



UNIVERSITY OF HELSINKI



<https://helda.helsinki.fi>

"_"

Hoitoon liittyvä kivulias diabeettinen neuropatia

Rosengård-Bärlund, Milla

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
2023

Rosengård-Bärlund, M & Harno, H 2023, 'Hoitoon liittyvä kivulias diabeettinen neuropatia',
Duodecim, Vuosikerta. 139, Nro 9, Sivut 729-737. <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo17672.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/575399>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Milla Rosengård-Bärlund ja Hanna Harno

Hoitoon liittyvä kivulias diabeettinen neuropatia

Hoitoon liittyvä kivulias diabeettinen neuropatia on ohutsäieneuropatia, joka kehittyy osalle potilaista hyperglykemian nopean korjautumisen seurauksena. Sairaus voi esiintyä minkä tahansa diabetestyyppin yhteydessä riippumatta siitä, millä hoitomuodolla glukoositasapaino korjautuu. Tyypillisesti neuroopaattinen kipu ilmaantuu 2–8 viikkoa glukoositasapainon korjautumisen jälkeen. Samanaikaisesti esiintyy usein autonomisen hermoston toimintahäiriöitä. Joidenkin havaintojen mukaan potilailla on seurannassa suurentunut diabeettisen retinopatian ja nefropatian etenemisen riski. Vaikeasta alkuvaiheesta huolimatta ennuste on nykytietojen valossa hyvä. Useimpien potilaiden neuroopaattinen kipu helpottaa lopulta, mutta usein vasta kuukausien tai muutaman vuoden kuluttua. Mahdollisimman vakaan glukoositasapainon lisäksi hoito on lähinnä oireenmukainen eli hyvä neuroopaattisen kivun hoito ja tiivis hoitokontakti.

Hoitoon liittyvä kivulias diabeettinen neuropatia on subakuutti diabeettinen polyneuropatia, joka kehittyy osalle potilaista hyperglykemian nopean korjautumisen seurauksena (**TAULUKKO 1**) (1–6). Insuliinihoidon aloitukseen liittyvä kivulias polyneuropatia, insuliini-neuriitti, kuvattiin ensimmäisen kerran jo vuonna 1933 (7). Myöhemmin insuliini-neuriitti-termistä on luovuttu, koska neuroopaattisen kivun ymmärrettiin liittyvän glukoosipitoisuuden nopeaan korjautumiseen eikä itse insuliinihoitoon.

Hoitoon liittyvä kivulias polyneuropatia voi esiintyä minkä tahansa diabetestyyppin yhteydessä ja riippumatta siitä, korjautuuko glukoositasapaino tablettilääkityksellä, GLP-1-agonisteilla, insuliinilla tai jopa ruokavaliohoidolla. Kirjallisuudessa on viime vuosina esitetty tilan nimeksi lyhennettä TIND (treatment-induced neuropathy of diabetes), jota käytämme tässäkin artikkelissa (4).

Diagnostiset kriteerit

Diabetekseen sinänsä voi liittyä muitakin kivuliaita neuropatioita, kuten radikulopatia, radikulopleksopatia, mononeuriitti multiplex tai

TAULUKKO 1. Hoitoon liittyvän kivuliaan diabeettisen neuropatian tyypillinen kliininen kuva ja määritelmä.

Edeltävä hyperglykemia tai huono glukoositasapaino, HbA_{1c}-arvo yli 10 % (86 mmol/mol)

Tyypin 1 diabetes

- Pitkä diabeteksen kesto
- Tuore diabetes
- Yleensä hitaasti kehittynyt diabetes eli HbA_{1c}-arvo on suuri diagnoosivaiheessa, usein diagnoosia edeltää merkittävä laihtuminen tai ketoasidoosi

Tyypin 2 diabetes, joko tuore diagnoosi tai pidempi diabeteksen kesto

- Minkä tahansa hoitomuodon seurauksena, joka johtaa glukoositasapainon nopeaan paranemiseen (insuliini, GLP-1-agonistit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet, merkittävä laihtuminen lihavuuskirurgian tai elintapamuutosten avulla)

Määritelmä (kaikkien tulee täytyä):

- Hyperglykemian korjautuminen: HbA_{1c}-arvon pieneminen vähintään 2 % (22 mmol/mol) 3 kk:n aikana
- Oireiden akuutti alkua 2–8 viikon kuluessa glukoosipitoisuuden korjautumisesta
- Oirekuva kivulias neuropatia tai ohutsäieneuropatia, joskus mukana autonomisen neuropatian oireita

mononeuropatia. TIND erottuu näistä muista varsin akuuttina tai subakuuttina kipuna tai autonomisen hermoston oireina (8). Sitä on

POTILAS 1. Aiemmin terveellä 21-vuotiaalla miehellä todettiin tyyppin 1 diabetes. Hänellä oli ollut väsymystä, janontunnetta, laihtumista (–10 kg, painoindeksi 14 kg/m²) ja jalkasärkyä useamman kuukauden ajan. HbA_{1c}-arvo oli diagnoosivaiheessa mittaamattoman suuri, mutta ketoasidoosia ei ehtinyt kehittyä. Insuliinimonipistoshoidon (glargiini- ja aspartinsuliini) aloituksen jälkeen HbA_{1c}-arvo normalisoitui neljän kuukauden aikana.

