

**Håkan Samuelsson**, med dr, överläkare, smärtmottagningen, anestesikliniken, Borås lasarett

**Göran Solders**, docent, överläkare, neurologiska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

**Göran Sundkvist**, professor, överläkare, endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö  
(goran.sundkvist@endo.mas.lu.se)

# Diagnostik, prevention och smärtbehandling vid diabetesneuropati

## Tricykliska antidepressiva eller antiepileptika kan lindra symtomen

Diabetesneuropati beskrevs som en klinisk entitet redan för drygt 200 år sedan av John Rollo som 1797 rapporterade om två diabetespatienter med neuropatibesvär. Diabetes är idag den vanligaste orsaken till perifer neuropati.

Tillståndet har vanligen diagnostiserats genom sammanställning av en kombination av symtom och statusfynd såsom domnade fötter, avsaknad av akillesreflexer och nedsatt känslighet för vibration. Diabetesneuropati drabbar såväl motoriska och sensoriska som autonoma nervfunktioner, och diagnostiska kriterier baseras på symtom, statusfynd och neurofysiologiska test [1, 2].

### Polyneuropati kan orsakas av många sjukdomar

Nervfibrerna förmedlar efferens till muskler, muskelpolar, körtlar och autonoma effektororgan, och de förmedlar afferens från proprioception, beröring, tryck, kyla, värme, smärta, ljud, smak och autonoma receptorer. Samtliga fibertyper drabbas vid diabetesneuropati.

Polyneuropati är en beskrivande term för en multipel, vanligen symmetriskt utbredd, funktionsnedsättning i det perifera nervsystemet med bortfalls-/retningssymtom från motoriska/sensoriska/autonoma nerver. En mängd olika sjukdomar kan ge upphov till polyneuropati (Fakta 1).

Diagnosen polyneuropati ställs med ledning av symtom, statusfynd och resultat av neurofysiologisk undersökning, elektroneurografi och elektromyografi. Autonoma funktionstest såsom RR-variation i EKG (den andningsrelaterade hjärtfrekvensvariationen) påvisar förekomst av autonom neuropati.

Prevalensen av polyneuropati blir beroende av vilken utredningsnivå som väljs. Inom samma population fås en prevalens vid diagnos enbart baserad på symtom. En högre prevalens fås om även statusfynd inkluderas. Ytterligare högre prevalens fås om även neurofysiologiska kriterier medräknas.

### Diabetes vanligaste orsak till perifer neuropati

Diabetes är den vanligaste orsaken till perifer neuropati i Sverige, men den exakta prevalensen är okänd. Enligt en undersökning av 2 405 patienter i USA är förekomsten av sym-

### SAMMANFATTAT

Perifer neuropati är en vanlig komplikation vid diabetes. Diagnosen ställs med ledning av symtom och statusfynd, ibland kompletterat med neurofysiologiska undersökningar.

God sockerkontroll förhindrar eller försenar utvecklingen av perifer neuropati och förbättrar nervfunktionerna vid manifest neuropati. Eftersom helt normal sockerkontroll är svår att uppnå vid diabetes är det angeläget att patogenesen till neuropati klarläggs så att kausal behandling kan erbjudas i framtiden.

Vid smärtsam neuropati (oftast nattlig med utstrålning till fötter och tår) bör symtomatisk behandling med klassiska tricykliska antidepressiva prövas. Om patienten svarar dåligt eller får biverkningar kan behandling med gabapentin (antiepileptikum) övervägas.

tomgivande neuropati 30 procent vid typ 1- och 38 procent vid typ 2-diabetes. Symtom är speciellt vanliga efter 20 år med typ 2-diabetes [3].

En italiensk studie av 8 757 patienter med typ 1- och typ 2-diabetes påvisade perifer neuropati hos 32 procent [4]. Förekomsten av perifer neuropati fastställdes genom undersökning av ankelreflexer och vibrationssinne i stortårna. När 2 033 av dessa patienter hade undersökts neurofysiologiskt beträffande nervledningshastighet visade det sig att inte mindre än 84 procent uppvisade perifer neuropati, hos 13 procent var neuropatin mycket svår.

