



# Diabetes nevropati

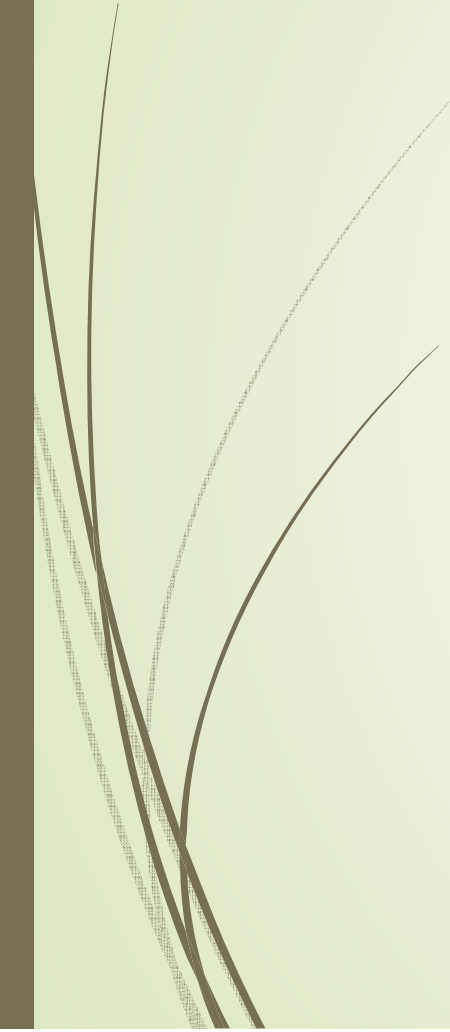
## og behandling av smertefull diabetes nevropati

Sondre Meling, LIS

Diabetespoliklinikken



# Diabetes nevropati

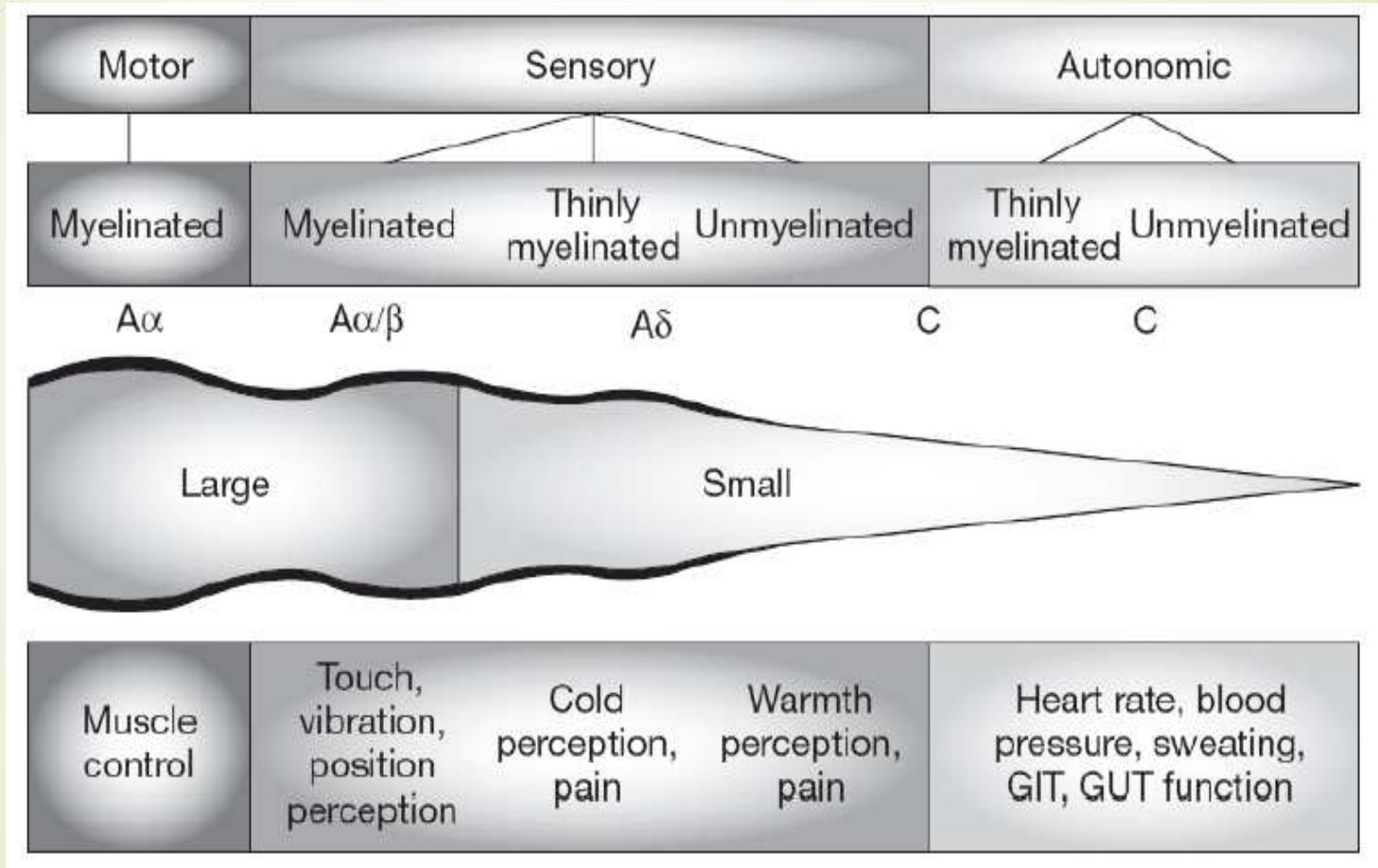
- Samlet prevalens av polyneuropati blant diabetespasienter på 20-30 %
  - Viktigste risikofaktoren for fotsår og amputasjoner
  - Predikerer nedsatt livskvalitet
  - Trolig underdiagnostisert og underbehandlet
- 