Noin kuukauden kuluttua insuliinihoidon aloituksesta ilmaantui polttavaa jalkaterien kipua. Jatkuva polttava kiputuntemus laajeni vähitellen raajoista vartalolle. Autonomisen neuropatian oireina ilmeni oksentelua ja erektio-ongelmia. Kliinissä tutkimuksessa ei havaittu neuropatian löydöksiä. Monofilamenttikokeessa tunto oli normaali. ENMG:ssä todettiin lievä sensoris-motorinen, aksonaalispainotteinen polyneuropatia. Poikkeuksellisen vaikean ohutsäieneuropatian vuoksi potilas ohjattiin neurologin arvioon.

Hobiopsiassa intraepidermaalisten ohutsäikeiden määrä oli pienentynyt. CCM:ssä todettiin vastaavas-

ti merkittävä ohuiden hermosäikeiden kato (**KUVA**). Tuntokynnystutkimuksessa todettiin lievä kylmähypestesia, joka sopi ohutsäieneuropatiaan. Paraneoplastisen oireyhtymän poissulkemiseksi tehtiin muun muassa vartalon tietokonetomografia, joka oli ventrikkeliretentiota lukuun ottamatta normaali. Gastropareesiin sopiva ventrikkeliretentio todettiin myös gastroskopiassa.

Vaikean neuropaattisen kivun hoito oli hankalaa, ja potilas joutui toistuvasti hakeutumaan päivystyspoliklinikkaan. Duloksetiini ja pregabaliini olivat tehotomia. Paras vaste saatiin lopulta iltaisin otettavalla 50 mg:n amitriptyliinannoksella. Kipukohtauksiin potilas käytti tramadolia 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Serotoniinioireyhtymän riski tiedostettiin, eikä haittavaikutuksia ilmaantunut. Potilas oli kipujen vuoksi useamman kuukauden työkyvytön. Kipulääkitykset saatiin vuoden kuluessa kokonaan puretuksi pois, ja potilas toipui oireettomaksi. Ohutsäieneuropatian kanssa samanaikaisesti todettiin lieviä retinopatiamuutoksia, jotka seurannassa korjautuivat.

myös muista diabeettisista neuropatioista poiketen pidetty palautuvana (4).

Kun neurologiseen tertiarikeskukseen diabeettisen neuropatian vuoksi ohjatut potilaat tutkittiin takautuvasti viiden vuoden ajalta, heidän joukostaan erottui ryhmä tyyppin 1 diabetesta ja kivuliasta neuropatiaa sairastavia, joiden suurentunut HbA_{1c}-arvo (yli 10 % eli 86 mmol/mol) oli korjaantunut poikkeuksellisen nopeasti (3). Tämän havainnon pohjalta TIND:n määritelmä ja diagnostiset kriteerit ovat seuraavat: 1. HbA_{1c}-pitoisuuden pieneminen vähintään 2 % (22 mmol/mol) kolmen kuukauden aikana, 2. neuropaattisen kivun tai autonomisen hermoston toimintahäiriön akuutti alkua, joka sai potilaan hakemaan apua terveydenhuollosta ja 3. neuropaattinen kipu tai autonomisen hermoston toimintahäiriö kahdeksan viikon kuluessa HbA_{1c}-arvon pienemisestä.

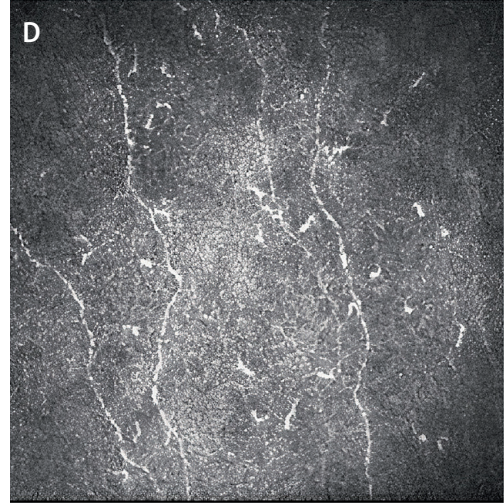
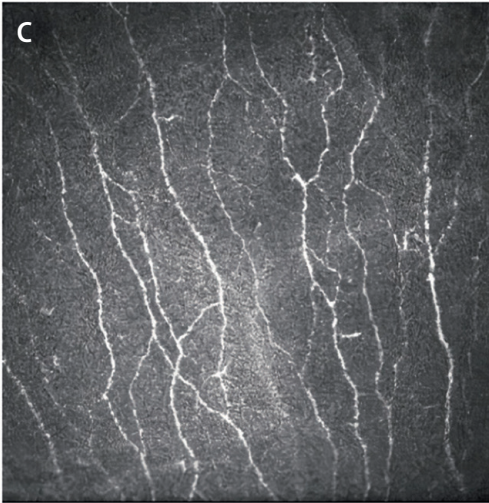
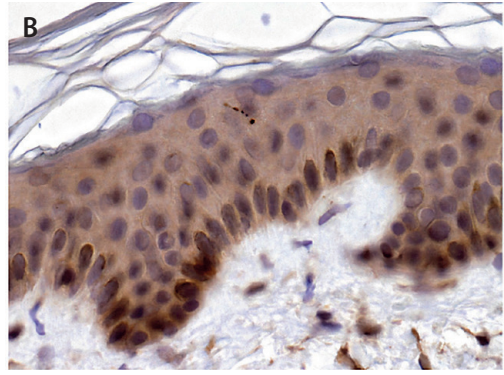
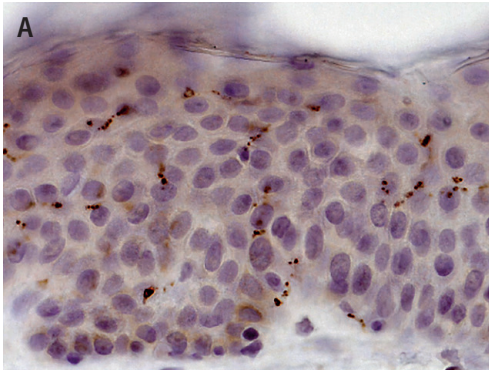
Kyseisessä tutkimuksessa diabeteksen kesto oli keskimäärin vähintään 5,4 vuotta. TIND:tä on raportoitu myös tyyppin 1 diabetekseen hiljattain sairastuneilla (9–13). Diabeettinen autonominen neuropatia voi esiintyä yksinäänkin ja usein edeltää muiden diabeteksen komplikaatioiden havaitsemista. Omat tässä artikkelissa esitetyt potilaamme (tekstilaatikoissa) olivat