I en populationsbaserad studie i Rochester, USA, undersöktes 380 diabetespatienter kliniskt och neurofysiologiskt (innefattande även bestämning av sensoriska tröskelvärden). Perifer neuropati förekom hos 54 procent av patienterna med typ 1- och hos 45 procent med typ 2-diabetes [5].

Perifer neuropati är således en vanlig komplikation vid

diabetes, vanligare än nefropati och troligen även vanligare än retinopati.

### Lång diabetesduration och dålig sockerkontroll ökar risken

Att förekomsten av perifer neuropati ökar med sjukdomsdurationen kunde redan Pirart visa i sin klassiska studie av 4 400 prospektivt följda diabetespatienter. Neuropati förekom hos 50 procent efter 25 år med diabetes [6]. Pirart kunde också visa att dålig sockerkontroll (utvärderat genom urinsockerbestämningar) ökade risken för perifer neuropati. Dessa viktiga observationer har senare bekräftats av andra.

I Finland har Partanen och medarbetare följt utvecklingen av perifer neuropati vid typ 2-diabetes. De fann att 8 procent hade perifer neuropati vid diagnosen av diabetes jämfört med 2 procent hos en icke-diabetisk kontrollgrupp [7]. När patienterna och kontrollerna följdes upp tio år senare hade 42 procent av patienterna och 6 procent av kontrollerna perifer neuropati. Dålig sockerkontroll och insulinbrist var associerade till utveckling av perifer neuropati.

I en svensk prospektiv tioårsstudie av barn förelåg neurofysiologiska tecken på sensorisk och autonom neuropati hos 25 procent vid nyupptäckt typ 1-diabetes. Under de första två åren med insulinbehandling förbättrades nervledningshastigheten, men därefter försämrades den perifera nervfunktionen gradvis. Särskilt tydligt var detta för den autonoma parasympatiska nervfunktionen (RR-test) [8]. Ett tydligt samband förelåg mellan dålig sockerkontroll (högt HbA<sub>1c</sub>) och låg nervledningshastighet redan efter två års sjukdom.

Detta talar för att diabetesneuropati initialt karakteriseras av en metabol och delvis reversibel störd nervfunktion som senare följs av en långsamt fortskridande strukturell nervskada.

### Kärlocklusioner och ödem är en del av orsaksbilden

Diabetesneuropati kan orsakas av såväl metabola som vaskulära faktorer samt av tryck och ödem.

**Metabola faktorer.** Olika studier har således visat att dålig sockerkontroll (höga HbA<sub>1c</sub>-värden) är förenad med ökad risk för perifer neuropati, både vid typ 1- [8, 9] och vid typ 2-diabetes [7].

Det är dock ännu oklart hur den störda sockeromsättningen bidrar till utveckling av perifer neuropati. En möjlighet är påverkan via den s k polyolvägen. Enligt denna hypotes leder hyperglykemi genom stimulering av enzymet aldoseduktas till ökande bildning av sorbitol. Sorbitolnivåerna är nämligen ökade i nervvävnad från diabetespatienter [10, 11]. Tillför man aldoseduktashämmare vid experimentell diabetes normaliseras nervfunktionen.

En annan konsekvens av hyperglykemi är ökad bildning av s k advanced glycosylation end-products (AGE). Detta innebär att glukos fäster sig irreversibelt på proteiners fria aminosyror. Detta leder till kovalenta bildningar och förändringar i extracellulär matrix. Djurförsök talar för att AGE-anhopning försämrar nervledningshastigheten. Ger man aminoguanidin löses de kovalenta bindningarna upp, och nervfunktionen förbättras vid experimentell diabetes. AGE förekommer i ökande halter hos patienter med diabetes [12], men studier som direkt relaterat AGE till nervfunktion hos diabetespatienter saknas.

