

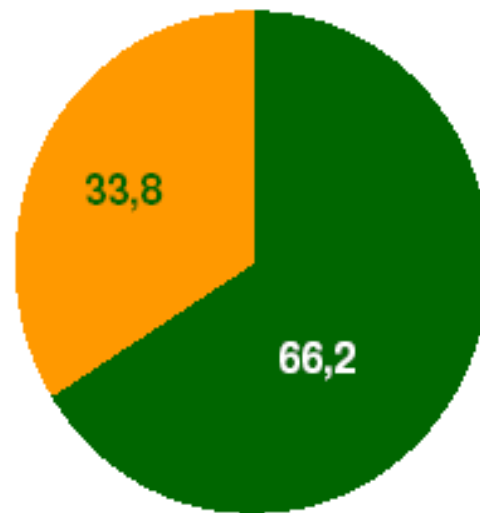
Complicanze neurologiche del diabete

Dr. Alessandro Prella

Complicanze del Diabete

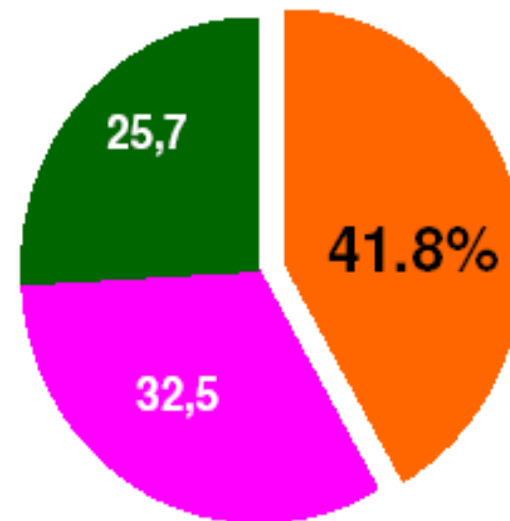
Lo Studio CODE-2

COMPLICANZE MACROVASCOLARI



■ **CARDIOVASCOLARI**
■ **CEREBROVASCOLARI**

COMPLICANZE MICROVASCOLARI



■ **OCULARI**
■ **RENALI**
■ **NEUROLOGICHE**

UKPDS: Complications at diagnosis

Microvascular disease	Retinopathy	21 %
Peripheral neuropathy	Impotence	66 %
	Impaired reflexes	49 %
	Reduced vibration	51 %
Hypertension		65 %
Macrovascular disease	Stroke/TIA	38 %
	Myocardial infarction	34 %
	Abnormal ECG	33 %
Peripheral vascular disease	Absent foot pulses	45 %
	Intermittent claudication	37 %
	Ischemic skin changes	46 %

Il diabete come fattore di morbilità e mortalità



FATTORI DI RISCHIO

NON MODIFICABILI

ETA'
SESSO
RAZZA
EREDITARIETA'

MODIFICABILI

FUMO
ALCOOL
OBESITA'
INATTIVITA' FISICA

DISLIPIDEMIA
DIABETE
IPERTENSIONE

CARDIOPATIE

DIABETE MELLITO

- Il riconoscimento e la terapia del diabete mellito sono indicati per la riduzione del rischio di ictus (Raccomandazione 7.10 a Grado D).
- Nei pazienti diabetici di età superiore ai 30 anni con un fattore di rischio aggiuntivo, è indicato l'uso dell'ASA in prevenzione primaria (Raccomandazione 7.10 b Grado A).

Efficacia dell'ac. Acetilsalicilico nella prevenzione dello stroke nei diabetici

- **Nella metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration si è osservata una riduzione complessiva di ictus del 22% (ASA tra 75-150 mg/die) ma non nei diabetici (riduzione del 7%, ns).**



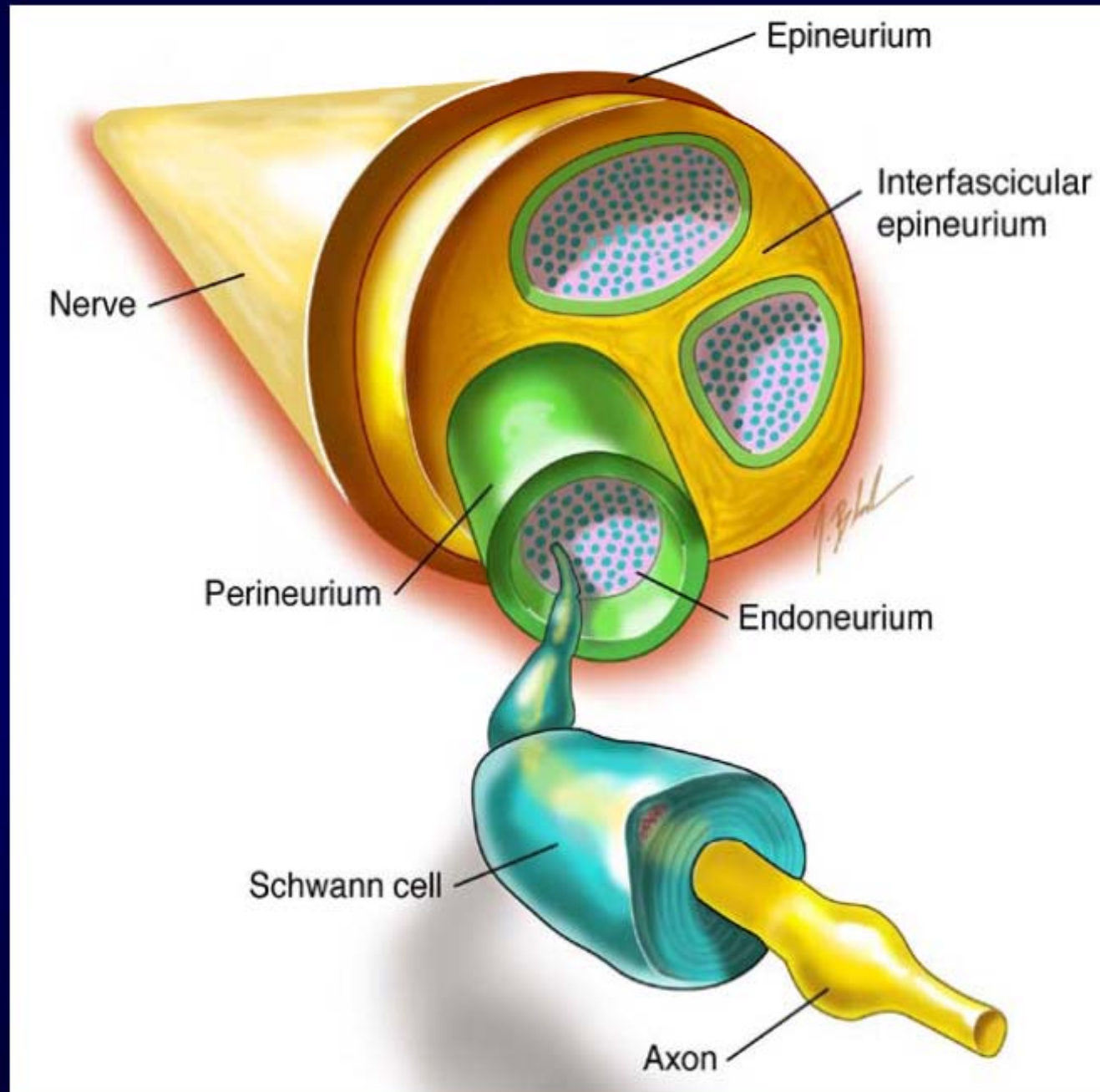
Terapia antiaggregante: raccomandazioni e dubbi