kaikki vastikään sairastuneet tyyppin 1 diabetekseen.

Kliininen kuva

TIND:ssä hermovaurio on pääosin ohuissa hermosäikeissä, joiden tehtävänä on välittää aivoihin tietoa muun muassa kivusta ja lämpötilan eroista (14). TIND:ssä akuutti tai subakuutti neuropaattinen kipu ilmaantuu 2–8 viikkoa glukoositasapainon korjautumisen jälkeen ja on usein hoitoresistentti. Joskus oireita ei tunnusteta diabetekseen liittyviksi, ja pahimmillaan potilas joutuu vaikeiden oireidensa vuoksi toistuvasti hakeutumaan päivystykseen.

Yleensä oireet alkavat distaalisesti, sukka-omaisesti ja symmetrisesti jalkateristä sekä laajenevat hitaasti raajojen tyviosia kohti. Tyypillisin oire on polttava tai vihlova kipu jalkaterissä tai yleisemmin alaraajoissa. Lisäksi voi esiintyä tunnottomuutta, pistelyä, sähköiskumaisia tuikkauksia, kylmän tunnetta, kutinaa ja kihelmöintiä sekä kipuaistimuksen korostumista. Tuntoaisti voi herkistyä (allodynia) niin, että peiton tai sukan kosketus säären iholla voi olla sietämättömän kivuliasta. Myös lämpötilan, esimerkiksi lämpimän suihkun aistimus voi tuntua epämiellyttävältä (lämpödysestesia) tai



KUVA. Vaikeaa hoitoon liittyvää kivuliasta diabetesta (TIND) sairastavan potilaan 1 ja terveen verrokin ihobiopsia- ja sarveiskalvon ohuiden hermosäikeiden konfokaalimikroskopia (CCM) -löydökset. **A.** Terveen verrokin epidermiksessä nähdään normaali määrä ohuita hermosäikeitä. **B.** Tuoretta tyypin 1 diabetesta sairastavalta TIND-potilaalta ohuet hermosäikeet lähes puuttuvat. **C.** CCM:ssä nähdään terveellä verrokillä normaali määrä sarveiskalvon ohuita hermosäikeitä. **D.** Ohuiden hermosäikeiden kato TIND-potilaalla (40).

kylmä-lämpötunto voi heikentyä (3,4). Toisinaan kipuoireet pahenevat levossa ja voivat häiritä unta.

Kivun lisäksi potilaalla voi ilmetä autonomisen toimintahäiriön oireita, jotka saattavat olla alidiagnostoituja vaikean kipuoireen vallitessa. Tavallisia autonomisen hermoston häiriöitä ovat nopeutunut leposyke, ortostaattinen hypotensio, ruoansulatuskanavan oireet, kuten gastropareesi, ripuli tai ummetus, hikoiluhäiriöt ja urogenitaalialueen oireet.

Patofysiologia

TIND:n patofysiologia on edelleen osittain epäselvä, mutta se eroaa diabeettisen poly-

neuropatian kehittymisestä. Muutoksia on havaittu pääasiassa ohuesti myelinoituneissa A δ -säikeissä ja myelinoitumattomissa C-säikeissä (14). Vaikeammassa taudinkuvassa vaurioita on myös paksuissa hermosäikeissä, mukaan lukien demyelinoivat vauriot.

Patogeneettiseksi mekanismiksi on ehdotettu uudissuonitustyyppisten arteriovenoo-sisten sunttien muodostumista, minkä myötä oikovirtaus johtaa endoneuraaliseen iskemiaan (15). Lisäksi tilaa edeltänyt pitkäkestoinen hyperglykemia on saattanut johtaa aksonaalisen energiariippuvaisen kuljetuksen häiriöön (3,16). Veren glukoosipitoisuuden nopea pieneneminen voi siten johtaa energiavajeeseen eli relatiiviseen hypoglykemiaan. On myös

POTILAS 2. Aiemmin terveellä 22-vuotiaalla naisella oli ollut väsymysoireita ja laihtumista (–5 kg) jo vuoden ajan. Työuupumus vaikeutti oireiden tulkintaa. Potilaalle kehittyi syvä diabeettinen ketoasidoosi. Hänellä todettiin GAD-vasta-ainepositiivinen tyypin 1 diabetes, ja HbA_{1c}-arvo oli diagnoosivaiheessa yli 130 mmol/mol. Neljä kuukautta insuliinimonipistos-hoidon (glargiini- ja aspartinsiiliini) aloituksen jälkeen HbA_{1c}-arvo oli 52 mmol/mol eli pitoisuus oli pienentynyt vähintään seitsemän prosenttiyksikköä neljässä kuukaudessa.