Aktivering av polyolvägen och ökad AGE-bildning ökar även produktionen av fria radikaler. Vid experimentell diabetes förbättras nervfunktionen vid tillförsel av antioxidationsmedel (t ex alfa-lipoinsyra) [13]. Hyperglykemi aktiverar även diacylglycerol och proteinkinase C. Detta anses ha betydelse för uppkomsten av diabeteskomplikationer i retina och njurar och kanske även i nerver. Proteinkinase C-hämmare för-

## || Fakta 1

### Orsaker till polyneuropati

- Ärftliga sjukdomar, t ex Charcot–Marie–Tooths sjukdom, familjär amyloidos.
- Toxiner, t ex alkohol, lösningsmedel, farmaka, akrylamid.
- Metabola sjukdomar, t ex diabetes, uremi.
- Bristsjukdomar, t ex brist på vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>.
- Bindvävssjukdomar, t ex systemisk lupus erythematosus, polyarthritis nodosa, Sjögrens syndrom.
- Infektioner, t ex HIV, lepra, borrelios, difteri.
- Immunmedierade, t ex Guillain–Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, multipel motorisk neuropati med konduktionsblockeringar och monoklonal gammopati med polyneuropati.

bättrar nervblodflödet och nervledningshastigheten vid experimentell diabetes [14].

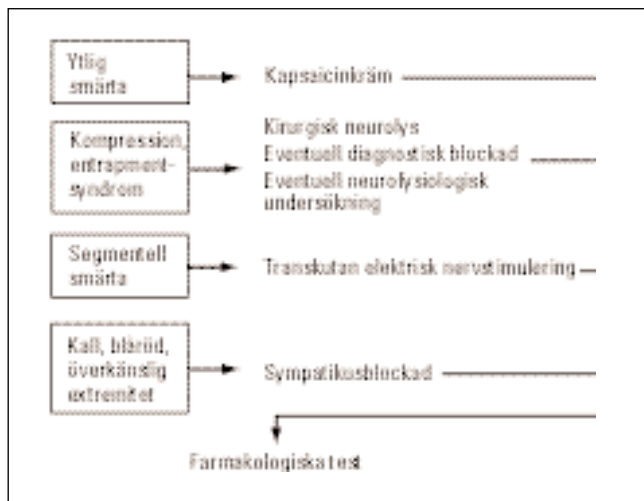
**Vaskulära faktorer.** De specifika diabeteskomplikationerna brukar betraktas som mikroangiopatiska. Det väckte stor uppmärksamhet när Sven-Eric Fagerberg på 1950-talet påvisade förekomst av kärlocklusioner i suralisnervens vasa nervorum hos patienter med diabetesneuropati [15]. Denna observation föll sedan i glömska fram till 1980-talet då man påvisade nedsatt syrgastension i suralisnerven in vivo hos patienter med diabetesneuropati [16] och senare även endotelcellsförändringar och kapillära ocklusioner i nervernas blodkärl [17, 18]. Det är möjligt att faktorer relaterade till metabola faktorer (fria radikaler, proteinkinase C [se ovan]) verkar genom att påverka blodflödet i nervernas blodkärl. Metabola och vaskulära faktorer samverkar troligen i utvecklingen av perifer neuropati hos diabetespatienter.

**Ödem och kompression.** Tryck och ödem har betydelse för utveckling av fokala mononeuropatier. Det är välkänt att en illa tryckande gips är speciellt farligt för en diabetespatient. Tryckpåverkan är speciellt viktig för utveckling av kompressionsneuropatier av nervus medianus och ulnaris [19]. Utveckling av endoneurala ödem kan bidra till den ökade risken för nervkompressionsskador vid diabetes.

### Distal, symmetrisk neuropati är vanligast

Den vanligaste typen av diabetesneuropati är den distala, symmetriska neuropatin. Sensoriska symtom brukar dominera över motoriska, åtminstone i början av förloppet. Känslstöringen sprids långsamt i proximal riktning och får en »strump- och handskformad« utbredning. Symtomen kan bero på en retning av nervfibrer och leder då till »vichyvattenkänsla« eller till brännande smärtor. Vissa patienter får ökad känslighet vid beröring. Hos andra patienter dominerar bortfall av känsl, och detta kan drabba såväl proprioception som vibrations-, smärt- och temperaturkänsl. Förlust av smärtekänslighet kan leda till sekundära komplikationer med fotsår och ledskador. När autonoma nervfibrer skadas påverkas bl a sinusknutans vagala innervation och baroreceptorerna, vilket leder till hög hjärtfrekvens med upphävd hjärtfrekvensvariation och postural hypotension.