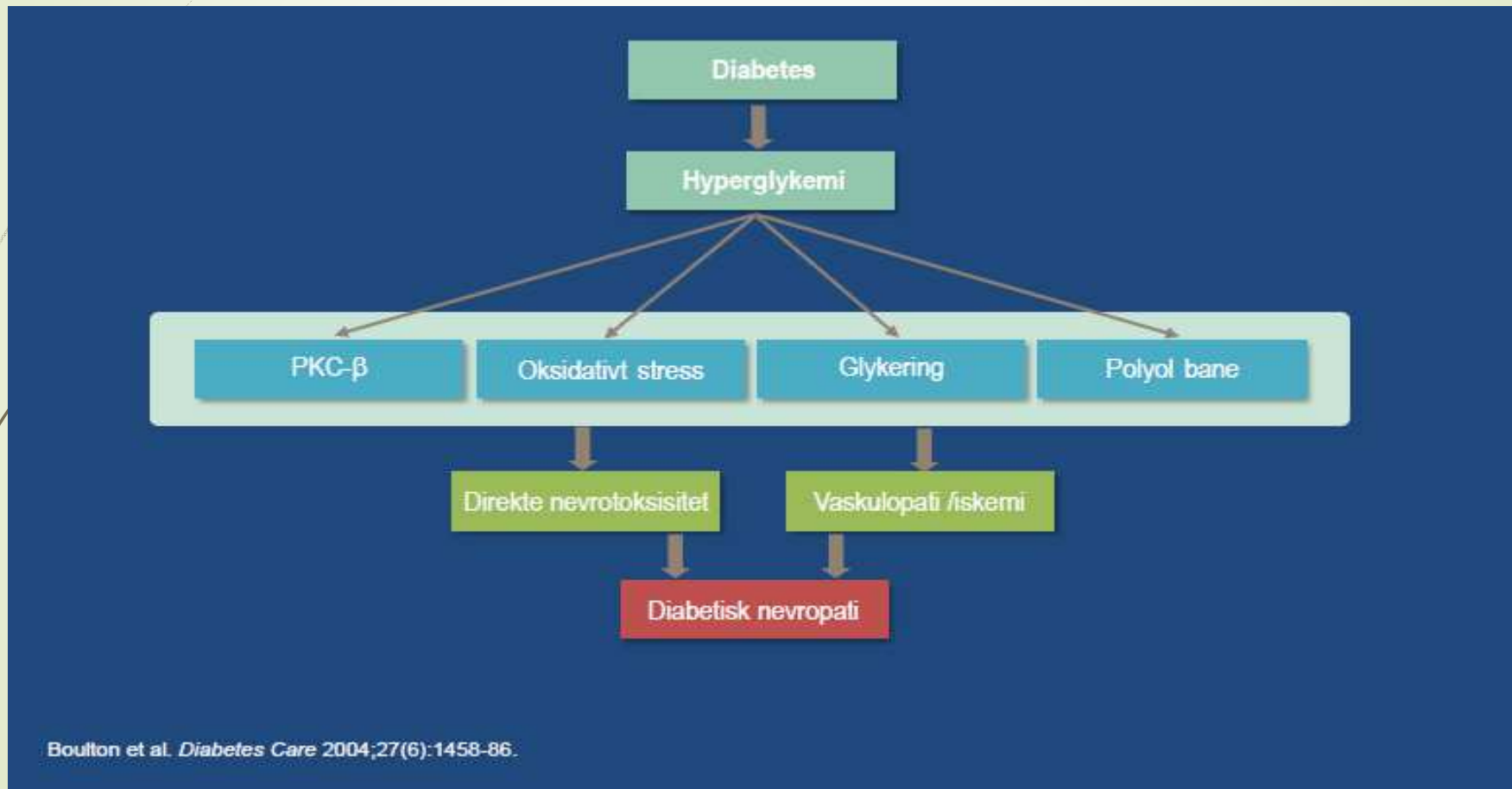
# Nevropati - årsaker

- Diabetes – vanligste årsak totalt på verdensbasis
- Lepra
- Alkohol
- Ernæringssvikt – obs fedmeopererte
- Guillain-Barre syndrom, traume, arvelig, toksisk
- Autoimmune sykdommer, infeksiøst, system sykdommer, paraneoplastisk
- Medikamenter
- Idiopatisk

