

Diabetisk nevropati – en klinisk oversikt

Sammendrag

Bakgrunn. Diabetiske nevropatier er en hyppig forekommende komplikasjon av diabetes som ofte blir oversett.

Metode. Oversikten er basert på egen klinisk erfaring og gjennomlesing av artikler funnet ved søk i Medline. Det ble søkt etter originalartikler og oversiktsartikler med søkeordene «diab*», «neuropath*» og «polyneuropath*».

Resultater og fortolkning. Diabetiske nevropatier kan deles i kroniske og reversible former. Den vanligste typen er den kroniske, progredierende distale polyneuropatien, der sensoriske symptomer i føttene dominerer. Pasientene mister ofte sin beskyttende følsomhet og er utsatt for fotsår og amputasjoner. Smerte er et annet plagsomt symptom. Autonom nevropati ledsager ofte den progredierende, men den er sjelden symptomatisk. Mononevropatier er uvanlige og reversible, og de kan ramme hjernenerver eller nerver i lår eller på truncus.

Samlet prevalens av polynevropati blant diabetespasienter er 20–30 %. Prevalensen øker med økt sykdomsvarighet, dårlig blodsukkerkontroll, økt høyde og alder. Patogenesen er uklar, men innbefatter trolig flere metabolske faktorer som sammen gir iskemi i nerven.

Vi anbefaler årlig screening for nevropati for de fleste diabetespasienter, med et enkelt screeningverktøy med fire spørsmål og fire enkle tester. Det er vist at god blodsukkerkontroll forhindrer eller forsinker utviklingen av diabetisk nevropati. Trisykliske antidepressiver er fortsatt førstevalget ved smertefull diabetisk nevropati, men gabapentin og tramadol er nye alternativer.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kjersti Nøkleby

Geriatrisk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Tore Julsrud Berg

t.j.berg@medisin.uio.no
Aker universitetssykehus
0541 Oslo
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Diabetisk nevropati er for mange diabetespasienter den mest plagsomme senkomplikasjonen. Nevropati er den viktigste risikofaktoren for fotsår og amputasjoner hos pasienter med diabetes mellitus, andre følger kan være smerter i føttene eller erektil dysfunksjon.

Basert på litteratursøk i Medline og egen klinisk erfaring gir vi en oversikt over tilstanden, med vekt på praktiske forhold ved diagnostikk og behandling.

Nevropatiene som er assosiert med diabetes, har et mangfold av kliniske manifestasjoner, og kan inndeles i de progredierende og de reversible (1). Disse to undergruppene har forskjellig klinisk forløp (tab 1) (1, 2) og skyldes trolig også forskjellige patogenetiske mekanismer.

Epidemiologi

Blant 6 487 pasienter ved britiske diabetespoliklinikker ble det funnet en samlet prevalens av klinisk polynevropati på 28,8 % (3). Prevalensen økte med alderen, fra 5 % i aldersgruppen 20–29 år til 44 % i alderen 70–79 år. Kontrollert for alder og sykdomsvarighet var prevalensen omtrent lik blant pasienter med type 1- og type 2-diabetes. Det finnes ingen norske prevalensstudier.

I allmennpraksis regnes prevalensen å være ca. 20 %. Ved type 2-diabetes ses ikke sjelden polynevropati ved diagnosetidspunktet.

Risikofaktorer som er funnet i mange studier er sykdomsvarighet, dårlig blodsukkerkontroll og høyde. Andre, mer usikre risikofaktorer er høy alder, hypertensjon, hypoin-sulinemi og dyslipidemi.

Patogenese

Det er usikkert hvordan og hvorfor nevropati oppstår ved diabetes, men det er bred enighet om at en kombinasjon av forskjellige metabolske og mikrovaskulære mekanismer spiller inn. Økt omdanning av glukose til po-

lyoler, økt oksidativt stress og økt ikke-enzymatisk glykering er trolig viktige metabolske forandringer som alle fører til hypoksiske nerveskade. Nervestudier ved human diabetisk nevropati har vist både aksontap og fokal demyelinisering, samt av og til tegn til regenerering og remyelinisering (4). Av vaskulære forandringer er det vist basal-membranfortykkelse, endonevral hypoksi og nedsatt blodgjennomstrømning i n. suralis. Det er ikke funnet strukturelle forskjeller mellom smertefull og ikke-smertefull nevropati.