Mononeuropati kan drabba en enskild perifer nerv, ibland en kranialnerv såsom N III, vilket leder till dubbelseende och ptos. Karpaltunnelsyndrom är vanligt liksom andra mononeuropatier, och detta beror troligen på ökad vulnerabilitet,



**Figur 1.** Lokal behandling vid smärtsam neuropati: möjliga alternativ.

mikrovaskulär ischemi och sämre betingelser för reinnervation efter lokal tryckskada. Radikulopati (amyotrofi) drabbar framför allt lumbala segment som ingår i n femoralis och leder till lokal muskelatrofi av quadriceps-muskulaturen – ofta med åtföljande smärta inom samma segment.

### God sockerbalans är väsentlig för profylax och behandling

För att förhindra utveckling av neuropati är det väsentligt att sockerbalansen normaliseras. Detta innebär att alla diabetespatienter skall ha en så bra sockerkontroll som möjligt. Troligen är den mer akuta nervfunktionsstörning som ibland påvisas vid diabetesdiagnosen reversibel. God sockerkontroll efter diagnosen har en preventiv effekt [20, 21].

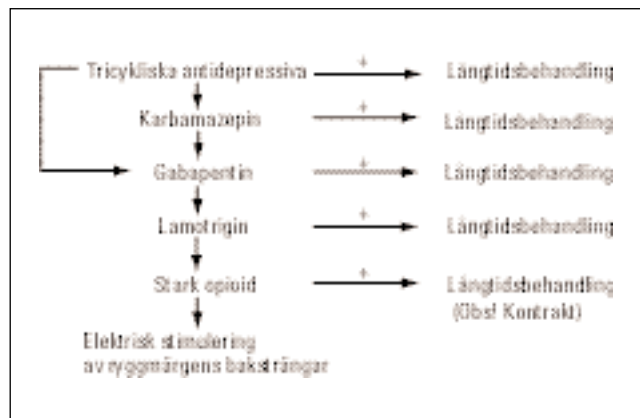
Även hos patienter med klinisk perifer neuropati är det väsentligt att sockerbalansen normaliseras, eftersom detta kan förhindra fortsatt nervdegeneration. Normaliseringen av sockerbalansen bör dock ej ske för snabbt, eftersom »insulinneurit« kan uppträda i sådana fall [22]. Vid fortsatt insulinbehandling brukar dock denna typ av neuropati gå över.

### Pankreas- och njurtransplantation kan ge metabol kontroll

Ett sätt att åstadkomma en näst intill perfekt blodsockerkontroll är genom en pankreastransplantation. Hos 13 patienter med svår diabetespolyneuropati förbättrades nervledningshastigheten och den autonoma parasympatiska nervfunktionen (RR-test; dvs hjärtfrekvensvariationen ökade) fyra år efter kombinerad pankreas- och njurtransplantation [23]. Denna förbättring kvarstod efter åtta år. En kontrollgrupp med 15 patienter med diabetesneuropati, och vars HbA<sub>1c</sub>-värden var signifikant sämre, fick enbart njurtransplantation och förbättrades inte [24].

