



Autonom neuropati vid diabetes
- med fokus på små nervfibrer

Katarina Fagher
Överläkare
Endokrinologen Skånes Universitetssjukhus



1



Rodan år 1864 beskrev den franske forskaren Marchal de Galvi för första gången sambandet mellan diabetes och förlust av perifer nervfunktion.

Begreppet "perifer diabetes neuropati" definierades sedermera år 1888 av Frederick William Pavy som ett tillstånd med känsloplyvningar (anestesi, hyperestesi) och reflexbortfall i de nedre extremiteterna.

2

Neuropati 2023


- Ca 50-60 % av alla personer med diabetes har någon form av nervfunktionsnedsättning.
- I en diabetesfotpopulation motsvarande siffror 80-90%.
- Distal symmetrisk sensorimotorisk polyneuropati (DSPN) vanligast
- Mörkertalet sannolikt stort.

Ref: Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136-154
Farrington et al. High prevalence of autonomic, nociceptive and sensorimotor polyneuropathy in patients with diabetic foot disease in Europe. Eurodiab study group. Diabetologia 2007;30:18-21.

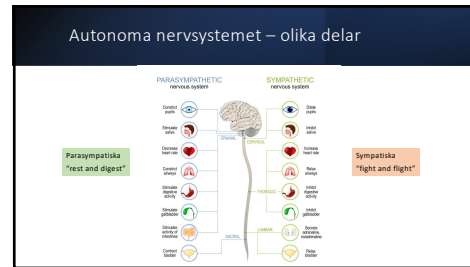
3

Agenda

1. Neuropati - Inte bara förlust av känsel.
2. Patogenes
3. Autonom neuropati - En diagnostisk och klinisk utmaning?
4. Kardell autonom neuropati - Vad är detta och varför är det viktigt?
5. Koppling med hypoglykemi unawareness
6. Hur gör vi i praktiken?



4



5

Erlanger-Gasser klassificering av nervfibrer

Fibertyp	Funktion	Diameter μ	Myelin	Lednings-hastighet m/s	Lokalisation
A α	Proprioception somatomotoriska	12-20	+	70-120	Afferenta/afferenta till och från muskler och leder
β	Tryck	5-12	+	30-70	Afferenta/afferenta till och från muskler och leder
γ	Muskeltonus	3-6	+	15-35	Efferenta muskler
δ	Smärta, temp	1-4	+	5-25	Afferent sensorisk (smärta)
B	Autonoma funktioner	<3	+	3-15	Sympatiska nerv
C	Autonoma funktioner	0.3-1.3	-	0.7-1.3	Melanoreceptorer, extrem värme (smärta)
D	Autonoma funktioner, smärta, temperatur, tryck	0.4-1.2	-	0.1-2.0	Afferenta sensoriska

6

Patofysiologi- Betydelsen av metabol kontroll

- DCCT-studien (T1DM) visade en RRR på 64% respektive 45% att utveckla DSPN och CAN vid intensiv metabol kontroll.
- T2DM studier har inte kunnat visa lika starkt samband mellan intensiv glukoskontroll och risk reduktion av neuropati.
- Inte helt klargjort på vilket sätt en störd glukosomsättning leder till neuropatiutveckling.
 - Möjliga hypoteser: oxidativ stress, ökad produktion/ansamling av sorbitol, samt irreversibel glykering av proteiner (s.k advanced glykated end-products, AGEs).

7

Patofysiologi- Betydelsen av vaskulära faktorer

- Flertal strukturella förändringar har kunnat påvisas i endoneuriala kapillärer.
 - Mikrookklusioner, förtjockade basalmembran, hyalinnlagring, pericyt-degeneration, endotelcellshyperplasi samt reducerad kapillärthet.
- Dessa strukturella förändringar har även visat sig korrelera med grad av symptom.

8

Fler riskfaktorer av betydelse

Risk factor	Degree of association
Diabetes duration	+++
Hyperglycemia	+++
Glycemic variability	+
Prediabetes	++
Age	+++
Height	++
Hypertension	++
Dyslipidemia	+
Smoking	+
Obesity	++

Papanis N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update. 2015. Rev Diabet Stud. 2015 Spring; Summer; 12(1)-2:48-62.

9

Neuropati

• När patienterna genom testet förlorar vibration, test av reflexer.