Den klassiske diabetesnevropatien

Distal symmetrisk polynevropati er den klart vanligste formen for diabetisk nevropati. Denne nevropatien er overveiende sensorisk, og rammer i første omgang tærne, med en videre progrediering oppover foten og beinet. Det er en klassisk senkomplikasjon av diabetes, som progredierer sakte og ikke går tilbake. Man tror tynne nervefibrer, C-fibrer og A-delta-fibrer, med kulde-, varme- og smertefølelse rammes først (5).

Det er to hovedtyper av manifestasjoner: sensibilitetstap og smerter. Sensibilitetstap er det vanligste, med nummenhet og/eller parestesier, av og til kuldefølelse. De fleste med sensibilitetstap har ingen smerter, og mange med kroniske smerter har ikke sensibilitetstap. Blandingstilstander er likevel vanlig.

Vanlige kjennetegn på smerten er at den føles brennende, verkende, prikkende eller som elektriske støt. Smerter utløst ved normalt smerteløse stimuli (allodyn) er vanlig, likeledes kramper i føttene. Muskelatrofi og muskelsvakhet er sjeldent. Hendene rammes som regel bare ved alvorlig og langtkommet sykdom. En sjeldnere form for diabetisk nevropati rammer selektivt de tynne fibrene (tab 1).

Hovedbudskap

- Diabetesnevropati rammer 20–30 % av diabetespasienter og gir gjerne sensibilitetstap eller smerter
- Smertebehandling hjelper de fleste. Amitriptylin er førstevalg
- Diabetisk nevropati er underdiagnostisert. Vi foreslår et enkelt screeningverktøy som bør brukes årlig hos de fleste diabetespasienter

Autonom nevropati

Subklinisk autonom affeksjon er vanlig hos diabetespasienter med polyneuropati. Plag-somme symptomer er derimot uvanlig. Svetteforstyrrelser, ortostatisk hypotensjon og diaré ses oftest (2). Erektildysfunksjon forekommer ofte hos menn med diabetisk nevropati, men dette oppstår i et samspill med vaskulære og psykiske faktorer. Gastroparese (patologisk forsinket ventrikkeltømming) og hypoton blære er sjeldent, likeså Charcot-artropati (2).

Diabetespasienter med denervasjon av hjertet har en fem ganger høyere femårsmortalitet enn diabetikere uten denervasjon, og også høyere prevalens av stum iskemi. Relativ risiko for asymptomatisk iskemisk hjertesykdom er 1,96 hos diabetespasienter med kardial autonom nevropati sammenliknet med dem uten slik nevropati (6).

Hvis blodårene mister sympatisk innervasjon, kan ortostatisk hypotensjon oppstå. Symptomene kan være intermitterende, og medikamenter, hyppigst antihypertensiver, kan forverre tilstanden.

Tidligere trodde man at den progredierende autonome nevropatien forårsaker at noen diabetespasienter ikke kjenner varselstegnene på hypoglykemi (hjertebank, svetting osv.). I stedet kan det være at en reversibel autonom dysfunksjon forårsaket av hypoglykemi er vanligste årsak (7).

Diabetespasienter har oftere og flere gastrointestinale plager enn ikke-diabetikere. Hyperglykemi og variasjoner i blodsukker-nivået bidrar trolig mer til dette enn autonom nevropati. Blant de autonome forstyrrelsene kan gastroparese gi hyppige hypoglykemiske episoder. Når ventrikkelen tømmes sent, kan man også få tidlig metthet, kvalme og oppkast. Diabetisk diaré er kronisk, gjerne intermitterende, og veksler med obstipasjon.

Skade av de afferente fibrene fra urinblæren kan føre til sjeldnere vannlating eller resturin, noe som igjen kan forårsake urinveisinfeksjoner. På føttene kan nedsatt svetting føre til tørr, sprø hud som sprekker lett og disponerer for sår.

Den nevropatiske fot

En nevropatisk fot er typisk varm, tørr, nummen, følelsesløs og/eller smertefull og med kallus. Skade av de forskjellige typer nervefibrer bidrar på hver sin måte. Motorisk denervasjon kan gi endret trykkdistribusjon i foten, med nedpresset fothvelving og stressår. Affeksjon av sensoriske nerver øker risikoen for sår på grunn av nedsatt smerte- og temperaturfølsomhet. Skade av autonome fibre kan gi vevshypoksi og ødemer grunnet arteriovenøs shunting. Charcot-artropati med patologiske brudd i fotrotsknokler og metatarsar kan skyldes økt blodstrøm inn i beinsubstansen. Videre vil sympatikudenervasjon kunne svekke perspirasjonen, noe som fører til tørr hud med sprekkdannning. Dersom sår oppstår, vil nev-

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

ropatiske fotsår uten arteriell insuffisiens tilheles i 90 % av tilfellene med trykkavlastning og infeksjonssanering.