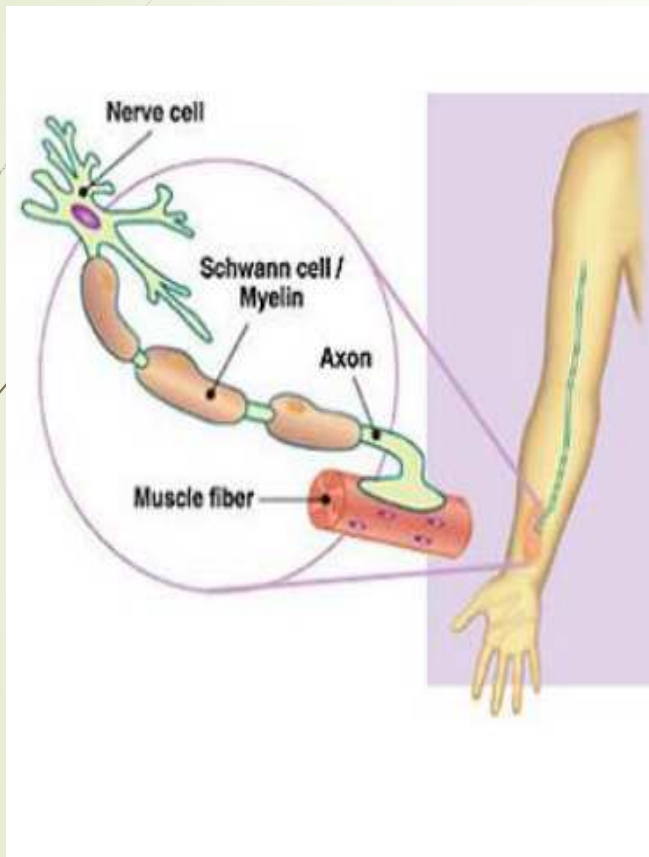
# Nervefibrenes funksjon



# Patogenese

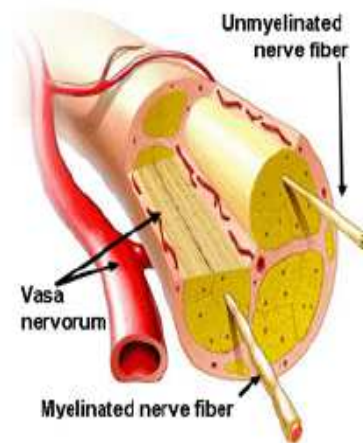


# Nerveanatomy

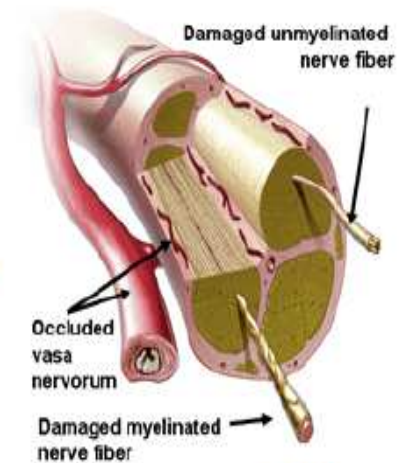


## Diabetic Peripheral Neuropathy

Healthy Nerves and Blood Vessels



Nerves and Blood Vessels Damaged by DPN

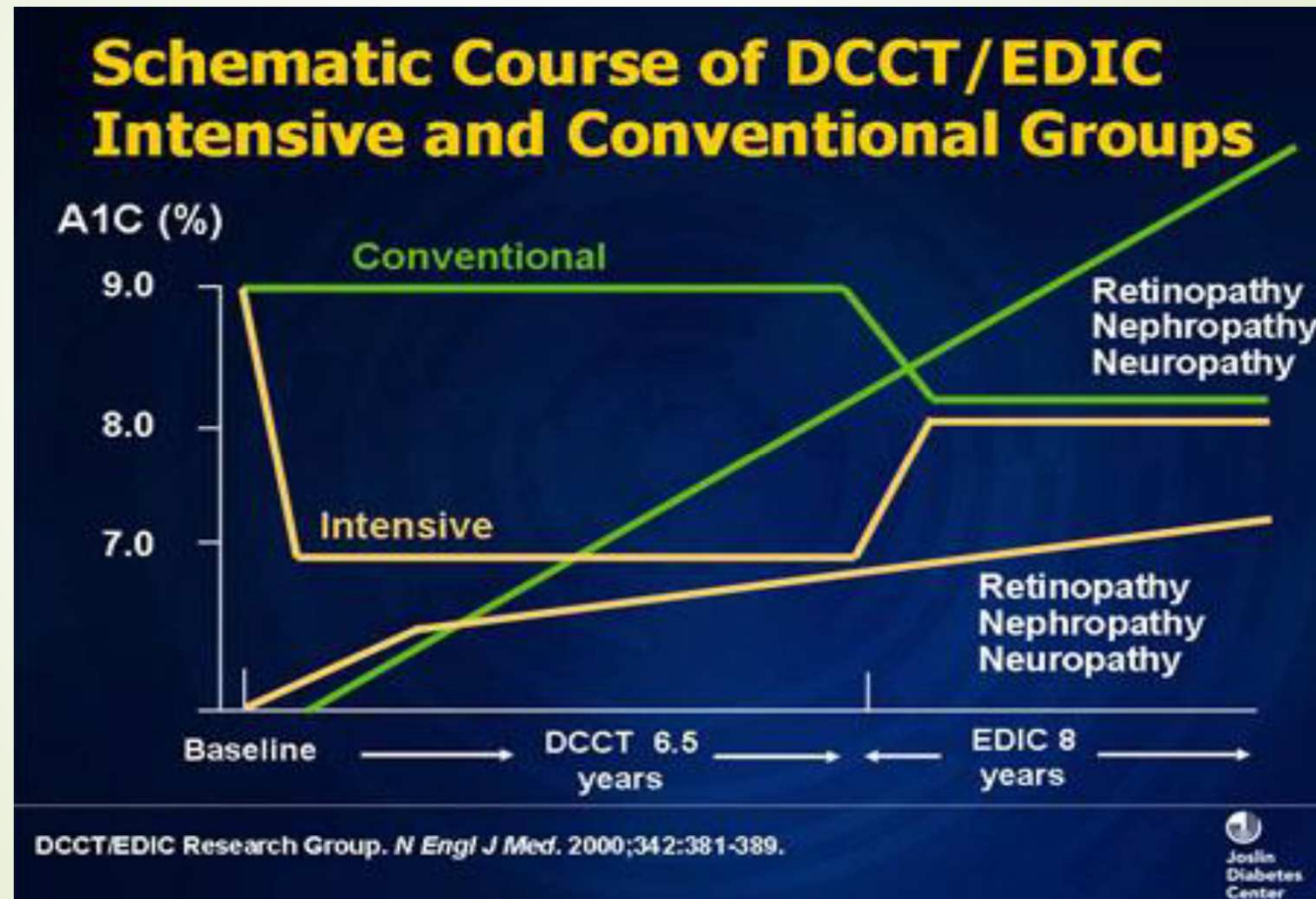


Vinik AI. *Diabetic Microvascular Complications Today*. 2006;3:23-26.