- ❑ La terapia antiaggregante con acido acetilsalicylico è **indicata nei diabetici di tipo 2 di età superiore a 40 anni o con almeno un fattore di rischio** cardiovascolare (ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, familiarità per eventi cardiovascolari, microalbuminuria).
- ❑ A fronte dei presupposti fisiopatologici a favore dell'impiego dell'ASA nella popolazione diabetica, i trial di intervento hanno prodotto risultati di non univoca interpretazione
- ❑ Quale possibile spiegazione della minore efficacia dell'ASA nei diabetici viene ipotizzata una **più frequente resistenza all'azione dell'aspirina rispetto ai non diabetici (20% in alcuni studi)**.

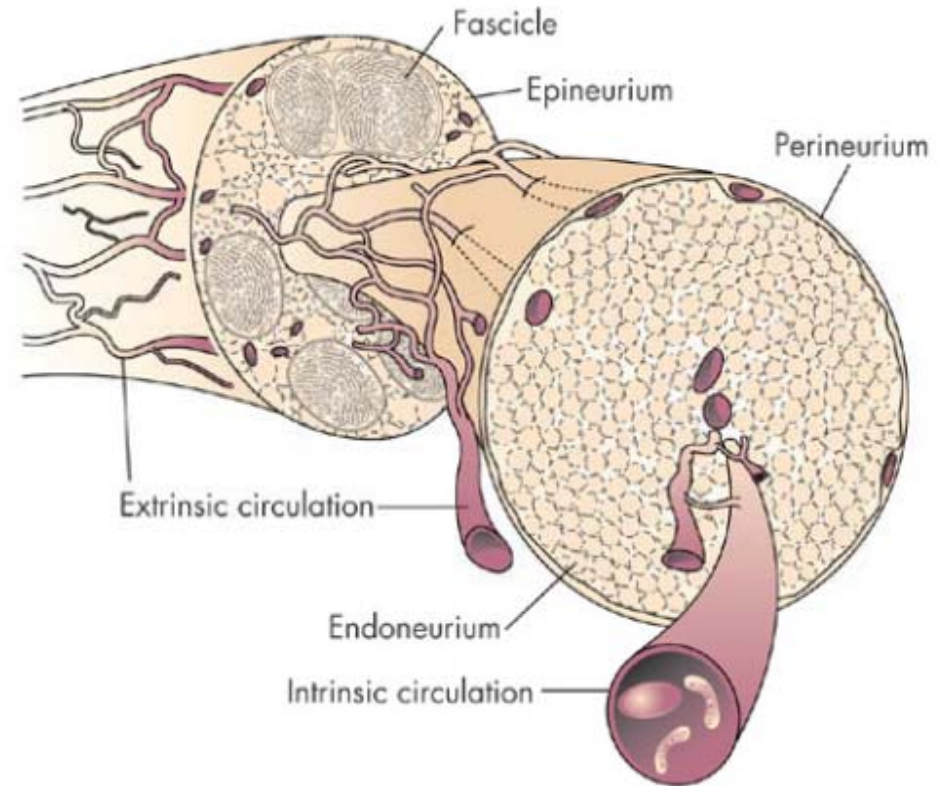
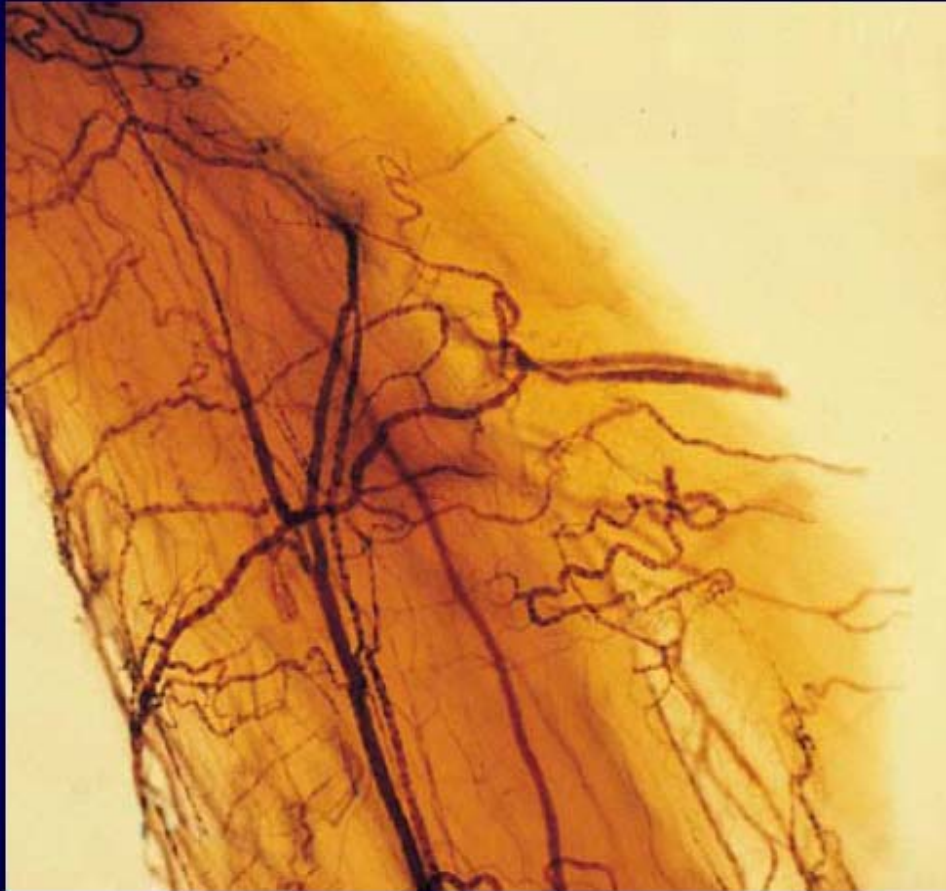
Neuropatia diabetica