Reversible nevropatier

Felles for de reversible formene for diabetisk nevropati er at de ikke har noen sammenheng med varigheten av sykdommen eller med andre senkomplikasjoner. De fleste har gått tilbake etter ett år, men de kan vare lenger.

De diabetiske mononevropatiene er sjeldne og reversible (tab 1). Av disse er det de

okulære hjernenervene (3., 4. og 6. nerve) som hyppigst rammes, med ptose og/eller dobbeltsyn som symptomer.

En smertefull, akutt nevropati kan enten komme uten tidligere plager eller komme på bakgrunn av progredierende sensibilitetsutfall og dermed gi en tilsynelatende paradoksal situasjon med en følelsesløs, men smertefull fot. Smerten kan være kraftig og har som regel sokkeformet utbredelse. Allodyni er også her karakteristisk (1). Denne akutte nevropatien har ofte sammenheng med vekttap eller oppstart av insulinbehandling.

Ramme 1

Screening for diabetisk polyneuropati (9, 10)

Annethvert år for type1-diabetikere uten risikofaktorer (kort varighet, lav Hb A_{1c}, ingen andre komplikasjoner), alle andre bør screenes årlig

Anamnese

- Er du ustø ved gange? *Forverres i mørke eller uten synets hjelp. Går som en full mann. Dårlig følelse med underlaget*
- Har du brennende, verkende smerte eller ømhet på leggene eller føttene? *Verst i hvile eller om natten, ikke relatert til anstrengelser. Claudicatio intermittens er en differensialdiagnose*
- Har du en følelse av prikking eller stikking i føttene? *Verst i hvile eller om natten. Verre distalt enn proksimalt. Sokkeformet utbredelse*
- Har du områder med nummenhet på leggene eller føttene? *Mer uttalt distalt enn proksimalt. Sokkeformet utbredelse*
- Hos menn: Har du problemer med ereksjonen? *Gradvis innsettende ereksjonssvikt, normal libido, manglende morgenereksjon*

Undersøkelse

- Monofilamenttest på stortåballen og plantart på 1., 2. og 3. metatarsalhode på begge føtter. Nedsatt hvis pasienten ikke merker berøringen på ett eller flere av de åtte punktene.
- Vibrasjonssans dorsalt på stortåen, rett proksimalt for neglesengen. Bruk 128 Hz eller gradert stemmegaffel. Nedsatt hvis pasienten ikke merker vibrasjonen.
- Smertesans med sikkerhetsnål, også på stortåen proksimalt for neglesengen (ev. sammenlikne med smertesansen lenger proksimalt). Spør om det gjør vondt, ikke om pasienten kjenner det.
- Achillesrefleks (kan være naturlig svekket hos eldre)

Ramme 2

En åttepunkts undersøkelse for diabetisk nevropati

- Muskelstyrke: Kneekstensjon
- Muskelstyrke: Dorsalfleksjon av foten
- Reflekser: Akilles
- Smertesans på pekefinger
- Smertesans på stortå
- Vibrasjonssans
- Leddsans
- Sensibilitet for lett berøring

Bare resultatene på høyre side teller, siden det er en symmetrisk tilstand. Hvert av punktene skåres med 0–2, tilsvarende normal, svekket eller svært svekket/fraværende. Maksimal skåre er 16, ved skåre over 3 blir resultatet vurdert som unormalt (12)

Diagnostikk og screening

Det er mulig å bruke enkle virkemidler til rask og effektiv screening av den kroniske distale diabetiske nevropati. Vi foreslår i ramme 1 en enkel åttepunkts screening. Generelt bør forskjellige nervefibertyper testes siden selektive utfall ikke er uvanlig.

Et enkelt hjelpemiddel er Semmes-Weinsteins monofilament. Det er en tynn nylontråd som trykkes mot huden for å gi et mål på pasientens følsomhet. Denne raske testen er vist å predikere nevropatiske komplikasjoner som fotsår og amputasjoner (8). Bruks-

anvisningen står i NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis (9).