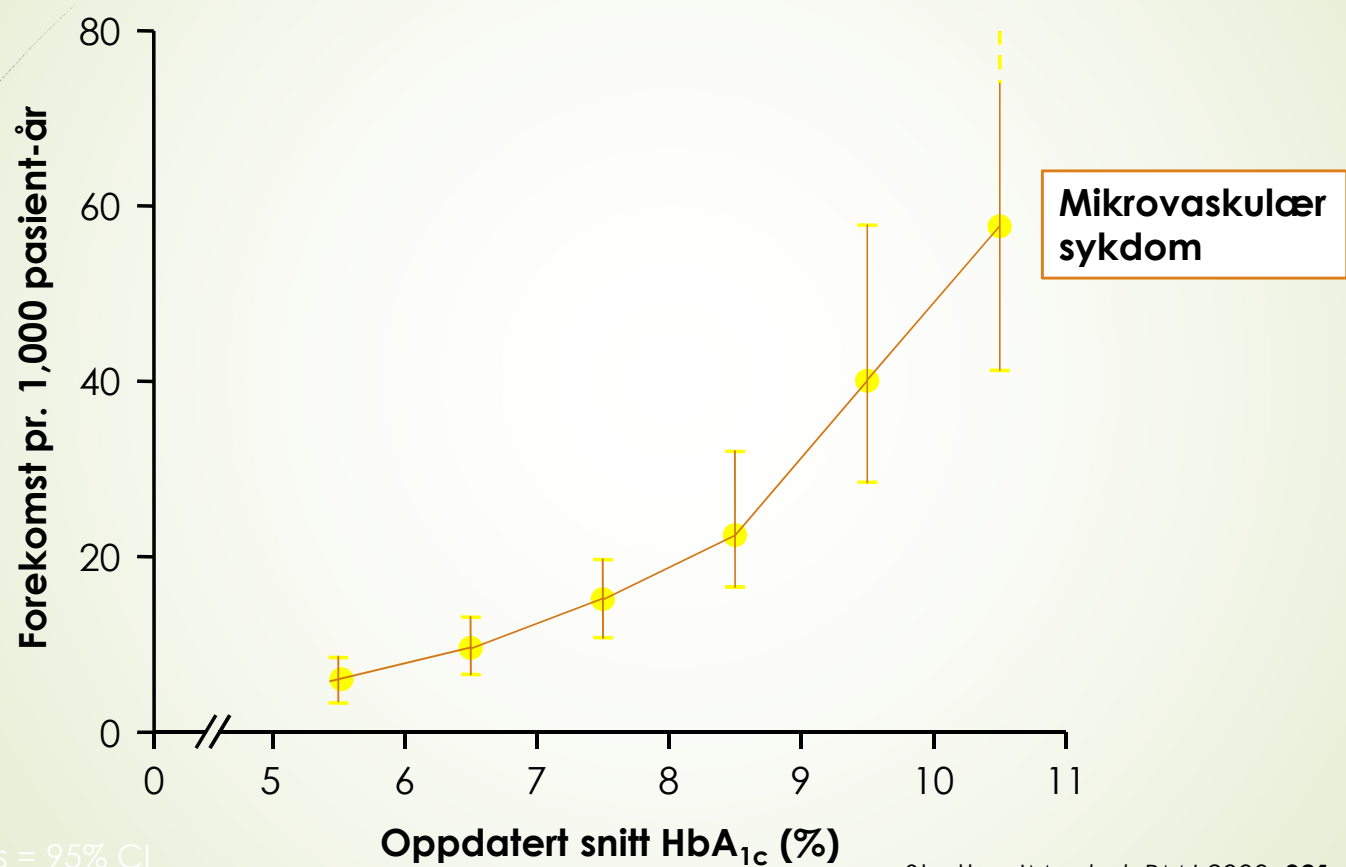
Medscape



# Risikofaktorer – dårlig blodsukkerregulering



Risiko for mikrovaskulære komplikasjoner korrelerer med HbA<sub>1c</sub>

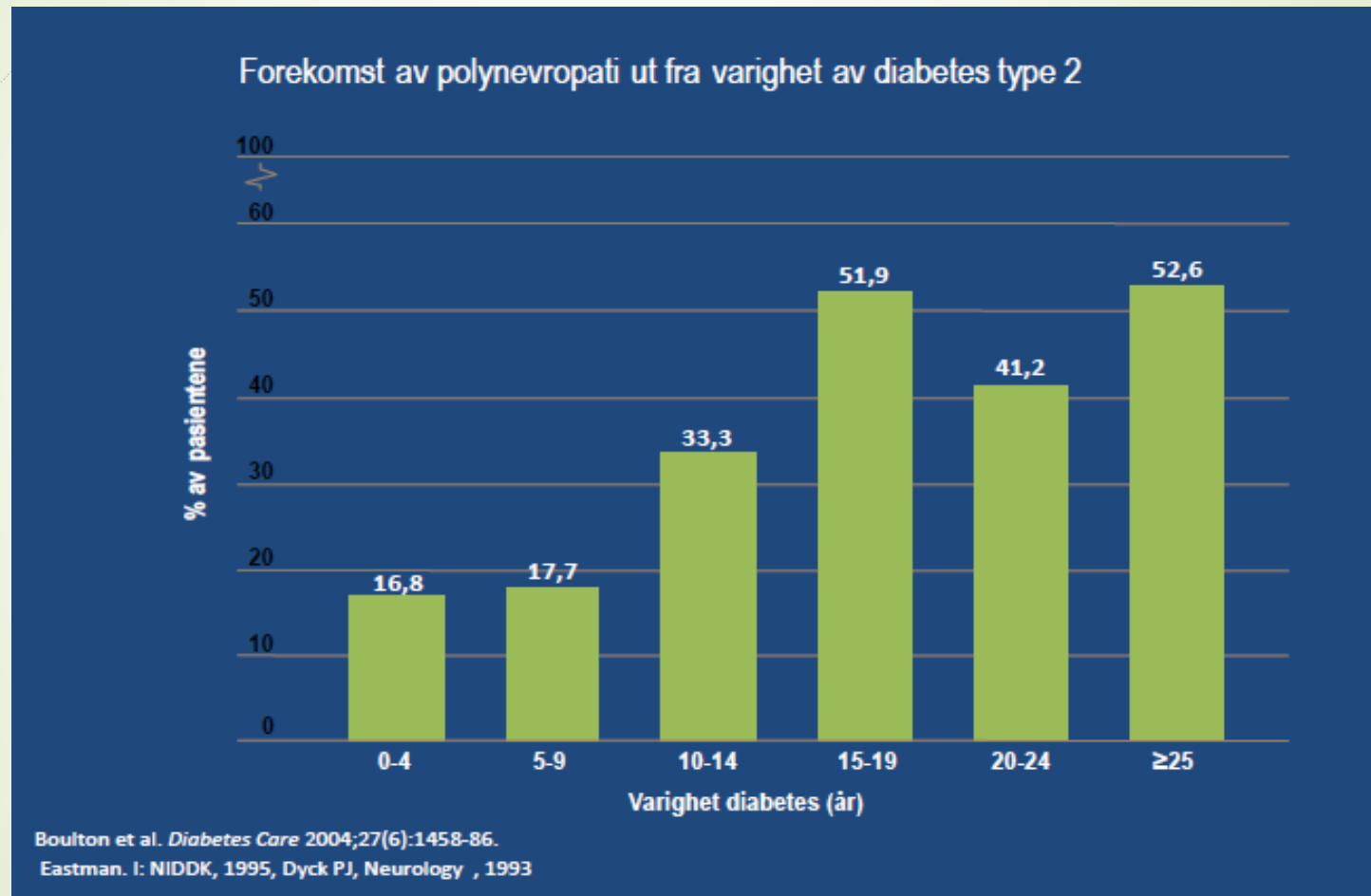


Error bars = 95% CI  
N = 4,585

Stratton IM, et al. *BMJ* 2000; **321**:405–412.



