

Behandlingsrelaterad neuropati vid diabetes hos 44-årig kvinna

Buster Mannheimer,
lektor, överläkare
● buster.mannheimer@ki.se

Apostolos Chaftas,
överläkare

Thomas Nyström,
professor, överläkare

Samtliga institutionen för klinisk forskning och utbildning, Karolinska institutet, sektionen för endokrinologi och diabetologi; VO internmedicin, Södersjukhuset

Det finns stark evidens för att en förbättrad blodsockerkontroll hos personer med diabetes mellitus minskar risken för komplikationer och leder till förbättrade långsiktiga hälsoutfall. Resultaten från DCCT (Diabetes control and complications trial), en prospektiv, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie, visade att intensiv blodsockerkontroll hos patienter med typ 1-diabetes minskade risken för långtidskomplikationer [1]. Även UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study), en brittisk randomiserad kontrollerad studie, indikerade att intensiv blodsockersänkande behandling leder till minskning av mikrovaskulära komplikationer hos patienter med typ 2-diabetes [2]. Uppföljningsstudier har visat att den tidiga intensiva behandlingen vid såväl typ 1- som typ 2-diabetes dessutom leder till långsiktigt skydd mot hjärt-kärlsjukdomar - en effekt som kvarstår trots att skillnader i blodsockerkontroll mellan grupperna minskar över tid [3, 4]. Denna så kallade legacy-effekt, eller metabolt minne, visar att tidig god glukoskontroll har bestående fördelar även på makrovaskulär nivå.

Snabb blodsockersänkning kan även orsaka en ökad grad av mikrovaskulära komplikationer. Det är känt att diabetesretinopati kan förvärras särskilt vid redan existerande retinopati eller dålig blodsockerkontroll [1, 2, 5]. Behandlingsinducerad neuropati vid diabetes (TIND) är en smärtsam neuropati som kan uppstå efter en snabb sänkning av blodsockret hos patienter med typ 1- eller typ 2-diabetes med nydebuterad eller tidigare dålig glykemisk kontroll [6]. Tillståndet kallas ibland även för insulinneurit, även om det inte är insulinet i sig som orsakar skadan, utan den hastiga glukossänkningen. TIND påverkar ofta perifera nerver med domningar, stickningar och brännande smärta. Det kan även drabba autonoma nerver [7]. Här beskrivs en kvinna som drabbades av TIND strax efter insjuknande i typ 1-diabetes.

FALLBESKRIVNING

En 44-årig kvinna med tidigare graviditetsdiabetes och hypertoni sökte vårdcentralen på grund av ökad andfåddhet och katarrala symtom sedan ett par dagar. Hon hade däremot inte noterat vare sig ökad urinering eller törst. Vid provtagning på vårdcentralen uppmättes ett blodglukos på 22 mmol/l samt blodketoner på 5,7 mmol/l. Patienten remitterades till det lokala sjukhuset. På akutmottagningen visade blodgasanalys ett pH-värde på 7,12 förenligt med metabol acidosis.

Kvinnan vårdas initialt på intensivvårdsavdelning och behandlas enligt sedvanligt protokoll för diabetesketoacidosis med intravenös vätska och insulininfusion. Ett HbA_{1c} på 102 mmol/mol tillsammans med ett icke-fastande C-peptidvärde på 0,1 nmol/l talade för långvarigt förhöjda glukosnivåer och nedsatt endogen insulinproduktion. Efter stabilisering påbör-

jades en fyrdosregim med långverkande insulin (glargin) 6E på morgonen samt snabbverkande (lispro) 6E till varje måltid.