- La Neuropatia Diabetica (N.D.) è un disordine, sia clinicamente evidente che subclinico, del sistema nervoso periferico che si manifesta nel corso della malattia diabetica, in assenza di altre cause di neuropatia.
- Tale disordine neurologico comprende manifestazioni a carico della funzione somatica e/o autonoma del sistema nervoso periferico.

STRUTTURA DEL NERVO PERIFERICO



VASCOLARIZZAZIONE DEL NERVO PERIFERICO

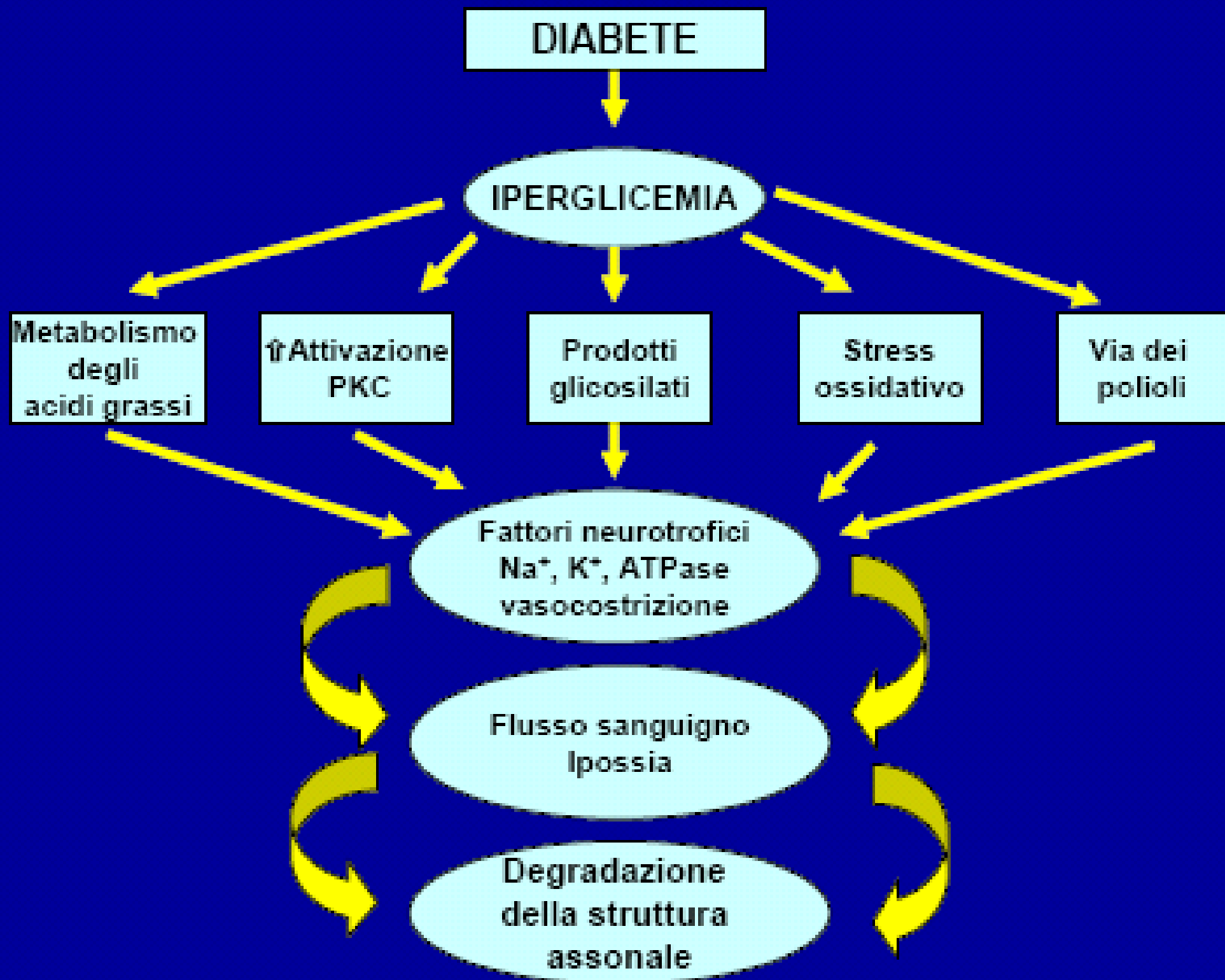


MICROANGIOPATIA DIABETICA

Le opere antiche che descrivono il diabete, come ad esempio quella del medico greco-romano Areteo di Cappadocia del 11-mo secolo d.C., non fanno cenno ai sintomi della neuropatia. In tale epoca infatti, l'attenzione era concentrata soprattutto sulla sete incontenibile, sulla grande quantità di urina ed anche sulla rapida morte per consunzione che, purtroppo, caratterizzava il diabete scompensato prima della scoperta dell'insulina.

Anche durante il Medioevo e il Rinascimento il problema della neuropatia diabetica era completamente ignorato.

Nel 1798 il medico scozzese John Rollo, chirurgo capo della Royal Artillery dell'esercito britannico, annotava che un suo paziente diabetico, il capitano Meredith, soffriva di "dolore alla coscia destra" migliorato, a quanto pare, con la cura del diabete che allora si utilizzava, a base cioè di salsiccia e grasso rancido.