Pahenevia jalkasärkyjä alkoi ilmaantua 6–7 viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Oireisto eteni nopeasti laaja-alaiseksi jalkaterien polttavaksi ja pistäväksi kivuksi. Lisäksi oli puutumista, sähköiskumaisia kipuja ja ihon kosketus aiheutti kipua. Vaikea kipu esti liikumisen. Monofilamenttikokeessa tunto oli norma-

li. Lievää takykardiaa lukuun ottamatta ei esiintynyt autonomisen neuropatian oireita. ENMG:ssä todettiin lievä hermon pituusriippuvainen polyneuropatia, ei paksusäiepolyneuropatiaa.

Tyypillisen oirekuvan vuoksi lisätutkimuksia ei tarvittu. Neuropaattisen kivun hoidoksi aloitettiin ensin pregabaliini, jonka annos suurennettiin 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa sekä tarvittavaksi lääkitykseksi tramadoli 100 mg 1–2 kertaa vuorokaudessa. Pregabaliiniin yhdistettiin duloksetiini 60 mg vuorokaudessa, ja tässä vaiheessa tramadoli jätettiin pois. Vaikeiden kipuoireiden vuoksi potilas oli työkyvytön ja toipui täysin työkykyiseksi vasta vuoden kuluttua diabetesdiagnoosista. Neuropaattisen kivun lääkkeet purettiin pois jo noin kahdeksan kuukauden kuluttua niiden aloituksesta raskaustoiveen vuoksi.

ehdotettu, että myelinoitumattomat ohuet hermosäikeet olisivat erityisen alttiita glukoositarjonnan äkilliselle vähenemiselle, sillä ohuiden hermosyiden pinta-alan ja koon suhde on suuri verrattuna myelinoituneisiin hermosäikeisiin.

Diabeettisen neuropatian solumallissa suhteellinen glukoosinpuute johti solujen apoptoosiin (17). Lisäksi on ehdotettu, että tulehdusta edistävillä sytokiineilla olisi osansa hermovaurion kehittymisessä (18). Hermosäikeiden regeneraatioon saattaa myös liittyä hermopäätteiden spontaania aktivoitumista, joka osaltaan voi vaikuttaa kipumekanismiin (1). Selkäytimen takasarven laskevan, estävän kipureitin toimintahäiriö on tärkeä krooniselle neuropaattiselle kivulle altistava tekijä diabeteksessa, mutta sen roolia TIND:n kehitymisessä ei tunneta (19,20). Muita kivuliaalle diabeettiselle neuropatialle altistavia tekijöitä ovat ENMG:ssä (elektro-neuromyografia) havaittavat voimakkaat muutokset, kylmä-lämpötunnon heikkeneminen tuntokynnysmittauksissa, naissukupuoli ja nefropatia (21).

Esiintyvyys ja riskitekijät

Arviot TIND:n esiintyvyydestä ja altistavista tekijöistä perustuvat tapausselostuksiin ja pieniin tutkimuksiin (2,3,5). Toistaiseksi suurimmassa, 954 potilasta käsittävässä tutkimuksessa 11 % diabeettista neuropatiaa sairastavista potilaista täytti TIND:n diagnostiset kriteerit

(3). On siis todennäköistä, että TIND:n esiintyvyyttä on aliarvioitu. Samassa tutkimuksessa TIND-riski korreloi HbA_{1c}-muutoksen suuruuden kanssa. TIND:n kehittymisen todennäköisyys oli 20 %, jos HbA_{1c}-arvo pieneni kolmen kuukauden aikana 2–3 prosenttiyksikköä, ja yli 80 %, jos arvo pieneni yli neljä prosenttiyksikköä.

Tieto TIND:n esiintyvyydestä tyypin 2 diabetesta sairastavien joukossa on vielä rajallista, mutta vaikutelma on, että se on harvinaisempaa. Syömishäiriö tai huono ravitsemustilanne näyttävät lisäävän TIND:n riskiä (3). TIND:tä on kuvattu myös lihavuusleikatuilla, sillä toimenpide saattaa altistaa sekä nopealle glukoositasapainon paranemiselle että ravitsemustilanteen ongelmille (22,23).

Diagnostiikka

TIND:hen liittyvän ohutsäieneuropatian diagnosointi on vaativaa, sillä tavallisimmat diabetesta hoitavan lääkärin käytössä olevat tutkimusmenetelmät, monofilamenttikoe ja ENMG, tunnistavat ainoastaan paksujen hermosäikeiden vaurioita. TIND-diagnoosi perustuu tyypillisiin akuutin sensorisen neuropatian oireisiin ja kliiniseen tutkimukseen sekä tarvittaessa tehtäviin varmentaviin tutkimuksiin ja muiden syiden poissulkuun. Vaikeammissa, nopeasti etenevissä tai epäselvissä tilanteissa on syytä konsultoida neurologia.

Erotusdiagnostiikka. Diabeettista neuropatiaa epäiltäessä tehdään neuropatian erotusdiagnostiset laboratoriotutkimukset tavanomaiseen tapaan. Kliiniseen perustutkimukseen kuuluvat jalkojen tarkastelu sekä jänneheijasteiden, värinäntunnon ja kosketustunnon tutkiminen (24).