Stora nervfibrer

- Känsl för beröring och vibration förloras
- Svaghet
- Muskelförsvning
- Proprioception förloras, balans

Livsvalde, fabrik, fotsår och ADL

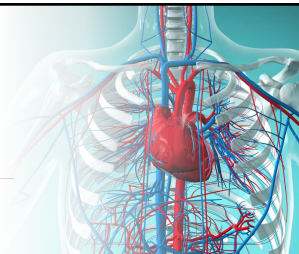
Små nervfibrer

- Normal styrka och reflexer
- Biland smärta, hyperalgesi/allodyni
- Men oftare förlust av smärtskänsl, och temperaturskänsl
- Förstärkt av visceral smärta
- Dysautonomi
 - Kardell
 - Urogenital
 - Gastrointestinal
 - Sudomotor, för lite eller för mycket
 - Pupill

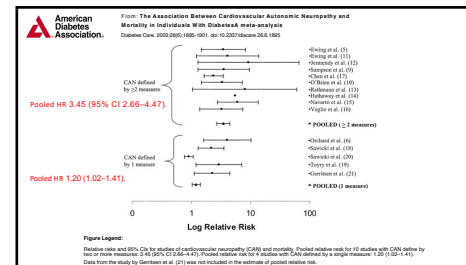
Färre symptom (oftast) och smygande, men farligt

10

Varför viktigt identifiera individer med autonom dysfunktion?

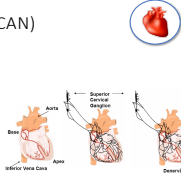


11



12

Kardiell autonom neuropati (CAN)



- Bristande autonom reglering av det kardiiovaskulära systemet
- Vagusnerven drabbas oftast först – relativ ökad sympatikusaktivitet
- Prevalens 20% (upp till 65% i vissa populationer)
- I DCCT materialet 30 % prevalens efter 20 års diabetesduration.

Sullivan et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2012; 27: 439-453.
 Park-Benjamin et al. DCCT/EDIC Research Group. Effects of poor metabolic control on cardiac autonomic function among patients in type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial/Edinburgh of Diabetes Observations and Complications study (DCCT/EDIC). Circulation 2009; 119: 2880-2891

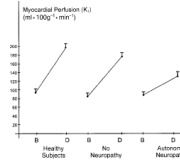
13

Decreased Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Autonomic Neuropathy

Murphy-DeLeon, "Dennis Pitts-Haines," "Terri Buchanan," "Scott R.W. Lamm," and "Alexis Haines"

19 DM1 samt 10 kontroller
 Hjärtfriska (= normalt EKG och UKG)

AN+ om 2/3 av följande var patologiska:
 Hjärtfrekvensvariabilitet vid djupandning,
 Valsalva och ortostatiskt blodtryck.




	AN+	AN-	Control subjects
n	9	10	17
Age (years)	39 ± 2	44 ± 2	47 ± 1
Duration of diabetes (years)	22 ± 2	20 ± 4	13 ± 2
Weight (kg)	72 ± 2	77 ± 2	76 ± 2
Body surface area (m ²)	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1
Mean BP (mmHg)	118 ± 5	116 ± 5	116 ± 5

Diabetes vol 31, no 2002

14

En diagnostisk utmaning



15

Diabetesneuropati - en uteslutningsdiagnos

Sjukdomstillstånd	Exempel på sjukdom inom gruppen
Metabola sjukdomar	Thyroidea sjukdom, njursvikt
Systemsjukdomar	Vaskuliter, amyloidos, paramaligna fenomen
Hereditära tillstånd	Hereditär sensorisk och autonom neuropati
Infektiosa	HIV, hepatitis B, borrelia
Bristtillstånd	Brist på vitamin B1, B6, B12, folsyra, efter gastric by pass
Toxiska effekter	Acrylamid, alkohol, amidarone, kolchicin, cytostatika (vinka alkaloider, platinum, taxol), arsenik, bly

16

Undersökningsmetoder för diagnostik av autonom neuropati i hjärta-kärlsystemet

Test	Metod	Utvärdering	Referensintervall (om tillämpligt)
Vita-njefunktion	Plasmakreatinin eller eGFR	>100/min per 1.73 m ²	Kreatin, thyroideakärlsjuka, infektion, dehydrering, Blåstämning (Pulsax, S-joniserande CT, strål av koffein)
CART-njefunktion	Plasmakreatinin och/eller urinsyra	80-100 (min-avg) eller Kreatininsvaktning = 80-100 (min-avg) normat Bakteriell 10-14 dag/min. Patologisk < 10 dag/min.	Amoksisiclav Painrelaxer
CART-njefunktion	Plasmakreatinin och/eller urinsyra	Kreatininsvaktning och/eller urinsyra = 80-100 (min-avg) normat Bakteriell 10-14 dag/min. Patologisk < 10 dag/min.	Amoksisiclav Painrelaxer
CART-njefunktion	Plasmakreatinin och/eller urinsyra	Kreatininsvaktning och/eller urinsyra = 80-100 (min-avg) normat Bakteriell 10-14 dag/min. Patologisk < 10 dag/min.	Amoksisiclav Painrelaxer
Ortostatis	Blodtryck, hjärtfrekvens och svårighet att stå 3 minuter	Ortostatisk hypotension: < 90/60 mmHg Hjärtfrekvensökning: > 30 bpm Svårighet att stå: > 3 minuter	Dehydrering, hypovolemisk, smärta, graviditet, hjärt- och kärlsjuka, Parkinsons sjukdom, Alkohol, blodtrycksstämmande läkemedel, ortostatisk hypotension
QTc interval	Vita EKG. Andrad formel (ja, Bazett)	QTc < 440 ms	Kongenitalt långt QT syndrom, ischemisk hjärt sjukdom, elektrolytbrist (K, Ca, Mg), Myokardinfarkt, kronisk njursjukdom, strålbehandling, kardiomyopier, hjärtmedicin, antiarytmiska, serotonin, antipsykotika, fusariner, Pankreas