NEURROPATIA DIABETICA: EPIDEMIOLOGIA

DEFINIZIONE

il 30% dei diabetici manifesta

SEGNI CLINICI DI NEUROPATIA

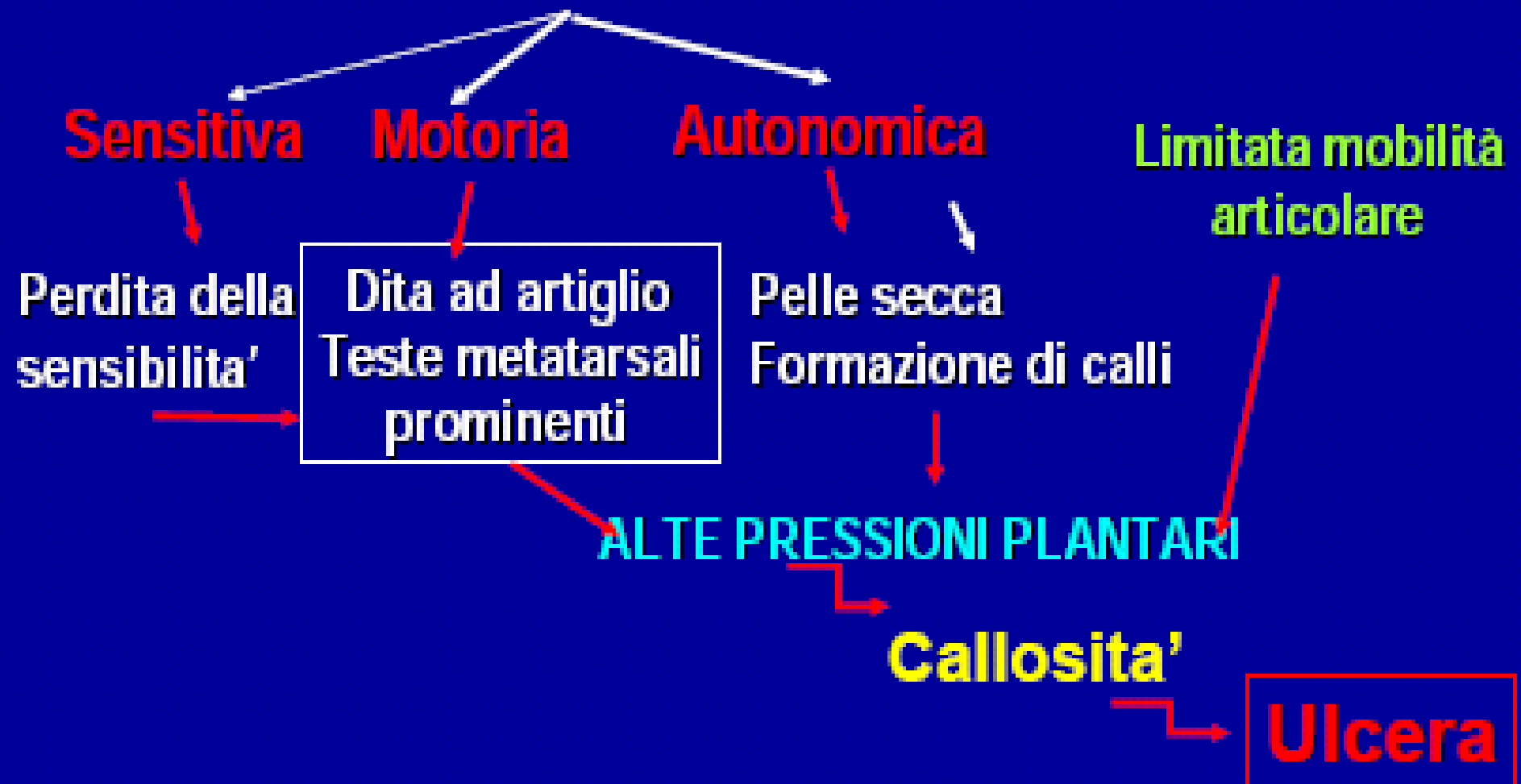
dopo 15 anni di malattia

L'80% ha segni strumentali

PIEDE NEUROPATICO

Fattori patogenetici

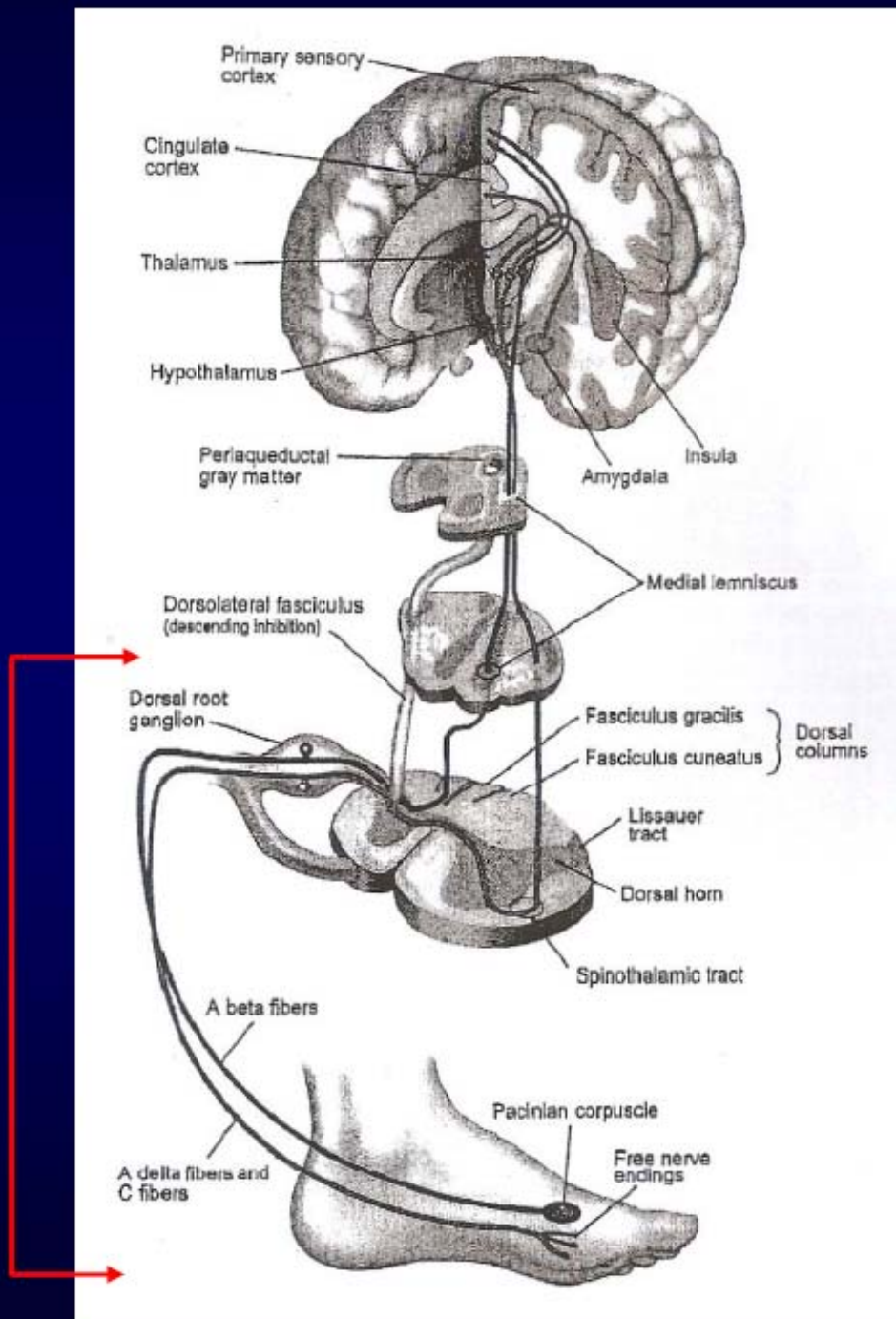
POLINEUROPATIA DISTALE SIMMETRICA



NEUROPATIA DOLOROSA DIABETICA

le sensazioni dolorose sono veicolate dalla periferia al midollo spinale tramite fibre:

- **C non mielinizzate**
- **A δ piccole mielinizzate**



NEUROPATIA DIABETICA

**la complicanza del diabete che più
frequentemente provoca un
dolore cronico è la
neuropatia diabetica**

Esame della sensibilità: segni positivi

NEUROPATIE DOLOROSE

- 90% dei pazienti: dolore profondo continuo
- 50% dei pazienti: dolore parossistico e allodinia statica
- 30% dei pazienti: allodinia meccanica dinamica
- **Nessuna relazione tra durata dei sintomi neuropatici e tipo di dolore**

NEUROPATIE DIFFUSE

- **POLINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA
SIMMETRICA DISTALE**

NEUROPATIE FOCALI

- **neuropatie dei nervi cranici**
- **radicolopatia**
- **plessopatia**
- **mononeuropatia**

“la neuropatia diabetica è un disordine neurologico, clinico o subclinico che si manifesta in pazienti diabetici in assenza di altre cause di neuropatia, determinando segni e sintomi correlati alla componente somatica e/o a quella vegetativa (autonomica) del sistema nervoso periferico”

**Il fatto che il paziente sia
diabetico non deve fare
attribuire ogni sintomo o
manifestazione clinica alla
“polineuropatia diabetica”**

Sintomi nella neuropatia distale simmetrica

- Asintomatica in alcuni
- Intorpidimento
- Alterazioni sensitive
 - Parestesie
 - Allodinia
- **Dolore**

Neuropatia sensitivo-
motoria simmetrica
diffusa



**manifestazioni
a calza**

Perdita di sensibilità 0 → +++
Dolore + → +++
Riflessi tendinei N → ↓
Deficit motori 0 → +