Vaikka ENMG ei anna tietoa ohuiden säikeiden toiminnasta, se on ensisijainen tutkimus diabeettisen neuropatian selvittelyssä. TIND:n yhteydessä ENMG-löydös on yleensä normaali, mutta vaikeammissa tilanteissa saatetaan todeta alkavia paksujen hermosäikeiden vaurioita. Pitkään kestäneen diabeteksen yhteydessä ENMG saattaa myös kuvastaa taustalla olevaa diabeettista polyneuropatiaa, jolloin ohutsäieneuropatian lisäksi todetaan sensorimotorinen polyneuropatia.

Sensoriset testaukset. Ohuiden hermosäikeiden toimintaa tutkittaessa arvioidaan kylmä- ja lämpötuntoa sekä terävätuntoa, jotka kuvaavat ohuiden hermosäikeiden toimintaa. Sensorisessa testauksessa kosketustunnon tutkimus testaa A β -säikeitä, terävä- ja kylmätunnon tutkimus A δ -säikeitä ja kuumatunnon tutkimus C-säikeitä. Dynaamista allodyniam (kevyen mekaanisen ärsykkeen aiheuttamaa kipua) tutkitaan ihoa sivelemällä ja staattista allodyniam (normaalisti kivuttoman staattisen ärsykkeen aiheuttamaa kipua) tutkitaan ihoa staattisesti painamalla. Ohutsäieneuropatian varmistamiseen tarvitaan kvantitatiivinen tuntokynnysmittaus (QST) tai ihobiopsia (25). Tutkimukset ovat saatavissa yliopistosairaaloissa ja suurimmissa keskussairaaloissa.

Tuntokynnysmittauksessa tutkitaan jalkojen tuntoaistia mittaamalla, miten heikon värinän tai lämpötilaeron henkilö pystyy aistimaan. Viime vuosina on kehitetty laajempi DFNS-QST (German Research Network on Neuropathic Pain) -tutkimus, jossa tutkitaan ihon kosketustuntoa laajemmin erilaisilla standardoiduilla ärsykkeillä (muun muassa kevyt kosketus, painekipukynnys, sively, terävätunto, värinä, lämpö- ja kylmätuntokynnykset). Tuntostatuksesta voidaan laatia sensorinen profiili, joka antaa tarkempaa tietoa vaurioituneiden hermosäikeiden tyypistä ja voi ohjata myös neuropaattisen kivun hoitojen valinnassa (26). DFNS-QST on

Ydinasiat

- ▶ Diabeteksen hoitoon liittyvä kivulias neuropatia (TIND) voi ilmetä huonontuneen glukoositasapainon liian nopean korjaantumisen jälkeen.
- ▶ TIND on akuutti, kivulias diabeettinen neuropatia, johon voi liittyä myös autonomista neuropatiaa.
- ▶ Useimpien potilaiden oireet lievittyvät vuoden kuluessa.
- ▶ Neuropaattisen kivun lääkityksen, esimerkiksi amitriptyliinin, duloksetiinin tai gabapentinoidin, aloittamista suositellaan.

vielä enimmäkseen tutkimuskäytössä, mutta osassa keskieuropalaisista keskuksista se on myös kliinisessä käytössä (26–28).

Ihon kudoksenäytteen intraepidermaalisten hermosäikeiden tiheyden arviointi on ohutsäieneuropatian tutkimisen kulmakivi (29). Ihobiopsia on kajoava, ja sitä tarvitaan lähinnä epäselvissä tapauksissa diagnoosin vahvistamiseksi, joskin tutkimus saattaa olla alikäytetty (KUVA).

Autonomista neuropatiaa epäiltäessä karotetaan, esiintyykö potilaalla autonomiseen neuropatiaan sopivia verenkiertoelimistön, suoliston tai virtsa- ja sukuelinten oireita (24). Esimerkiksi ortostaattisen hypotension tutkiminen onnistuu perusterveydenhuollossa. Autonomisen neuropatian diagnoosi voidaan varmistaa erikoissairanhoidossa autonomisen hermoston tutkimuksella kliinisen fysiologian laboratoriossa. Tarvittaessa autonomisten oireiden osalta tehdään kohdennettuja poissulkututkimuksia. Hikirauhasen toimintaa mittaavia testejä ei ole vielä validoitu rutiinimaiseen kliiniseen käyttöön.

Konfokaalimikroskopia. Sarveiskalvon ohuiden hermosäikeiden konfokaalimikroskopia (CCM) on lupaava kajoamaton ohutsäieneuropatian tutkimismenetelmä, jota ei ole laajemmin tutkittu TIND-potilaiden osalta (30–32). Menetelmä korreloi hyvin ihobiopsian kanssa, mutta sen saatavuus on melko rajalli-

POTILAS 3. Aiemmin terveellä 23-vuotiaalla opiskelijanisella todettiin tyypin 1 diabetes ja diabeettinen ketoasidoosi. Tätä ennen hänellä oli esiintynyt poikkeavaa väsymystä, janontunnetta ja laihtumista (–10 kg) jopa vuoden ajan. HbA_{1c}-arvo oli alkutilanteessa yli 130 mmol/mol ja painoindeksi 18,5 kg/m².