*CART (Creatinin och urinsyra) eller test.

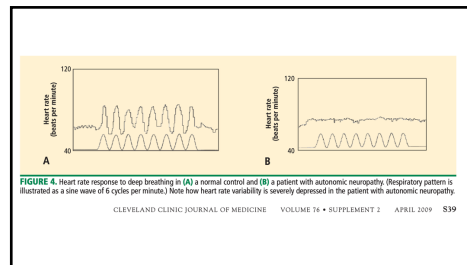
17

Undersökningsmetoder för diagnostik av autonom neuropati i hjärta-kärlsystemet

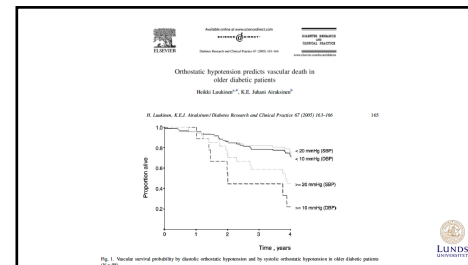
Test	Metod	Utvärdering	Referensintervall (om tillämpligt)
Vita-njefunktion	Plasmakreatinin eller eGFR	>100/min per 1.73 m ²	Kreatin, thyroideakärlsjuka, infektion, dehydrering, Blåstämning (Pulsax, S-joniserande CT, strål av koffein)
CART-njefunktion	Plasmakreatinin och/eller urinsyra	80-100 (min-avg) eller Kreatininsvaktning = 80-100 (min-avg) normat Bakteriell 10-14 dag/min. Patologisk < 10 dag/min.	Amoksisiclav Painrelaxer
CART-njefunktion	Plasmakreatinin och/eller urinsyra	Kreatininsvaktning och/eller urinsyra = 80-100 (min-avg) normat Bakteriell 10-14 dag/min. Patologisk < 10 dag/min.	Amoksisiclav Painrelaxer
CART-njefunktion	Plasmakreatinin och/eller urinsyra	Kreatininsvaktning och/eller urinsyra = 80-100 (min-avg) normat Bakteriell 10-14 dag/min. Patologisk < 10 dag/min.	Amoksisiclav Painrelaxer
Ortostatis	Blodtryck, hjärtfrekvens och svårighet att stå 3 minuter	Ortostatisk hypotension: < 90/60 mmHg Hjärtfrekvensökning: > 30 bpm Svårighet att stå: > 3 minuter	Dehydrering, hypovolemisk, smärta, graviditet, hjärt- och kärlsjuka, Parkinsons sjukdom, Alkohol, blodtrycksstämmande läkemedel, ortostatisk hypotension
QTc interval	Vita EKG. Andrad formel (ja, Bazett)	QTc < 440 ms	Kongenitalt långt QT syndrom, ischemisk hjärt sjukdom, elektrolytbrist (K, Ca, Mg), Myokardinfarkt, kronisk njursjukdom, strålbehandling, kardiomyopier, hjärtmedicin, antiarytmiska, serotonin, antipsykotika, fusariner, Pankreas

*CART (Creatinin och urinsyra) eller test.