# Risikofaktorer - Varighet av diabetes





# Andre risikofaktorer

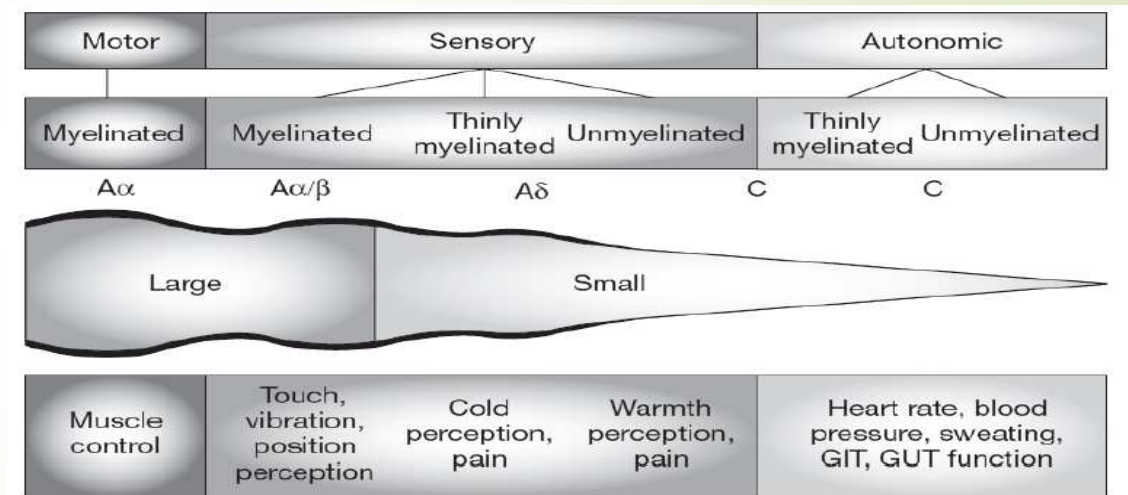
- Triglyserider
- BMI
- BT
- Alkoholforbruk
- Røyking
- Kardiovaskulær sykdom
- Alder
- Økt høyde
- Lav sosioøkonomisk status
- Nyresvikt

# Klassifisering av nevropatier

➤ Sensorisk

➤ Motorisk

➤ Autonom



**Tabell 1** Klassifisering av diabetiske nevropatier (1, 2)

**Progressive nevropatier**

*Distal symmetrisk polyneuropati (vanlig)*

Først og fremst sensorisk, rammer først tærne,  
10–20 % har smerter

Autonom affeksjon er vanlig (vanligvis asymptomatisk)

Klinisk motorisk affeksjon er sjeldent

*Nevropati av de tynne nervefibrene (sjelden)*

Dissosiert sensibilitetstap (utfall av temperatur og smerte, bevart vibrasjon og berøring)

Symptomatisk autonom affeksjon er vanlig

Vanligst hos unge kvinner med type 1-diabetes

Typisk for begge:

Starter gradvis

Ingen bedring

Assosiert med økende varighet av diabetes

Assosiert med andre kroniske komplikasjoner av diabetes

**Reversible nevropatier**

*Mononevropatier (sjelden)*

Smerte og motoriske utfall

Femoral (amyotrofi)

Hjernenerveparese (særlig 3. og 4. hjerne-  
nerve)

Radikulopati på truncus

*Akutt diffus smertefull nevropati (sjelden)*

Sokkeformet mønster

Assosiert med vekttap og med oppstart av insulinbehandling

Kan være ledsaget av akutt reversibel autonom nevropati med f.eks. postural hypotensjon

Typisk for begge:

Plutselig start

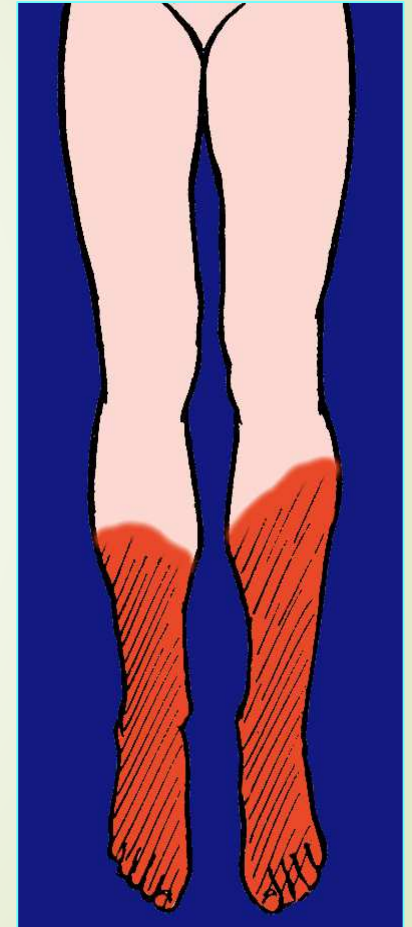
Spontan, som oftest full, bedring

Ingen assosiasjon med varighet av diabetes

Ingen assosiasjon med andre kroniske komplikasjoner av diabetes

# Distal, symmetrisk polyneuropati

- Gradvis, progredierende
- Smertene
  - Brennende, verkende, prikkende, elektriske støt.
  - Allodyni
  - Krampeliknende fenomen
- Sensibiliteten
  - Nummenhet, parestesier, kuldefølelse
- Hendene rammes oftest ved langtkommen tilstand