EZIOPATOLOGIA

comparsa e progressione della

polineuropatia simmetrica distale

sono correlate al controllo glicemico

NEL TEMPO

NEUROPATIA DIABETICA

- **Esame clinico: sintomi e segni**
 - **Variazioni nella sensibilità**
 - **Variazioni nella forza motoria**
 - **Scale cliniche (*Michigan, VAS, etc.*)**

- **Strumenti di analisi**
 - **ENG/EMG**
 - **Esami neuropatologici**
 - **Biopsia del nervo**
 - **Biopsia della cute**

Esame della sensibilità: elettromiografia

misura la velocità di conduzione

(demyelinizzazione)

e l'ampiezza del potenziale

(degenerazione assonale)

non evidenzia alterazioni delle piccole fibre:

**l'esame può essere negativo nelle
neuropatia dolorosa (A- δ)**

Esame della sensibilità: segni positivi

- **Dolore ed allodinia meccanica dinamica possono prevalere la notte ed interferire con il sonno**
- **Allodinia statica e meccanica somatica possono rendere intollerabile indossare le scarpe o camminare**
- **Crampi ed eccessiva fatica possono interferire con le attività quotidiane**

terapia della neuropatia dolorosa

**Trattare il dolore neuropatico
non equivale a trattare la
neuropatia diabetica**

terapia della neuropatia diabetica

È provato che

l'ottimale controllo metabolico

protratto per anni

che previene l'insorgenza e

rallente l'evoluzione

terapia della neuropatia diabetica

NON è provato che

l'ottimale controllo metabolico

diminuisca

l'intensità del dolore

ACUTAMENTE

terapia della neuropatia diabetica

i trattamenti disponibili

non porteranno a una

scomparsa del dolore

ma

a una sua riduzione **NEL TEMPO**

Symptomatic neuropathy



Exclude nondiabetic etiologies



Stabilize glycemic control

(insulin not always required in type 2 diabetes)



Tricyclic drugs

(e.g., Amitriptyline 25–150 mg before bed)



Anticonvulsants

(e.g., Gabapentin, typical dose 1.8 g/day)



Opioid or opioid-like drug

(e.g., Tramadol, Oxycodone)



Consider pain clinic referral

Symptomatic neuropathy



Exclude nondiabetic etiologies



Stabilize glycemic control



Tricyclic antidepressants

(eg, nortriptyline hydrochloride, 50 to 100 mg/d)



Anticonvulsants

(eg, gabapentin, 600 to 1200 mg/d;
pregabalin, 150 to 300 mg/d; topiramate, 25 to 100 mg/d)



Selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors

(eg, duloxetine hydrochloride, 40 to 60 mg/d)



Opioid or opioid-like drugs

(eg, tramadol, oxycodone)



Combination treatments

ADA 2005

Am Ass Clin Endo 2007

terapia della neuropatia diabetica

DULOXETINA E PREGABALIN

sono farmaci di prima scelta:

tollerabilità ed efficacia

Rimborsabilità con nota 4 AIFA

terapia della neuropatia diabetica

DULOXETINA (3 clinical trial)