Ved tvil om diagnosen kan måling av nerveledningshastighet utføres. Dette blir sett på som gullstandarden i diagnostikken av nevropati, selv om tynne fibrer ikke blir testet. Nevrografi er et pålitelig surrogatmål for strukturelle abnormaliteter.

Autonom nervefunksjon kan blant annet måles som variasjon i hjertefrekvensen (RR-intervallvariasjon) ved dyp, sakte pusting. Testen måler vagusrefleksfunksjon, som blir tidlig nedsatt ved autonom nevropati (2). Ortostatisk hypotensjon påvises enkelt som et fall i systolisk blodtrykk på mer enn 20 mm Hg fra liggende til stående stilling, målt ett eller to minutter etter at pasienten reiste seg.

Et enkelt instrument til screening

En screening for nevropati gir legen en mulighet til samtidig å undersøke pasientens føtter for å se etter sår, kallus og feilstillinger og kjenne etter puls samt snakke med pasienten om fotstell.

Vi anbefaler å undersøke for nevropati én gang årlig hos type 2-diabetikere samt hos type 1-diabetikere med høy Hb A_{1c}, langvarig diabetes eller andre senkomplikasjoner. Type 1-diabetikere kan ellers screenes hvert annet år.

I anamnesen bør det inngå fire validerte spørsmål om symptomer (ramme 1) (10). Dersom ett eller flere av symptomene har vært til stede flere ganger de siste ukene, taler det for en diabetisk polynevropati. Menn bør i tillegg spørres om ereksjonssvikt. En

enkel undersøkelse med fire punkter bør også gjøres (9).

Det finnes ikke noen standard for klinisk diagnostikk av diabetisk polynevropati. To bilaterale unormale funn, eller ett symptom og ett bilateralt funn, er beskrevet som tilstrekkelig for å sette diagnosen nevropati dersom andre årsaker kan utelukkes (11).

Hvis man etter screening er i tvil, kan man gjøre en validert, noe mer omfattende klinisk undersøkelse (ramme 2) (12).

Differensialdiagnoser og henvisning

Viktige differensialdiagnoser er alkoholisk nevropati, vaskulær insuffisiens, arvelige nevropatier, amyloidose, vitamin B₁₂-mangel, malignitet, ryggmargssykdom/skade, vaskulitt, HIV og medikamentutløst nevropati (amiodaron, metronidazol, cellegift). Slike muligheter bør særlig vurderes dersom sykehistorien er utypisk.

Statinbehandling øker den relative risikoen for idiopatisk polynevropati med en oddsratio på hele 16. De kliniske funnene er de samme som ved diabetisk polynevropati (13).

Diabetes gir også økt risiko for å utvikle kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati. Ved denne tilstanden ses typisk en dominerende motorisk affeksjon, men ofte med sensoriske utfall, parestesier og dysestesi distalt på ekstremitetene i tillegg.

Ved usikkerhet om diagnosen, for eksempel der sykdomsbildet er uten sammenheng med varighet og kontroll av sykdommen, og ved de sjeldnere kliniske formene, som mononevropatier, bør pasienten henvises til nevrolog, som eventuelt kan henvide videre til måling av nerveledningshastighet. Ved mistanke om autonom nevropati henvises til organspesifikk utredning eller måling av RR-intervallvariasjon, som bl.a. gjøres ved klinisk nevrofysiologisk laboratorium, Ullevål universitetssykehus.

Behandling

Hovedelementene i behandlingen er god blodsukkerkontroll, forebygging av fotsår samt adekvat smertebehandling. Psykologisk støtte er viktig. Noen pasienter kan føle skam fordi de antar (eller legen forteller) at dårlig blodsukkerkontroll har bidratt til plagene de har. Depresjon og søvnforstyrrelse på grunn av smerter er vanlig. Muligens kan smertene forverres ved store svingninger i blodsukker-nivået. Det er viktig å anerkjenne smerte selv om det er sparsomme funn – mange pasienter opplever at familie og venner ikke gjør det.