➤ Identifisering og behandling





# Nasjonale retningslinjer 2016

## Undersøkelse og diagnostikk av nevropati og identifisering av pasienter med risiko for fotsår

Sterk anbefaling

- Alle pasienter med diabetes bør undersøkes årlig med 10-g monofilament for å identifisere diabetisk polyneuropati og for å identifisere personer med moderat eller økt risiko for utvikling av fotsår (se *Praktisk*).
- For å vurdere risiko for utvikling av fotsår anbefales i tillegg
  - palpering av fotpulser
  - vurdering av feilstilling og hard hud
  - å skaffe informasjon om tidligere fotsår eller amputasjon, enten ved å spørre pasienten, eller på annen måte

# Monofilamenttest – norske retningslinjer

## Bakgrunn

**Undersøkelsen påviser** nedsatt følelse for trykk under føttene. En monofilamenttest er et plasthåndtak der det er festet en 4 cm lang monofilamenttråd som ligner på et tykt fiskeesnøre. Tykkelsen angis som 5,07/10 g., og det betyr at den bøyer seg ved et trykk mot huden på mer enn 10 g.

**Det er en sammenheng** mellom nedsatt følsomhet målt med monofilamenttest og nevropati, diabetiske fotsår og risiko for diabetiske fotsår.

## Framgangsmåte

- > **Vis monofilamentet** til pasienten, prøv det ut på hånden og be vedkommende si «ja» når filamentet kjennes på huden
- > **Punkter som skal testes** er 4 steder på undersiden av hver fot; over 1., 3. og 5. metatarsalhode og på stortåballen (se illustrasjon); unngå steder med hard hud (hyperkeratose)
- > **Be pasienten** om å lukke øynene. Sett tuppen av filamentet på huden under foten og press til filamentet bøyer seg lett. Spør om pasienten kjenner noe. Spør også en gang du ikke presser tuppen mot huden som blindtest.
- > **Hvis pasienten** ikke sier «ja» på ett sted, gå videre og kom tilbake til dette stedet senere

Resultatet kan angis som en brøk. 7-8/8: Normal test. 0-6/8: Nedsatt følsomhet.



Resultat	Vurdering av risiko for fotsår
<p><b>Diagnostikk av neuropati</b></p> <p>Pasienten kjenner 0–3 av 8 punkter:  <b>Tyder sterkt på neuropati.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spør om symptomer. Utelukk andre årsaker.</li> </ul>	<p><b>Høy risiko for fotsår</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; ned satt monofilament mindre eller lik 6/8 og manglende puls på en fot, eller:</li> <li>&gt; tidligere sår eller amputasjon, eller:</li> <li>&gt; manglende fotpuls</li> </ul> <p>Det bør være en lav terskel for å konferere med spesialisthelsetjenesten ved fotproblemer hos pasienter med høy risiko for fotsår. De fleste av disse vil ha behov for trykkavlastende fottøy og en tilpasset behandlingsplan.</p> <p>Pasienter med høy risiko for fotsår bør få kontrollert føttene ved hver diabeteskontroll. De bør selv sjekke føttene sine daglig, og anbefales å gå regelmessig til fotterapeut.</p> <p>Pasienten bør få utdelt Helsedirektoratets brosjyre «<i>Høy risiko for diabetisk fotsår</i>».*</p>
<p>Pasienten kjenner 4–6 av 8 punkter:  <b>Mulig neuropati.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasienten bør utredes videre med vibrasjonsfølsomhet og for symptomer.</li> </ul>	<p><b>Moderat risiko for fotsår</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; ned satt monofilament mindre eller lik 6/8, eller:</li> <li>&gt; ikke målbar puls på én fot, eller:</li> <li>&gt; fotdeformitet, eller:</li> <li>&gt; manglende evne til å se eller undersøke egen fot</li> </ul> <p>Pasienter med moderat risiko for fotsår bør få kontrollert føttene minst årlig. Det anbefales at de selv sjekker føttene sine regelmessig og går regelmessig til fotterapeut.</p> <p>Pasienten bør få utdelt Helsedirektoratets brosjyre «<i>Moderat risiko for diabetisk fotsår</i>».*</p>
<p>Pasienten kjenner 7–8 av 8 punkter:  <b>Nevropati usannsynlig.</b></p>	<p><b>Lav risiko for fotsår</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; normal monofilamentundersøkelse, og:</li> <li>&gt; minst én målbar fotpuls, og:</li> <li>&gt; ingen fotdeformitet</li> </ul> <p>Pasienter med lav risiko for fotsår bør få kontrollert føttene årlig og få utdelt Helsedirektoratets brosjyre «<i>Lav risiko for diabetisk fotsår</i>».*</p>
<p>* Alle brosjyrene finnes elektronisk som pdf-filer på Helsedirektoratet.no: <a href="https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjoner-og-rad-om-diabetes-fotpleie-og-sarbehandling">https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjoner-og-rad-om-diabetes-fotpleie-og-sarbehandling</a></p>	



## Andre undersøkelser/hjelpemidler

- Vibrasjonsfølsomhetstest med stemmegaffel
- Egen «Diabetisk polynevropati» algoritme (Tsfaye, S, 2010) – vurderer symptomer og us. (monofilament, vibrasjon og ankelrefleks)
- Nevrografi kun dersom tvil om diagnosen
- Vurder diff.diagnoser/andre årsaker enn diabetes



# Behandling

- God blodsukkerkontroll
- God kontroll på øvrige risikofaktorer
- Fotstell/avlastning
- Symptomatisk behandling

# 2016 Nasjonal retningslinjer

## Legemidler til behandling av smertefull diabetisk nevropati

Svak anbefaling

- Amitriptyline (trisyklisk antidepressivum, TCA) vurderes som førstevalg ved behandling av smertefull diabetisk nevropati.
- Ved kontraindikasjoner eller bivirkninger av amitriptylin kan duloksetin (selektiv noradrenalinreopptakshemmer, SNRI) forsøkes.
- Ved manglende effekt av amitriptylin og/eller duloksetin eller bivirkning av disse, vurderes (tillegg av) gabapentin, eventuelt pregabalin. Gabapentin og pregabalin bør ikke kombineres.
- Ved kombinasjon av legemidler bør det vurderes å redusere dosene på grunn av fare for bivirkninger

Evidensen for å kombinere disse legemidlene er inkonklusiv (Finnerup N, 2015). Dersom smertelindring ikke oppnås ved kombinasjon av to legemidler, bør man vurdere å henvise pasienten til spesialisthelsetjenesten. Helsedirektoratet foreslår å forsøke amitriptylin før duloksetin, så lenge det ikke er noen kontraindikasjoner mot dette legemiddelet. Ved manglende effekt eller uakseptable bivirkninger kan duloksetin monoterapi forsøkes før eventuell kombinasjonsbehandling.