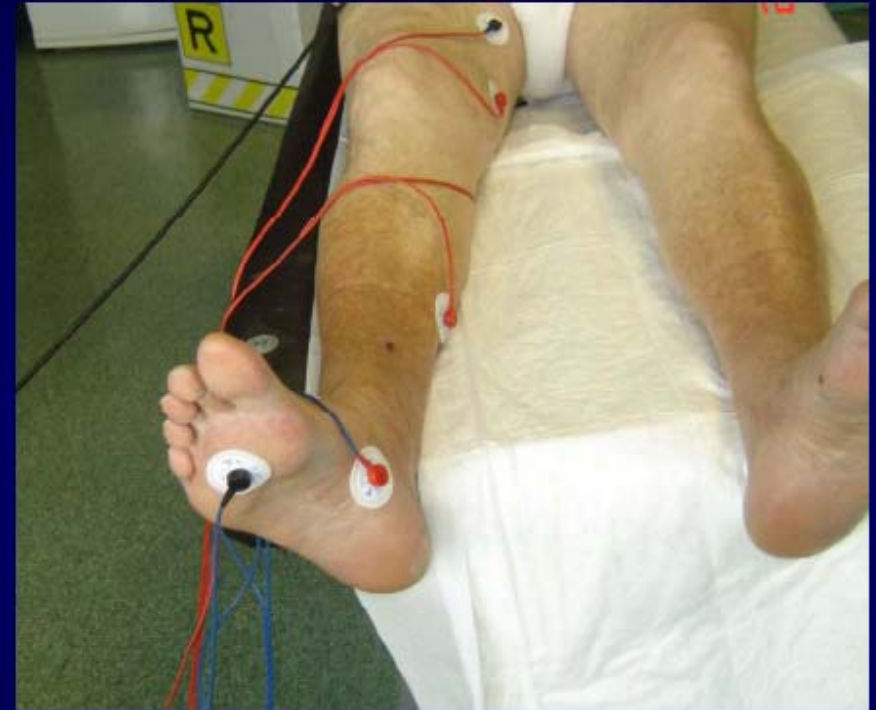
dolore ridotto del 48%

alla dose di 60 mg

dolore ridotto del 55%

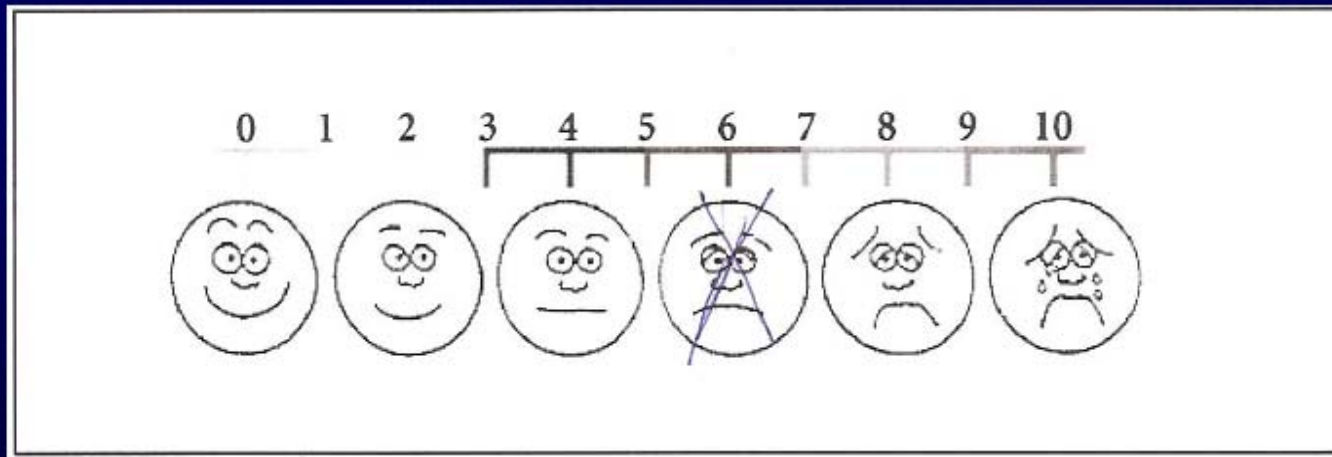
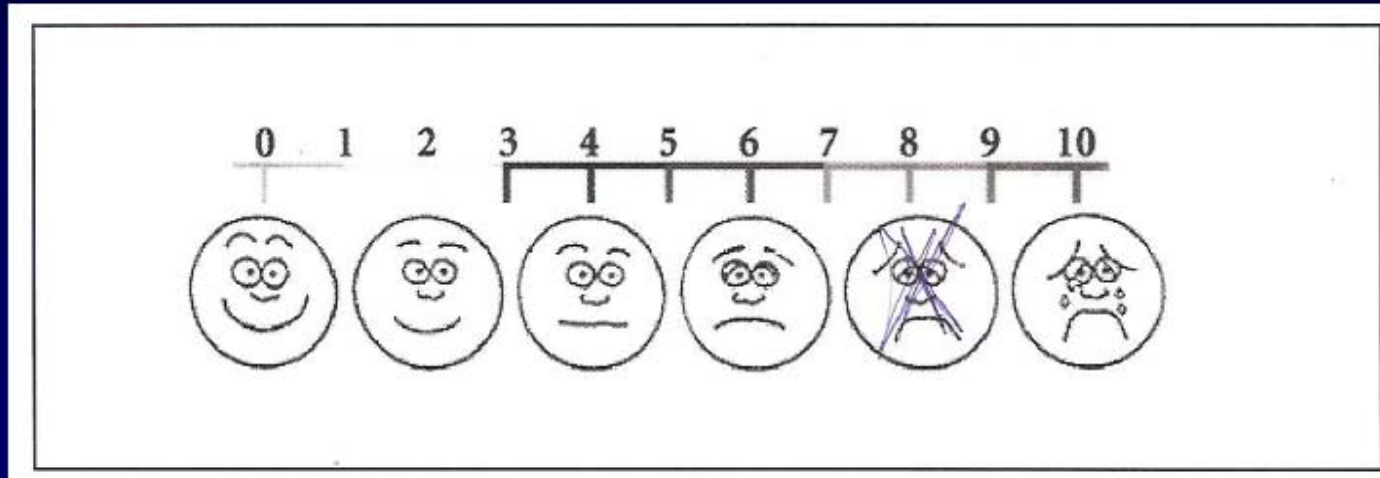
alla dose di 120 mg

