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21: 69-78.
41. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2003; 26: 1895-901.
42. Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 535-7.
43. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 473.
44. Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002; 25: 477-91.
45. Dyck PJ, Thaisetthawatkul P. Lumbosacral plexopathy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014; 20: 1343-58.

46. Twydell PT. Diabetic amyotrophy and idiopathic lumbosacral radiculoplexus neuropathy UpToDate, versjon 10.0 (oppdatert 28.02.2014, sitert 2015 28.08). <http://www.uptodate.com/contents/diabetic-amyotrophy-and-idiopathic-lumbosacral-radiculoplexus-neuropathy?source=machineLearning&search=diabetic+amyotrophy+and+idiopathic+lumbosacral+radiculoplexusneuropathy&selectedTitle=1%7E10§ionRank=1&anchor=H5#H5>
47. Massie R, Mauermann ML, Staff NP, et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain*. 2012; 135: 3074-88.
48. Fatehi F, Nafissi S, Basiri K, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J Res Med Sci*. 2013; 18: 438-41.
49. Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 2002; 59: 758-65.
50. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009; 73: 39-45.
51. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
52. Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 1998; 15: 97-112.
53. Callaghan Brian C, Little Ann A, Feldman Eva L, Hughes Richard AC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD007543.pub2>
DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2
54. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes care*. 2010; 33: 1090-6.
55. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010; 376: 419-30.
56. Bansal D, Gudala K, Muthyala H, et al. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. *J Diabetes Investig*. 2014; 5: 714-21.
57. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998; 41: 416-23.

58. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. The Cochrane Database of Systematic reviews. 2014.
<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD001488.pub5>
DOI: 10.1002/14651858.CD001488.pub5
59. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007.
<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD004572.pub2>
DOI: 10.1002/14651858.CD004572.pub2
60. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? Diabetes Metab Res Rev. 2013; 29: 327-33.
61. Hu X, Li S, Yang G, Liu H, et al. Efficacy and safety of aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014; 9: e87096.
62. Tesfaye S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy. Journal of diabetes investigation. 2011; 2: 33-42.
63. Kessler JA, Smith AG, Cha BS, et al. Double-blind, placebo-controlled study of HGF gene therapy in diabetic neuropathy. Annals of clinical and translational neurology. 2015; 2: 465-78.
64. Ajroud-Driss S, Christiansen M, Allen JA, et al. Phase 1/2 open-label dose-escalation study of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. Mol Ther. 2013; 21: 1279-86.
65. Chan YC, Lo YL, Chan ES. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. The Cochrane database of systematic reviews. 2012.
<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD006521.pub3>
DOI: 10.1002/14651858.CD006521.pub3
66. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology. 2004; 63: 2104-10.
67. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabet Med. 2011; 28: 109-16.
68. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2011; 76: 1758-65.
69. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015; 14: 162-73.