En månad senare följdes kvinnan upp på sjukhusets diabetesmottagning. Fastevärdet av C-peptid var fortsatt lågt (0,16 nmol/l) med ett samtidigt blodglukosvärde på 7,8 mmol/l, vilket indikerar begränsad endogen insulinproduktion. Analys av autoantikroppar visade negativt fynd. Den sammantagna kliniska bilden bedöms dock tala för diabetes typ 1. Behandlingen justerades med upptrerering av insulindoserna. Blod-

»Kvinnan vårdas initialt på intensivvårdsavdelning och behandlas enligt sedvanligt protokoll för diabetesketoacidosis med intravenös vätska och insulininfusion.«

sockernivåerna förbättrades, med en sänkning av HbA_{1c} till 52 mmol/mol. Trots detta upplevde kvinnan fortsatt trötthet och allmänpåverkan. Hon beskrev en värk i ländrygg och ben som debuterade i samband med sjukhusvistelsen för ketoacidosis. Patienten miss-tänkte själv ischias och söker initialt hjälp hos en sjukgymnast, som rekommenderade rörelseövningar som behandling. Då symtomen inte förbättrades kontaktade hon vårdcentralen. Hon beskrev då uttalad värk, hyperestesi över fotryggar och bål samt svårigheter att sova. Behandling med amitriptylin med måldos 30 mg per dygn och en magnetkameraundersök-

HUVUDBUDSKAP

- Behandlingsinducerad neuropati (TIND) är en smärtsam neuropati som kan uppstå efter en snabb sänkning av blodsockret hos en patient med oreglerad diabetes.
- Fallet beskriver en kvinna med nydebuterad diabetes typ 1, som drabbats av TIND med symtom som domineras av brännande stickningar i extremiteter och bål.
- Viss litteratur argumenterar för en begränsning av hastigheten på blodsockersänkning för att undvika uppkomsten av TIND, men tillräcklig evidens saknas för att motivera generella rekommendationer.
- Evidens saknas för nyttan av att höja blodsockret hos en patient med symtom på TIND.
- Behandlingen är i stället symtomatisk.
- Prognosen är som regel god.

ning av ländryggen beställdes. Denna kompletterades senare med undersökning av hals- och brösttrygg. Magnetkameraundersökningen visade åldersadekvata degenerativa förändringar utan tecken till signifikant rotpåverkan. Folat och kobalamin i serum uppmättes till normala nivåer. Elektroneurografi (EneG) påvisade däremot »relativt utbredda neurografiska avvikelser som talar för sensomotorisk polyneuropati av blandad karaktär och tämligen måttlig grad«. Patienten remitterades till neurolog, som ställde diagnosen diabetesutlöst fintrådsneuropati. Relativt utbredda neurografiska avvikelser talade för sensomotorisk polyneuropati av blandad karaktär och tämligen måttlig grad.

Då amitriptylin inte gav tillräcklig symtomlindring, ändrades behandlingen till gabapentin med tillägg av duloxetin. Behandlingseffekten var fortsatt otillräcklig och patienten drabbades av biverkningar i form av trötthet och ökat sömnbehov. Hon remitterades till smärtmottagningen, där behandling med TENS (transkutan elektrisk nervstimulering) påbörjades, vilket glädjande nog gav god symtomlindring.

DISKUSSION

Fallets karaktär överensstämmer väl med tidigare publicerade rapporter. Quiroz-Aldave et al sammanfattade 41 fallbeskrivningar av patienter som utvecklade TIND [7]. Patienterna var i genomsnitt 35 år gamla och majoriteten hade relativt nyligen insjuknat i diabetes typ 1 (27/41). Hos de flesta förelåg en snabb blodsockersänkning 4–8 veckor före debut av smärtsam neuropati. Utfallet i dessa fall var övervägande positivt, och majoriteten av patienterna tillfrisknade helt (n = 25) eller delvis (n = 15). Dessa observationer bekräftas av en retrospektiv granskning av 954 patienter som remitterats till en specialistklinik för diabetisk neuropati under en femårsperiod. TIND definierades där som en akut debut av neuropatisk smärta och/eller autonom dysfunktion inom 8 veckor efter en betydande förbättring av blodsockerkontrollen, specifikt en minskning av HbA_{1c} med ≥ 20 mmol/mol inom 3 månader. Studien visade en tydlig koppling till både omfattningen och hastighet av blodsockersänkning [8].