NØKKELINFORMASJON ▾

FORSKNINGSGRUNNLAG ▾

BEGRUNNELSE ▾

PRAKTISK ▲

REFERANSER ▾



## Amitriptylin

- Det anbefales å starte med en lav dose amitriptylin f.eks 10 mg, og deretter øke denne etter behov for eksempel med 10 mg hver 3. dag og til smertelindring eller opp til høyeste tolerable dose oftest rundt 50 mg.
- Kveldsdosering en til to timer før leggetid er mest praktisk, da dette kan gi en gunstig effekt på søvn, og mindre tretthet på formiddag.
- Kontraindikasjoner er: Ortostatisme, hjerte-arytmier, gastroparese og prostatisme. Amitriptylin må brukes med forsiktighet hos eldre (pga kraftig sedativ og anti-kolinerg effekt, med fare for blå kognitiv svikt, delir og fall). Lavere doser og forsiktigere opptrapping anbefales derfor.

## Duloksetin

- Kontraindikasjoner: Ukontrollert glaukom, alvorlig nyre – eller leversvikt, ukontrollert hypertensjon og blødningstendens.
- Hyppigste bivirkningene, ca 15 % opplever bivirkninger: tørr munn, svimmelhet, somnolens, kvalme og forstoppelse.
- Det er anbefalt å starte rett på vedlikeholdsdosen – 60 mg. Hos et fåtall, særlig deprimerede, kan den høyeste dosen (120 mg) forsøkes.

## Gabapentin

Gabapentin titreres gradvis opp til effektiv smertelindring eller til høyeste tolerable dose. Dosen bør deles opp, slik at den gis 2-3 ganger daglig. For detaljert titreringsplan vises til Felleskatalogen.

Pasienten bør følges opp regelmessig under opptitreringen. Ved nyresvikt må maksdosen reduseres. Forsiktighet må utvises i forbindelse med bilkjøring og betjening av maskiner. Bråseponering av gabapentin bør unngås, da dette kan utløse epileptisk anfall. Ved tidlige tegn til overfølsomhet, slik som feber, utslett og hovne lymfeknuter bør medikamentet seponeres, da utvikling av Stevens-Johnson og DRESS syndrom er beskrevet.

## Pregabalin

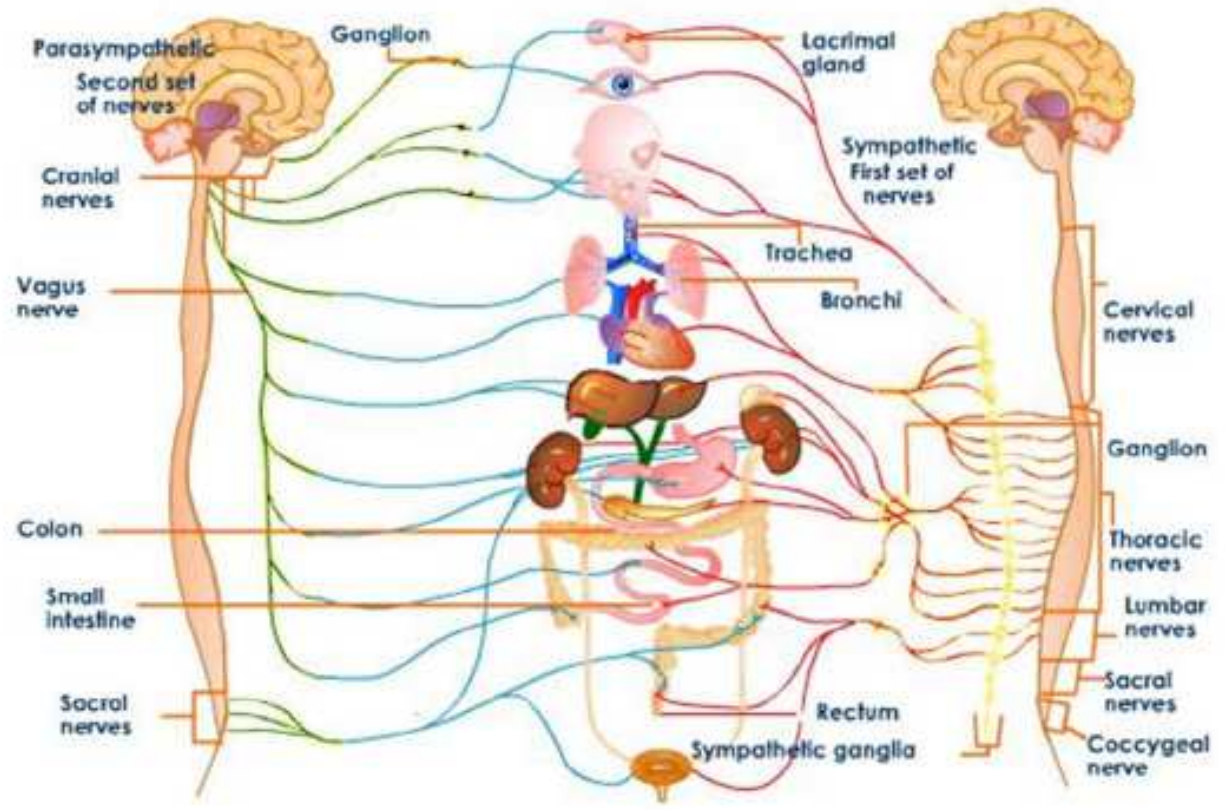
Pregabalin (N03AX16) titreres gradvis opp til effektiv smertelindring eller til høyeste tolerable dose. Dosen bør deles opp, slik at den gis 2 (eventuelt 3) ganger daglig. For detaljert titreringsplan vises til Felleskatalogen. Ved nyresvikt må maksdosen reduseres. Forsiktighet må utvises i forbindelse med bilkjøring og betjening av maskiner. Bråseponering av pregabalin bør unngås, da det er beskrevet hjerneødem og encefalopati (Javed S et al). Hypersensitivitetsreaksjoner er beskrevet, inkludert angioødem. Kongestiv hjertesvikt er observert hos eldre pasienter med smertefull nevropati som har fått pregabalin, og medikamentet bør derfor brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen. Langtidsbruk er også assosiert med vektøkning hos enkelte pasienter. Justering av blodsukkersenkende behandling kan bli nødvendig. God informasjon i forkant, og kost- og livsstilstiltak kan muligens redusere risiko for slik vektøkning. Pregabalin bør gis med forsiktighet i kombinasjon med opiater, da det er en additiv øket risiko for forstoppelse og ileus.