Intensiv blodsukkerkontroll

Gode studier viser at man kan forhindre eller stoppe progredieringen av den kroniske diabetiske nevropatien ved langvarig god kontroll av type 1-diabetes. I Diabetes Control and Complications Trial, der det var en oppfølgingstid på 6,5 år, ble det vist en relativ risikoreduksjon for nevropati på 71% ved intensivt blodsukkerbehandling (14). Nye

Ramme 3

Råd om pleie og overvåking av en nevropatisk fot (22)

Pasienten

- Sjekk føttene hver kveld. Se etter sår, røde punkter og sprekker i huden
- Bruk trykkavlastende fottøy, eventuelt spesialtilpassede ortopediske sko
- Gå inn nye sko gradvis, kun få timer de første dagene (og se etterpå etter røde områder som har vært utsatt for trykk)
- Bruk tykke strømper uten sømmer. Skiftes daglig
- Klipp og fil tånegler med forsiktighet
- Ikke gå barbeint. Se oppi skoene før de tas på
- Kontakt lege snarest ved sår

Legen

- Sikre at pasienten forstår følgene av å ha mistet beskyttende følesans og viktigheten av å kontrollere føttene daglig
- Undersøk føttene ved hvert besøk. Er huden hel? Se etter deformiteter, callus, erytem
- Behandling av tørr hud og fotsopp (for å forhindre mer alvorlige komplikasjoner)
- Ved sår, blødende kallus eller blemmer: Henvis øyeblikkelig til diabetespoliklinikk. Start opp med et penicillinastabilt penicillin ved forsinkelser (for eksempel helligdag). Pasienten må ikke belaste en fot med sår, det innebærer fare for spredning av infeksjon
- En pasient med kallus, fotdeformiteter eller som ikke kan nå (eller se) føttene sine, bør henvises til en fotpleier med erfaring med diabetes

resultater fra Oslo-undersøkelsen etter 18 års oppfølging forsterker disse funnene: Gjennomsnittlig Hb A_{1c}-nivå på under 8,4% gjennom 18 år bevarer både den somatiske og den autonome perifere nervefunksjonen (15, 16).

Funnene ved type 2-diabetes er mer usikre. I UK Prospective Diabetes Study ble 3 867 pasienter med nydiagnostisert type 2-diabetes randomisert til intensiv blodsukkerbehandling eller konvensjonell behandling med diett i ti år. Det ble funnet en relativ risikoreduksjon for å utvikle nedsatt vibrasjonssans etter 15 år på 40% i gruppen som fikk intensiv blodsukkerbehandling. Derimot var det ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt svekkede ankelreflekser, selvrapportert impotens eller RR-intervallvariasjon (17). Ikke i noen studier er det vist at en manifest kronisk nevropati kan reverseres ved antihyperglykemisk behandling.

Eksperimentelle preventive legemidler

Potensielle midler er blant annet antioksidanter som α -linolsyre og γ -linolensyre. Intravenøs α -linolsyre har vist effekt på symptomer i en studie som varte i bare tre uker (18). Nevral vekstfaktor hadde ingen effekt i fase 3-utprøvingen. Aldosereduktasehemmere har også gitt skuffende resultater. En studie med 480 normotensive pasienter med type 2-diabetes viste ingen effekt av ACE-hemmer på utvikling av nevropati i løpet av fem år (19).

Fotstell

Risikoen for fotsår og amputasjoner kan reduseres ved effektiv nevropatiscreeening og forebyggende tiltak (20, 21). Pasienten merker ofte ikke sensibilitetstapet, og må få klar beskjed om at de har tapt følesans og dermed økt risiko for å skade føttene. De må også læres opp i å stille og overvåke føttene sine (ramme 3) (22).

Smertebehandling

De aller fleste med nevropatiske smerter vil ha nytte av medikamentell behandling (ramme 4). I praksis er ofte pasientens toleranse avgjørende for medikamentvalget. Klinisk erfaring tilsier at bedret blodsukkerkontroll også gir bedring av smertesymptomer. Det finnes bare én studie som viser dette, og den er forståelig nok ikke blindet (23).

Det går an å prøve med tradisjonelle analgetika som paracetamol og ikke-steroid antiinflammatoriske midler i vanlige smertestillende doser. Effekten er imidlertid ikke studert.