Kuukauden kuluessa insuliinimonipistoshoidon (glargiini- ja aspartinsuliini) aloituksesta ilmaantui vaikea alaraajakipu. Alkuun säärissä tuntui jäytävää kasvukivun tapaista kipua. Vähitellen kipu laajeni proksimaalisesti reisiin asti. Kipu oli polttavaa ja kihelmöivää, ja iho oli kosketettaessa kivulias. Autonomisen neuropatian oireina leposyke oli nopeutunut (130/min), syömisen jälkeen tuli nopeasti täysi olo lievän gastropareesin vuoksi, ja lisäksi oli ummetusta.

Monofilamenttikokeen löydös oli normaali. ENMG:ssä todettiin lievä distaalipainotteinen sensorimotorinen sekamuotoinen polyneuropatia, joka sopi diabeteksen hoidon aloitukseen liittyvään polyneuropatiaan. Tuntokynnysmittauksen tulos oli poikkeava

(lämpöhypestesia, alaraajojen lämpötunto heikentynyt, kylmätunto normaalin alarajoilla). Ihobiopsialöydös oli poikkeava: biopsiassa ei havaittu yhtäkään intraepidermaalista ohutsäiettä, mikä vahvisti ohutsäie-neuropatian. Autonomisen hermoston tutkimuksessa todettiin vaimentunut parasympaattinen aktiivisuus.

Nortriptyliiniannos 50 mg vuorokaudessa ei tehonnut vaikeaan neuropaattiseen kipuun. Tilalle aloitettiin pregabaliini, jonka annos suurennettiin 450 mg:aan vuorokaudessa. Siitä huolimatta potilas tarvitsi tramadolia 200–300 mg vuorokaudessa, eikä silläkään päästy riittävään kivun hallintaan. Poikkeuksellisen vaikean kiputilanteen vuoksi konsultoitiiin kipuklinikkaa, jonka suosituksesta aloitettiin tramadolin tilalle tilapäisesti buprenorfiinilaastari (20 mg/t) sekä lisäksi duloksetiini (annokseen 90 mg/vrk) pregabaliinin oheen. Laastarihoito purettiin kokonaan pois kuuden, pregabaliini 12:n ja duloksetiini 24 kuukauden kuluttua diagnoosista. Potilas toipui kivuttomaksi ja palasi opintojen pariin noin vuoden kuluttua.

nen ja se on lähinnä tutkimuskäytössä. Omalla potilaallamme havaittiin selvä ohuiden hermo-säikeiden kato sekä ihobiopsiassa että CCM:ssa (**KUVA**).

Hoito

Keskeistä hoidossa on neuropaattisen kivun hyvä lääkehoito, vaikeaan kiputilanteeseen liit-tyvä hoitavan tahon tuki sekä potilaan infor-mointi sairauden taipumuksesta parantua ajan myötä. Kivun hoito ei todennäköisimmin muuta TIND:n luonnollista kulkua, mutta se on välttämätöntä elämänlaadun parantamiseksi.

Krooninen kipu vaikeuttaa myös diabeteksen omahoitoa ja saattaa altistaa hyperglykemialle (33). Glukoosipitoisuuden tilapäisen suurentamisen eli ”permissiivisen hyperglykemian” tehosta ei ole näyttöä. Hyperglykemia näyttää päinvastoin lisäävän diabeettisen polyneuropatian ja uusien TIND-jaksojen riskiä (5). Todennäköisesti on parasta tavoitella mahdollisimman vakaata glukoositasapainoa ja välttää hypoglykemioita.

TIND:hen liittyvä neuropaattinen kipu saattaa edetä hyvinkin nopeasti lievästä tuntemuksesta sietämättömäksi kipuoireeksi ja on usein voimakkaampi ja hoitoresistentimpi kuin diabeettinen polyneuropatia (3). Tulehduskipu-

lääkkeistä ei ole hyötyä. Neuropaattisia kipuoireita hoidetaan ensilinjassa trisyklisillä masennuslääkkeillä, epilepsialääkkeillä (gabapentiini, pregabaliini), selektiivisillä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjillä (duloksetiini, venlafaksiini) tai näiden yhdistelmillä (**TAULUKO 2**). Toisessa linjassa tulevat esimerkiksi heikot opioidit (tramadoli, parasetamoli-kodeiini) ja kapsaisiinilääkekalvo (34–36).

Trisyklisten masennuslääkkeiden antikolinergiset haittavaikutukset voivat kuitenkin pahentaa autonomista toimintahäiriötä. Kiputilanteen huonontuessa lääkitystä voidaan tehostaa suurentamalla annosta ja tarvittaessa edetä yhdistelmähoitoon, jolloin yhdistetään eri mekanismein vaikuttavia lääkkeitä (36). Vastaavasti lääkitystä voidaan kokeeksi asteittain vähentää, kun kipu on ollut useamman kuukauden lievää. Kivun vähenemistä 30–50 %:lla pidetään hyvänä vasteena.

Rentoutumisharjoituksista ja tietoisuustaitojen vahvistamisesta voidaan saada apua kivun kanssa elämiseen. Osa potilaista saattaa hyötyä paikallisesta kapsaisiinivoiteesta tai ihon kautta annettavasta hermostimulaatiohoidosta (TENS). Vaikeassa kiputilanteessa kivun hoitoon erikoistuneen poliklinikan konsultointi voi olla aiheellista. Autonomisen toimintahäiriön hoito on vaativaa, mutta esimerkiksi

TAULUKKO 2. Kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidossa käytettävät lääkkeet (34).