### Stora svårigheter i utveckling av potentiella läkemedel

Läkemedel som kan påverka de patogenetiska mekanismer som diskuterats ovan har prövats på patienter med diabetesneuropati. Flera studier med aldoseduktashämmare har genomförts, men trots initialt påvisade goda effekter [25, 26] har dessa studier ej visat några påtagliga långsiktiga förbättringar hos patienter med diabetesneuropati [27]. Studier av aminoguanidins eventuella effekt på AGE och nervfunktion hos diabetespatienter saknas. Proteinkinas C-hämmarens effekt på neuropati är ökad, men kliniska prövningar pågår. I preliminära studier påvisades viss effekt av antioxidationsmedlet (alfa-lipoinsyra) [28]. Pågående studier kommer att visa om dessa fynd kan verifieras. I en preliminär studie



**Figur 2.** Algoritm för farmakologisk behandling av smärtsam neuropati. (+ indikerar insatt behandling; »kontrakt« innebär en vårdöverenskommelse mellan behandlande läkare och patient rörande sådant som doser och behandlingstid.)

fann man en viss effekt av ACE-hämmare, vilket antyder att normalisering av avvikelser i cirkulationen kan förbättra nervfunktionen vid diabetesneuropati [29].

Vid studier av läkemedel avsedda för behandling av diabetesneuropati är det viktigt att dessa studier är adekvat utformade. I tidigare studier var antalet patienter ofta för litet, och därtill var studierna alltför kortvariga. Utvärderingsmetodiken var dessutom dåligt standardiserad och reproducerbarheten ofta dålig.

I aktuella och framtida studier är det viktigt att man randomiserar ett tillräckligt stort antal patienter, att studien – på grund av diabetesneuropatis mycket varierande naturlöslöpp – är tillräckligt långvarig (troligen minst fyra år) och att utvärderingen sker på ett optimalt sätt. Det är viktigt att både den kliniska undersökningen och nervfunktionstesten är standardiserade, kvantitativa och reproducerbara. De neurofysiologiska undersökningarna måste inkludera olika aspekter av det perifer nervsystemet, såsom motoriska och sensoriska funktioner i de myeliniserade grovkalibriga nervfiberna, i både armar och ben, samt funktioner i tunna nervfibrer (smärta, temperatur och autonoma funktioner).

Trots alla svårigheter och negativa resultat är det viktigt att utvecklingen av potentiella läkemedel mot diabetesneuropati fortsätter. Vi saknar ju för närvarande kausal behandling mot denna vanliga och stundtals mycket besvärande diabeteskomplikation.

### Möjligt att lindra smärtan hos högst hälften

Nattlig smärta med utstrålning till fötter och tår är typiskt för diabetesneuropati. Smärtorna kan vara både malande, som tandvärk, och av mer utstrålade elektrisk karaktär. Ibland har patienten en överkänslighet för beröring, s k taktil allodyni. Typiskt i sådana fall är att patienten får smärtor av trycket av sina sängkläder. Viktigt är att vid diabetesneuropati minskar smärtorna när patienten rör sig, dvs förhållandena är omvända mot dem vid claudicatio intermittens.

Smärtsam diabetesneuropati är svårbehandlad. Frånsett gabapentin finns det inga registrerade läkemedel med denna indikation i Sverige. Litteraturstudier och klinisk erfarenhet ger vid handen att man bör kunna åstadkomma smärtlindring hos 30–50 procent av patienter med diabetesneuropati genom att använda läkemedel som ej är specifikt registrerade för neuropatibehandling.

När man i samråd med patienten lägger upp en behandlingsplan för neuropatismärta är det praktiskt att följa en algoritm från vilken man kan avgöra vilka alternativ som finns

**ANNONS**

**ANNONS**

## II Fakta 2

### Flödesschema för farmakologisk testning

- Ställ diagnos.
- Välj strategi.
- Informera.
- Öka dosen gradvis.
- Telefonkontakt efter 1–2 veckor.
- Ny kontakt (besök/telefon) efter 3–4 veckor. Avsluta/fortsätta/dosjustera?
- Fortsatt långtidsuppföljning. Försök titrera fram lägsta effektiva underhållsdos var 4:e–6:e månad.

och hur långt det är rimligt att driva behandlingsförsöken sett ur perspektivet effekt kontra biverkningar. Sådana algoritmer presenteras i Figur 1 och 2. Den fortsatta genomgången kommer att följa dessa algoritmer. Kausal terapi skall alltid prioriteras, och insulinbehandling bör övervägas vid dåligt reglerad tablettbehandlad diabetes. Vid misstanke om nervinklämning skall kirurgisk neurolys övervägas.