I en oversiktsartikkel (24) blir det konkludert at det kun er effekten av trisykliske antidepressiver som er godt nok vist. Gabapentin og tramadol bør prøves hvis trisykliske antidepressiver ikke hjelper eller tolereres. Antall som må behandles (NNT) for at en pasient skal få minst 50% mindre smerte, er beregnet til 2,0 for de trisykliske antidepressivene amitriptylin, imipramin og klor-

Ramme 4

Forslag til behandling av smertefull diabetisk nevropati

- Amitriptylin 10 mg to timer før sengetid. Økes ved behov hver 3. dag opp mot 100 mg
- Gabapentin trappes opp til 300–1 200 mg \times 3. Ved akutt sterk smerte kan det trappes opp raskere
- Tramadol trappes opp til 50–100 mg \times 3
- Karbamazepin ved kramper i føttene, trappes opp til 200–400 mg \times 2

mipramin og til 3,7 for gabapentin, 3,1 for tramadol og 3,3 for karbamazepin (24).

Studier av selektive serotoninreopptakshemmere, NMDA-reseptorblokkere, mexiliten og capsaicinkrem har foreløpig gitt usikre resultater.

Symptomatisk behandling av autonom nevropati

Gastroparese kan avhjelpes ved hyppige, små måltider, eventuelt med most mat og lite fett. Erytromycin er en motilinagonist som øker tømningen av magesekken, og blir ofte brukt forsøksvis i dosering 200 mg \times 4. Når ventrikkeltømmingen er forsinket, kan man kompensere for dette ved å ta hurtigvirkende insulinanalog etter måltidet.

Ved diabetisk diaré kan man prøve doksyklin 250 mg \times 4 i en uke. Dette vil virke mot en eventuell bakteriell overvekst i tynntarmen, men av og til ser man effekt selv uten tegn til bakteriell overvekst. Noen kan få permanent bedring av en slik kur (25). Loperamid (2 mg \times 3–4) og kodein (25 mg \times 4 forsøksvis i en uke) kan redusere antallet toalettbesøk (25).

Forbedringspotensial

Diabetisk nevropati er en vanlig tilstand som bør oppdages så tidlig som mulig for å forebygge komplikasjoner som sår og amputasjoner. Hovedproblemet i dag er at majoriteten av norske diabetikere ikke får undersøkt føttene sine hos legen og derfor ikke får diagnostisert nevropati (26). Som et minimum bør det hos alle diabetespasienter journalføres om pasienten har nevropati eller ikke.

Litteratur

1. Watkins P. Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1992; 35: 2–11.
2. Watkins P, Edmonds M. Clinical features of diabetic neuropathy. I: Williams G, red. *Textbook of diabetes*. London: Blackwell, 1997: 501–20.
3. Young M, Boulton A, Williams D et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic neuropathy in patients attending UK diabetic clinics. *Diabetologia* 1993; 36: 150–4.
4. Ward J, Tesfaye S. Pathogenesis of diabetic neuropathy. I: Williams G, red. *Textbook of diabetes*. London: Blackwell, 1997: 49: 1–19.
5. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 1181–93.
6. Vinik A, Maser R, Mitchell B et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–79.
7. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism* 2001; 281: 1115–21.

8. Litzelman D, Marriott D, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1273–8.
9. Claudi T, Cooper J, Midthjell K et al. NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis. 3. utg. Oslo: Norsk selskap for allmennmedisin, 2000.
10. Meijer J, Smit A, van Sonderen E et al. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the diabetic neuropathy symptom score. *Diabet Med* 2002; 19: 962–5.
11. Boulton A, Gries F, Jervell J. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15: 508–14.
12. Meijer J, van Sonderen E, Blaauwwekel E et al. Diabetic neuropathy examination: a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 750–3.
13. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58: 1321–2.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 562–8.
15. Larsen J, Sjøholm H, Hanssen K et al. Optimal blood glucose control during 18 years preserves peripheral nerve function in patients with 30 years' duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2400–4.
16. Larsen J, Sjøholm H, Berg T et al. Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 963–6.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
18. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
19. Schrier R, Estacio R, Esler A et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086–97.
20. Litzelman D, Slemenda C, Langefeld C et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 36–41.
21. Malone J, Snyder M, Anderson G et al. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989; 158: 520–4.
22. American Diabetes Association. Preventive foot care in people with diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 1): 55–6.
23. Boulton A, Drury J, Clarke B et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982; 5: 386–90.
24. Sindrup S, Jensen T. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
25. Ogbonnaya K, Arem R. Diabetic diarrhoea. Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Intern Med* 1990; 150: 262–7.
26. Claudi T, Cooper J, Skogøy K et al. Diabetesomsorg i norsk allmennpraksis. En tilstandsrapport fra Salten og deler av Rogaland. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3661–4.