# Varighet behandlingsforsøk

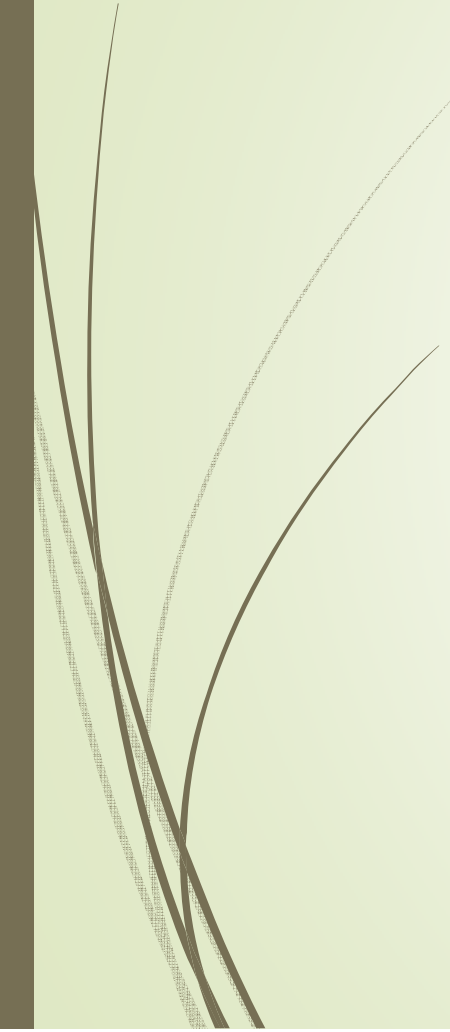
- Sarotex: 6 – 8 uker, minst 2 uker på maks dose
- De øvrige: 4 uker på maksdose

# Autonome nervesystem





# Autonom nevropati

- Diabetes gastroparese
  - «Diabetes diare»
  - Kardial autonom nevropati
  - Ortostatisme
  - Urinblærekomplikasjoner
  - Erektile dysfunksjon
  - Økt svettetendens
- 





# Diabetes gastroparese

- Def.: Forsinket tømning av føde fra magen, uten påvist mekanisk obstruksjon
- Symptomer: Tidlig metthet, kvalme, oppkast, oppblåsthet, smerter
- OBS: Dårligere bs kontroll kan være eneste symptom (måltidsinsulin)
- Tester: Gastroskopi, magetømmingstester, autonome tester
- Behandling:
  - 1) Glykemisk kontroll, diett, hyppige små måltider
  - 2) Medikamentell behandling: Erytromycin, øker tarmmotilitet
  - 3) Gastrisk nevrostimulator (pacemaker)
  - 4) Kirurgi





## «Diabetisk diare»

- ▶ Diabetikere har oftere og flere GI-plager enn ikke-diabetikere
- ▶ Kronisk, intermitterende, veksler med obstipasjon
- ▶ Behandling: Kur med doksisyklin, ev loperamid eller kodein



# Kardial autonom nevropati - CAN

- Denervasjon av hjertet
- Tidlig tegn: Redusert hjertefrekvensvariabilitet
- Test: RR-intervall
- Mulig prevalens for type 1 diabetes på 25% - type 2 diabetes på 34 %...
- Assosiert med varighet, samtidig retinopati og nevropati
- Symptomer: - hjertebank (takykardi)
  - Redusert fysisk utholdenhet
  - ortostatisme
  - ustabilitet ved kirurgi (anestesi)
- Høyere prevalens av stum iskemi – 5 x høyere 5-års mortalitet enn dem uten....



# Ortostatisme

- ▶ Nedsatt sympatisk innervasjon til blodkar
- ▶ Kan være intermitterende
- ▶ OBS Øvrige antihypertensiva



# Annet

- ▶ Urinblæredysfunksjon – hypoton blære
  - skade på afferente nerver til urinblære
  - sjeldnere vannlating, resturin, økt tendens til UVI
- ▶ Erektile dysfunksjon
  - nedsatt innervasjon, ofte i kombinasjon med vaskulære og psykiske årsaker
  - behandling: Viagra, Cialis ol., sprøyte i svampegeme, protese(?)
- ▶ Økt svettetendens



➤ Hvem bør henvises fra førstelinjetjenesten ?



## Til nevrolog...

- Akutt debut eller rask sykdomsprogresjon
  - Affeksjon av hjernenerver
  - Asymmetrisk utfall
  - Proksimal muskelsvakhet
  - Hender verre enn føttene
  - Systemsymptomer
- 
- Vanlig perifer nevropati kan diagnostiseres (symptom + funn) og behandles av allmennlege





## Til endokrinolog...

- Ved mistanke om autonom nevrologi
- Må gjerne konfereres/henvises ut fra samme kriterier som til nevrolog
- Ikke glem diabetes fotteam: Lav terskel dersom høy risiko for fotsår.



## Til karkirurg...

- Dersom nyoppstått ikke palpabel puls



## Oppsummering – diabetes polyneuropati

- Hos 20-30 % av diabetespasientene
- Relatert til hovedsakelig glukosekontroll og sykdomsvarighet
- Vanligste form: Distal, symmetrisk polyneuropati
- Øvrige former: Vurder henvisning til nevrolog/endokrinolog
- Gjennomfør årlig screening av beina etter retningslinjer
- Sarotex er førstevalg ved nevropatisk smerte
- Tenk på muligheten for autonom nevropati