Patofysiologin bakom TIND är inte fullt kartlagd, men en hypotes är att förändringar i mikrocirkulationen som uppstår under den hyperglykemiska fasen leder till ischemiska skador i nerverna då blodsockernivån sänks [6]. Att medvetet höja blodsockernivåerna genom att sänka insulin doserna (permissive hy-

»För närvarande saknas tillräcklig evidens för generella rekommendationer kring hur snabbt blodsockret bör sänkas hos personer med kronisk hyperglykemi ...«

perglycemia) har prövats i syfte att påskynda restitution vid TIND. Resultaten är dock inkonklusiva, och med tanke på de risker som återgång till hyperglykemi innebär är det inte att rekommendera [8]. I stället bör behandlingen fokusera på att uppnå och bibehålla en stabil blodsockerkontroll samt att lindra neuropatisk smärta och eventuella autonoma symtom. Riktlinjerna för smärtbehandlingen följer dem vid annan diabetisk neuropati och inkluderar tricykliska antidepressiva såsom amitriptylin, serotonin-noradrenalin-återupptagshämmare (duloxetin), samt antiepileptika, som monoterapi eller i kombination.

För närvarande saknas tillräcklig evidens för generella rekommendationer kring hur snabbt blodsockret bör sänkas hos personer med kronisk hyperglykemi [9]. En riktlinje som föreslagits är att HbA_{1c}-sänkning inte bör överstiga 22 mmol/mol under en 3-månaders period [8]. Trots att viss litteratur varnar för alltför snabb sänkning av blodsocker, särskilt vid uttalad hyperglykemi, är detta en aspekt som sällan uppmärksammas kliniskt, och tydliga riktlinjer saknas ofta eller tillämpas inte konsekvent.

Sammanfattningsvis har vi beskrivit utredning och behandling av en kvinna med nydebuterad typ 1-diabetes, som kort efter insjuknandet och en kraftig glukossänkning utvecklade en smärtsam fintrådsneuropati förenlig med TIND. Tillståndet kan drabba såväl patienter med typ 1- som typ 2-diabetes och är relaterat till en snabb sänkning av blodsockret. Behandlingen är symtomatisk och syftar till att lindra neuropatisk smärta samt eventuell autonom påverkan. Prognosen är som regel god. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

● Patienten har gett skriftligt samtycke till publicering.

Citera som: *Läkartidningen*. 2025;122:25092

REFERENSER

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. 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(14):977-86.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Erratum: 1999;354(9178):602.

3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
4. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/

5. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S183-92.
6. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*. 2010;67(4):534-41.

7. Quiroz-Aldave JE, Del Carmen Durand-Vásquez M, Puellas-León SL, et al. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an underdiagnosed entity. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):201-2.
8. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138(Pt 1):43-52.

9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S231-43.

SUMMARY

Treatment-induced neuropathy of diabetes in a 44-year-old woman

There is strong evidence that improved blood glucose control in individuals with diabetes mellitus reduces the risk of complications and leads to better long-term health outcomes. However, a rapid reduction in blood glucose levels can also lead to microvascular complications. Treatment-induced neuropathy in diabetes (TIND) is a painful neuropathy that may occur following a rapid decrease in blood glucose in patients with previously poorly controlled diabetes.

This case report describes a woman who developed burning pain and sleep disturbances after being diagnosed with type 1 diabetes and undergoing a rapid reduction in blood glucose levels. Further investigations revealed diabetes-induced small fiber neuropathy consistent with TIND.

Some studies suggest limiting the rate of blood glucose to reduce the risk of TIND, although current evidence is insufficient to support general recommendations. In patients with established TIND, increasing glucose levels is not advised. Management is instead symptomatic, focusing on relief of neuropathic pain and addressing any autonomic involvement. The prognosis is generally favourable.