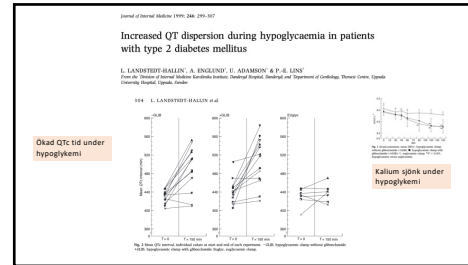
18



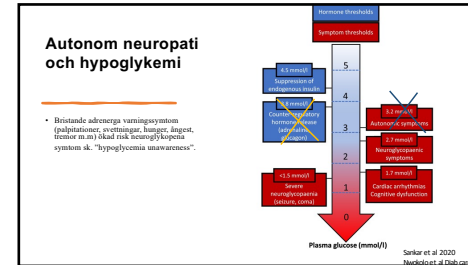
19



20



25



26

Autonom neuropati - ökad risk hypoglycaemia unawareness

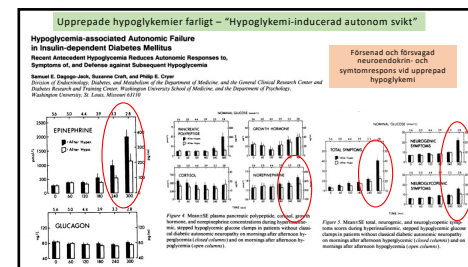
Table 2—Glycemic thresholds and maximal response of counterregulatory hormones during hypoglycaemia

	Unaware	Aware	P value
Epinephrine			
Threshold (mmol/l)	2.9 ± 0.2	4.1 ± 0.1	<0.001
Maximal response (pmol/l)	1,854 ± 486	5,332 ± 1,059	0.01
Norepinephrine			
Threshold (mmol/l)	2.7 ± 0.1	3.2 ± 0.2	<0.001
Maximal response (pmol/l)	0.73 ± 0.14	1.47 ± 0.21	0.04
Cortisol			
Threshold (mmol/l)	2.5 ± 0.2	3.3 ± 0.2	0.01
Maximal response (nmol/l)	276 ± 110	579 ± 83	0.09

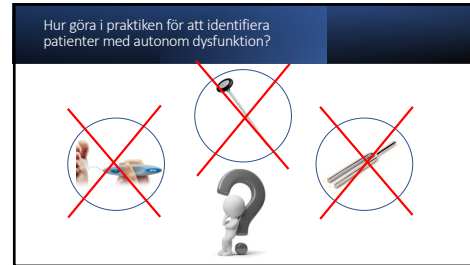
Data are means ± SD.

THOMAS GREEN, VOLUME 21, NUMBER 11, NOVEMBER 1998

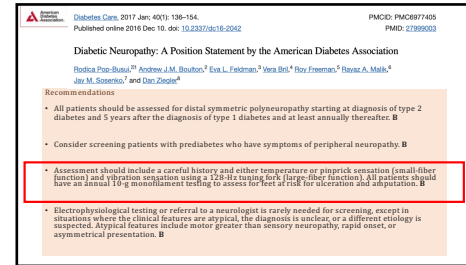
27



28



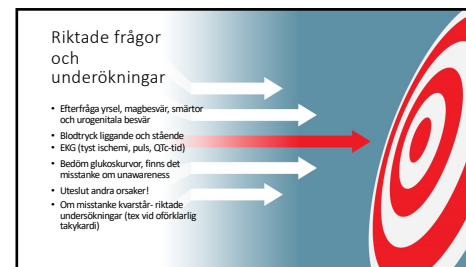
29



30



31



32

Behandling

-förebygg progress, minimera konsekvenser samt lindra symtom

Finns ingen specifik botande behandling

Glykemisk kontroll
optimala glukoskontroll, men undvik hypoglykemi

Risikfaktor kontroll

Symtomatisk behandling

33

Behandling CAN

- Intensiv riskfaktor-behandling. Leta tygt myokard ischemi. Optimala glukoskontroll men undvik hypoglykemi.
- Vid posturala besvär rekommenderas läkemedelsgenomgång och justering av antihypertensiva läkemedel framför allt diuretika. Förlägg blodtrycksmått med jämna mellanrum.
- Kompressionsstrumpor kan ibland lindra symtom, samt undvika dehydrering och fysisk inaktivitet, då detta ofta förvärrar besvären.
- Vid svår ortostatism kan mineralrik läkemedel (Flornel) i låg dos övervägas, även om indikation saknas i FASS. Andra specialpreparat som i utvalda fall kan testas är etilefrin (Efron) och kloroprepamat midodrin (Gutron).
- Vid förlängd QTc-tid. Omvärdera läkemedel med QT-förlängande egenskaper. Kalium helst > 4 mmol/l. Undvik hypoxi och hypoglykemi. Experimentella studier har man kunnat visa att QT-tiden förkortas under hypoglykemi, vilket ytterligare kan ha en proarytmisk effekt.

Med tillstånd av J. Lindqvist och Adalberto Invernizzi till Medicinska fakulteten, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige, 2013. Översatt av Katarina Fagher, 2023. © 2013. Översatt av Katarina Fagher, 2023. Översatt av Katarina Fagher, 2023. Översatt av Katarina Fagher, 2023. Översatt av Katarina Fagher, 2023.

34



For one mistake made for not knowing, ten mistakes are made for not looking.

- J.A Lindsay

Tack för Er uppmärksamhet!

Katarina.fagher@med.lu.se

35