### Icke-farmakologisk symtomlindring med få alternativ

För symtomatisk smärtbehandling finns tyvärr få icke-farmakologiska alternativ. Transkutan elektrisk nervstimulering kan ge lindring om det finns hud med intakt sensibilitet proximalt om nervskadan. Vid generell polyneuropati som vid diabetes är det dessvärre ofta svårt att finna ett lämpligt elektrodsläge.

Elektrisk stimulering av ryggmärgens baksträngar är en exklusiv metod att lindra perifer neuropatismärta. Det finns studier som talar för dess användning i svåra fall av diabetesneuropati [30], men på grund av behovet av neurokirurgisk expertis, tendens till tekniska problem samt med tiden avtagande effekt har metoden inte fått något stort genomslag vid denna diagnos.

Akupunktur har hittills inte visats ge effekt vid neuropatismärta. Sympatikusunderhållen smärta är sällsynt vid diabetesneuropati, men vid tveksamhet kan smärtspecialist konsulteras.

### Vissa läkemedel kan ge hjälp

Det är möjligt att erbjuda patienten farmakologisk behandling med ett antal preparat där man får väga effekt mot biverkningar. Detta kräver stort engagemang hos terapeuten, och ett generellt flödesschema för hur sådan testning kan genomföras ges i Fakta 2.

I metaanalyser anges effekten ofta i form av »number needed to treat« (NNT), vilket, i de refererade studierna, är ett statistiskt mått på hur många patienter som måste behandlas för att en patient skall erhålla 50 procents smärtlindring.

**Antidepressiva.** Förstahandsval vid behandling av smärtor vid diabetesneuropati är tricykliska antidepressiva medel såsom amitriptylin och klomipramin, dvs preparat som är blandade noradrenalin- och serotoninupptagshämmare (NSRI) i centrala nervsystemet. Amitriptylin är mest studerat, och flera metaanalyser föreligger [31]. Försiktig dosökning ger störst möjligheter att lyckas med behandlingen. För att undvika ortostatiska besvär startar man med 10–25 mg dagligen, och slutdosen brukar bli 30–75 mg efter tre veckor. För att utnyttja den sederande effekten ges helst hela dosen på kvällen. Muntorrhet är ett kliniskt tecken på terapeutisk dos.

Effekten kommer successivt och kan bedömas säkert först 3–10 dagar efter det att effektiv dos uppnåtts. Serumkoncentrationsbestämning är indicerad enbart vid extremt högt dosbehov.

I en metaanalys av Sindrup och Jensen [32] anges NNT för tricykliska antidepressiva till 3, vilket betyder att mer än varannan patient inte upplever någon effekt. Nyare preparat med NSRI-profil såsom mirtazapin och venlafaxin kan vara ett alternativ om tricykliska antidepressiva ger god lindring men oacceptabla biverkningar. Antidepressiva selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI) är däremot ett sämre alternativ, eftersom NNT är högt.

**Antiepileptika.** En översikt av effekterna av antiepileptika vid neuropatismärta är nyligen publicerad av Jensen [33]. Karbamazepin är ett klassiskt preparat mot neuralgisk huggsmärta. Vid intermittent smärta kan karbamazepin prövas, men effekten är inte väl dokumenterad, och NNT från en befintlig studie beräknades till 4 [32].

Gabapentin är ett nyare antiepileptikum som fått ökad användning vid neuropatismärta på grund av sin gynnsamma biverkningsprofil och avsaknad av allvarliga läkemedelsinteraktioner. Det finns nu tre större randomiserade multicenterstudier, varav en avser diabetesneuropati, med NNT 4 där maxdosen dock överskred den i Fass hittills rekommenderade, vilket i sin tur gav hög frekvens centralnervösa biverkningar [34]. I studien fann man att 60 procent rapporterade en förbättring av gabapentin, jämfört med 35 procent för placebo. Effekten tenderar att avta med tiden. Viktigt är också att gabapentinbehandling medför höga läkemedelskostnader.