Lääke	Vaikutuskohde	Suosittelu vuorokausiannos	Haitta-vaikutukset	Vasta-aiheita ja muuta huomioitavaa
Ensilinjan lääkkeet				
Trisykliset masennuskipulääkkeet: amitriptyliini ja nortriptyliini	Monoamiinien takaisinoton (MAO) esto, natriumkanavien salpaaja, antikolinergiset vaikutukset	25–75(–150) mg iltaisin tai kahtena annoksena	Väsymys, antikolinergiset haitat, painon lisääntyminen, rytmihäiriöt	Sydänsairaus, MAO:n estäjien käyttö, maksasairaus, glaukooma, eturauhasen liikakasvu, iäkkäät potilaat Nortriptyliinillä usein vähemmän haittoja
Gabapentinoidit	Jänniteriippuvainen kalsiumkanava	Gabapentiini: 1 200–3 600 mg (kolmena annoksena) Pregabaliini: 300–600 mg (kahtena annoksena)	Väsymys, huimaus, painon lisääntyminen, akkommodaatiohäiriöt	Munuaisten vajaatoiminta: annoksen pienentäminen
Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)	SNR:n esto	Duloksetiini: 60–120 mg aamuisin Venlafaksiini: 150–225 mg aamuisin	Pahoinvointi, ummetus, verenpaineen nousu (venlafaksiini)	Parasetamolin ja kodeiinin yhdistelmävalmisteen ja tramadolin yhteiskäyttö ei suositeltavaa duloksetiinin (CYP 2D6 estäjä) kanssa
Toisen linjan lääkkeet				
Tramadoli	Myy-opioidireseptorin agonisti ja MAO:n estäjä	100–400 mg (kahtena tai kolmena annoksena)	Väsymys, pahoinvointi, huimaus, ummetus, riippuvuus	Päihdeanamneesi, itsemurhariski, mielialälääkkeiden käyttö, iäkkäät potilaat
Lidokaiinilääkekalvo	Natriumkanavasalpaus	Kipualueelle kerran päivässä 12 tunnin ajan	Paikallinen punoitus, kutina ja ihottuma	Vain perifeeriseen neuropaattiseen kipuun, kalvo kipualueen muotoiseksi
Kapsaisiinilääkekalvo	TRPV1-reseptorin agonisti	Kipualueelle 30–60 minuutin ajaksi kolmen kuukauden välein	Paikallinen punoitus, kipu ja kutina	Epäily tuntuu puutosten etene misestä hoidon aikana Vain perifeeriseen neuropaattiseen kipuun Kalvo kipualueen kokoiseksi, tarvittaessa lidokaiini-prilokaaiinivoide kalvon alle Rajoitetusti peruskorvattava B-lausunnolla (350)
Kolmannen linjan lääkkeet				
Botuliinitoksiini A	Neuroinflammaation väheneminen paikallisesti? Sentraaliset vaikutukset retrogradisen aksonaalisen transmission myötä?	12,5–200 yksikköä kipualueelle alueen koon mukaan kolmen kuukauden välein	Pistoskohdan kipu	Kipualueen infektio Vain perifeeriseen neuropaattiseen kipuun Esim. kolmoishermostö, vyöruusun jälkeinen hermostö
Muut epilepsialääkkeet	Natriumkanavasalpaus	Karbatsepiini: 200–800 mg (kahtena annoksena) Okskarbatsepiini: 300–900 mg (kahtena annoksena) Lamotrigiini: 100–400 mg (kahtena annoksena, annoksen hidas säätäminen)	Pahoinvointi, väsymys, huimaus, ihottuma, hypotensio (okskarbatsepiini)	Alussa laboratorioarvoseuranta Maksan ja munuaisten vajaatoiminta huomioitava Näyttö ristiriitaista tai vain tietyissä kipuoireyhtymissä (esim. kolmoishermostö)
Vahvat opioidit	Myy (ja kappa) -opioidireseptorin agonisti	Annoksen yksilöllinen säätäminen	Pahoinvointi, ummetus, sedatio, riippuvuuden kehittyminen	Päihdeanamneesi, itsemurhariski Arvio ja mahdollinen aloitus kipuklinikassa

takykardian, ruoansulatuskanavan oireiden ja erektiohäiriöiden oireenmukainen hoito voi parantaa elämänlaatua (37).

Lopuksi

Osa diabeetikoiden kivuliaista neuropatioista on saattanut olla tunnistamatta jääneitä TIND-tapauksia, jos yhteyttä glukoositasapainon nopeaan korjaantumiseen ei ole osattu huomioida. Toisaalta tuntemattomasta syystä vain pienelle osalle potilaista kehittyy TIND. On mahdollista, että muut, vielä tunnistamattomat tekijät altistavat heitä kivuliaalle neuropatialle. Esimerkiksi SCN9A-geenin koodaaman jänniteherkän natriumkanavan NaV1.7 varianttien yhteyttä TIND:hen ei ole tutkittu (38,39).

Samanaikaisesti uuden diabetesdiagnoosin

kanssa alkava kivulias neuropatia on potilaalle yleensä huomattavan kuormittava ja vaikuttaa hänen elämänlaatuunsa ja toimintakykyynsä. TIND:n mahdollisuus on diabeteksen tyypistä, kestosta tai hoidosta riippumatta tärkeää arvioida aina, kun diabetesta sairastavalle kehittyy akuutti neuropaattinen kipu tai autonomisen toimintahäiriön merkkejä.

Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta TIND:n patofysiologia ymmärrettäisiin ja riskitekijät tunnistettaisiin diabeteksen optimaalisen hoidon mahdollistamiseksi ja komplikaatioiden välttämiseksi. Toistaiseksi ei voida antaa yksityiskohtaista suositusta glukoositasapainon korjautumisenopeudesta. Glukoositasapainon hallitulla parantamisella voidaan todennäköisesti välttyä akuutilta kivuliaalta neuropatialta, mutta aiheesta tarvitaan lisätutkimuksia. ■

MILLA ROSENGÅRD-BÄRLUND, LKT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala
Twitter: @MillaRosen

HANNA HARNO, dosentti, neurologian erikoislääkäri, kivunhoidon erityispätevyys

Neurologia, HUS, Neurokeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Milla Rosengård-Bärlund: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Sandoz, Astra, Orion, Terveystalo, Ipsen, GSK), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Novartis, Amgen, Ipsen), luottamustoimet (Lääkäriliitto, Endokrinologiyhdistys, Suomen lihavuuslääkärit ry)

Hanna Harno: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Allergan, Lilly, Pfizer, TEVA), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Novartis, Pfizer)

KIRJALLISUUTTA

- Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V, ym. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control. *Acta Neuropathol* 1986;72:157–63.
- Hwang YT, Davies G. 'Insulin neuritis' to 'treatment-induced neuropathy of diabetes': new name, same mystery. *Pract Neurol* 2016;16:53–5.
- Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015;138:43–52.
- Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010;67:534–41.
- Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes—long term implications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017;31:715–20.
- Gibbons CH, Goebel-Fabbri A. Microvascular complications associated with rapid improvements in glycaemic control in diabetes. *Curr Diab Rep* 2017;17:48.
- Caravati CM. Insulin neuritis. A case report. *Va Med Mon* 1933;59:745–6.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, ym. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012;11:521–34.
- Wilson JL, Sokol DK, Smith LH, ym. Acute painful neuropathy (insulin neuritis) in a boy following rapid glycaemic control for type 1 diabetes mellitus. *J Child Neurol* 2003;18:365–7.
- Tran C, Philippe J, Ochsner F, ym. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14131.
- Dayal D, Jayaraman D, Sankhyan N, ym. Acute painful neuropathy in a girl with type 1 diabetes: long term follow-up. *J Clin Diagn Res* 2016;10:SD01–2.
- Alexandrou EG, Corathers SD, Lahoti A, ym. Treatment-induced neuropathy of diabetes in youth: case series of a heterogeneous and challenging complication. *J Endocr Soc* 2020;4:bvaa154.
- Chandler E, Brown M, Wintergerst K, ym. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes (TIND) in Pediatrics: A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dgz067.
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, ym. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16:934–44.
- Tesfaye S, Malik R, Harris N, ym. Arteriovenous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996;39:329–35.
- Low PA, Singer W. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an energy crisis? *Brain* 2015;138:2–3.
- Honma H, Podratz JL, Windebank AJ. Acute glucose deprivation leads to apoptosis in a cell model of acute diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2003;8:65–74.
- Gibbons CH, Adler GK, Bonyhay I, ym. Experimental hypoglycemia is a human model of stress-induced hyperalgesia. *Pain* 2012;153:2204–9.
- Segerdahl AR, Themistocleous AC, Fido

- D, ym. A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy. *Brain* 2018;141:357–64.
20. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, ym. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012;153:1193–8.
 21. Raputova J, Srotova I, Vlckova E, ym. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain* 2017;158:2340–53.
 22. Thaisethawatkul P, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, ym. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology* 2004;63:1462–70.
 23. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, ym. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology* 2007;68:1843–50.
 24. Rönnemaa T, Rosengård-Bärlund M. Neuropatia. Kirjassa: Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, ym. toim. *Diabetes*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019, s. 425–47.
 25. Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, ym. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain* 2019;142:3728–36.
 26. Üçeyler N, Vollert J, Broll B, ym. Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain* 2018;159:1867–76.
 27. Baron R, Maier C, Attal N, ym. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 2017;158:261–72.
 28. Rolke R, Baron R, Maier C, ym. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231–43.
 29. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, ym. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
 30. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, ym. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia* 2003;46:683–8.
 31. Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, ym. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007;56:2148–54.
 32. Tavakoli M, Malik RA. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies. *J Vis Exp* 2011;47:2194.
 33. Krein SL, Heisler M, Piette JD, ym. The effect of chronic pain on diabetes patients' self-management. *Diabetes Care* 2005;28:65–70.
 34. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, ym. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.
 35. Price R, Smith D, Franklin G, ym. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology* 2022;98:31–43.
 36. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J ym. OPTION-DM trial group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet* 2022;400:680–90.
 37. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, ym. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017;40:136–54.
 38. Li QS, Cheng P, Favis R, ym. SCN9A variants may be implicated in neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and pain severity. *Clin J Pain* 2015;31:976–82.
 39. Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, ym. Rare NaV1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain* 2018;159:469–80.
 40. Rosengård-Bärlund M, Hanna Harno H. Treatment-induced painful diabetic neuropathy. Kirjassa: Tavakoli M, toim. *Diabetic neuropathy*. Amsterdam: Elsevier 2022, s.201–10. Kuva julkaistaan alkuperäisjulkaisun kustantajan luvalla.

Lue myös tämän numeron Vinkistä vihiä: kuva: Jorma Lahtela ym., Tauti vai hoidon haitta? Duodecim 2023;139: 761,3