Lamotrigin är ett annat antiepileptikum som börjar få användning vid neuropatismärta. Resultaten är ännu motsägelsefulla, och optimal dos är inte fastställd.

**Opioider och tramadol.** Generellt sett har antinociceptiva läkemedel dålig effekt vid neurogena smärttillstånd, och det finns inga publicerade studier som motiverar användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller opioider vid diabetesneuropati.

Tramadol är ett analgetikum med flera centralnervösa angreppspunkter. Två studier talar för en måttlig effekt vid neuropatismärta med ett NNT på 4 [32]. Det har endast svag opioideffekt, och dess potential för toleransutveckling och tillvänjning tycks låg i jämförelse med den för opioider. En varning för beroende av tramadol är dock på sin plats.

**Övriga preparat.** Bland övriga preparat med effekt på nervsystemet vilka prövats vid diabetesneuropati kan nämnas fenytin och levodopa, men tillförlitlig dokumentation beträffande sådan behandling saknas. Den orala lidokainekvivalenten mexiletin har, trots viss effekt i enstaka studier, inte kommit att få någon stor betydelse i behandlingen. Dessa studier finns refererade av Sindrup och Jensen [32].

Vid avgränsad, ytlig brännande neuropatismärta kan kapsaicinkräms prövas [35]. Indikationen för denna substans utvunnen ur chilipeppar är postherpetisk neuralgi, men i utvalda fall har preparatet prövats även vid diabetesneuropati med viss effekt.

### Smärtrehabilitering ska förstärka det friska

Det finns ingen specifik rehabiliteringsmodell för smärta vid diabetesneuropati. Traditionell mekanismbaserad smärtdiagnostik är endimensionell och fokuserar på genesen. Vid smärtrehabilitering bör modellen vara multidimensionell där även konsekvenserna av smärtupplevelsen beaktas. Dessa är i sin tur beroende av individens egen hanteringsförmåga.

Smärtrehabiliteringen bör därför inriktas på att stärka in-

dividens hanteringsförmåga, där läkaren är pedagog med ett språkbruk som förstärker det friska hos patienten. Informationen är viktig och bör innefatta en förklaringsmodell för nervvärk, inte bara för spontansmärten utan även för retningssymtomen. Därtill skall man ge en realistisk prognos som på sikt kan vara relativt positiv. Smärtan vid diabetesneuropati fluktuerar och går ofta över spontant med tiden.

Förhållningssättet bygger på att inför patienten acceptera smärtupplevelsen och informera om behandlingsalternativen och deras begränsningar. Smärtupplevelsens konsekvenser bör synliggöras samtidigt som individens eget ansvar för att återta kontrollen betonas. I övrigt gäller vid behov de allmänna principerna för smärtrehabilitering i miniteam eller i svåra fall i specialistledda kvalificerade multiprofessionella team [36].

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Göran Sundkvist deltar i kliniska prövningar av alfa-lipoinsyra (Viatrix, Tyskland) och är med i Liplha-Mercks (Frankrike) rådgivande grupp beträffande utveckling av aldoseduktashämmare.

- te K, et al. Treatment of symptomatic diabetic neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia* 1995;38:1425-33.
31. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27.
  32. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.
  33. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6 Suppl A:61-8.
  34. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-6.
  35. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-22.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

## Referenser

2. Feldman E, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene D. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-9.
3. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1993;16:1446-52.
4. Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabetes Care* 1997;20:836-42.
5. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, 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.
6. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4 400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-88.
7. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Sitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
8. Solders G, Thalme B, Aguirre-Aquino M, Brandt L, Berg U, Persson A. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1997;86:361-6.
11. Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H, Eriksson KF, Lindgärde F, Rosén I, et al. Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2000;17:259-68.
15. Fagerberg SE. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand* 1959;164 Suppl 345:1-109.
19. Lekholm C, Sundkvist G, Lundborg G, Dahlin L. Den diabetiska handen – komplikationer till diabetessjukdomen. *Läkartidningen* 2001;98:306-12.
20. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
24. Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999;67:645-8.
27. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S82-9.
28. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schut-