ELETTROSTIMOLAZIONE



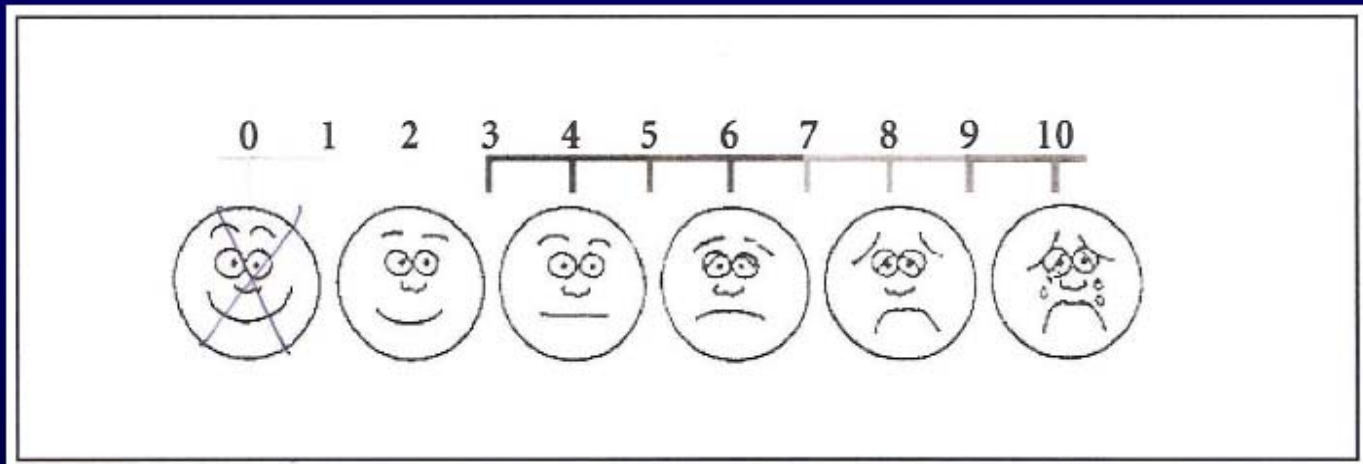
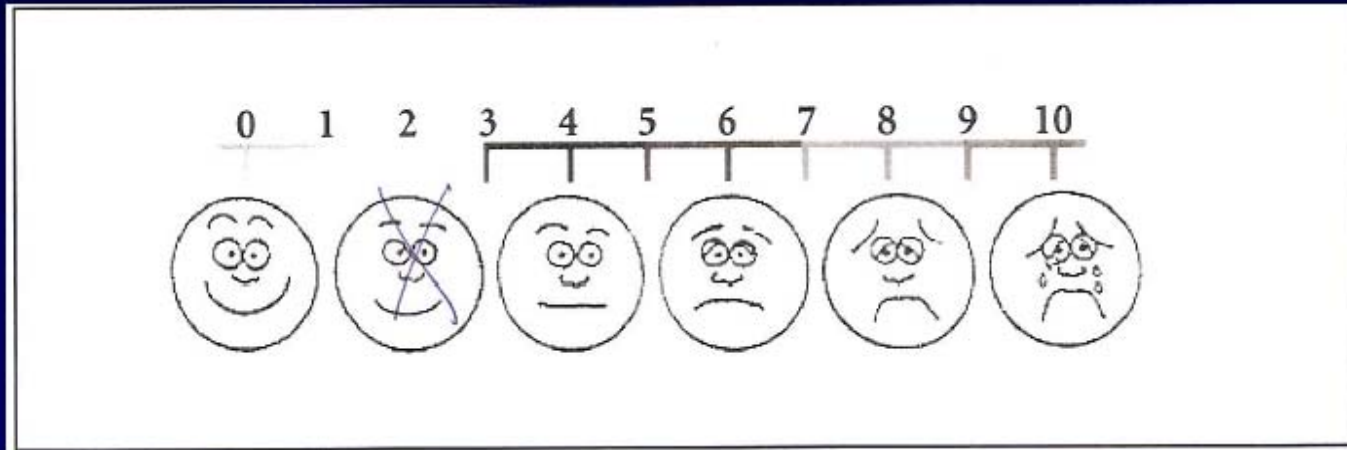
neuropatia diabetica dolorosa

ELETTROSTIMOLAZIONE



Scala di Monk-Baker

ELETTROSTIMOLAZIONE



18 applicazioni 5/7 in 26 giorni

Diabetes: can we stop the time bomb?

M Fisher

Heart 2003;89(Suppl II):ii28-ii30

Type 2 diabetes is increasing in prevalence and it is estimated that three million individuals in the UK will have the disease by 2010. People with diabetes have a high risk of cardiovascular disease—coronary heart disease is more prevalent, more extensive, and more diffuse. For all cardiovascular syndromes, the mortality is virtually doubled in patients with diabetes. Large clinical trials have provided clear evidence of the reduction in cardiovascular risk that can be achieved by treating hyperglycaemia as well as traditional risk factors, such as hypertension and hyperlipidaemia. The challenge now is for all health care professionals to implement the treatment guidelines.



Type 2 diabetes currently affects almost two million people over the age of 16 in the UK,¹ although only half are diagnosed. By 2010 it is estimated that nearly three million individuals will have the disease in the UK and up to 300 million people worldwide. Type 2 diabetes occurs more frequently in the elderly² and the obese. Since the UK elderly population is increasing, there will be an increasing number of people predisposed to the disease. Likewise, increasing levels of obesity and sedentary behaviour, especially in young people, are also contributing to the escalation of type 2 diabetes.

Given the high cardiovascular risk associated with diabetes, the disease might be redefined as “a state of premature cardiovascular death which is associated with chronic hyperglycaemia and may also be associated with blindness and renal failure”. Many patients do not live long enough to go blind or for their kidneys to fail.

The findings of a recent diabetes mortality study demonstrate that diabetes is a serious cardiovascular condition. A population based cohort of 4842 people with diabetes living within South Tees was identified and followed from

January 1994 to December 1999.³ Causes of death were obtained from death certificates and mortality rates were compared with the non-diabetic population of the same area for the same period. There were 1205 deaths (24.9%) in the study population over the six years of the study. For type 2 diabetes, mortality from cardiovascular causes was significantly increased for both sexes. Echoing Framingham data, but in a modern British setting, the study showed that for diabetic men aged 40–59 years, relative to non-diabetic men, there was at least doubling of all cause mortality; cardiovascular deaths and ischaemic heart disease deaths both increased fivefold. For women aged 40–59 years, the figures were even more striking: all cause mortality relative to non-diabetic women of the same age increased threefold, cardiovascular deaths increased fivefold, and ischaemic heart disease deaths increased ninefold.

Coronary heart disease in people with diabetes has been investigated in epidemiological studies, postmortem studies, and using electrocardiography and angiography. These studies show that the disease is more prevalent, more extensive (it tends to be triple vessel disease), and more diffuse (multiple segments of disease within one artery) in patients with diabetes compared with non-diabetic subjects. It is also more silent, with many patients having no symptoms and therefore not presenting for treatment. Coronary heart disease is also more lethal in patients with diabetes—for all cardiovascular syndromes, the mortality is virtually doubled.

EVIDENCE FOR REDUCING CARDIOVASCULAR RISK

On the positive side, clinical trials have provided clear evidence on action that can be taken to reduce cardiovascular risk in patients with diabetes (table 1). Cardiovascular benefit is provided by treating hyperglycaemia as well as by treating traditional risk factors, such as hypertension and hyperlipidaemia. Lifestyle interventions are, however, still unproven as there are no cardiovascular outcome data from randomised controlled trials.

For treating hyperglycaemia, the treatment of choice in overweight patients is metformin. In the

Table 1 Interventions that can reduce cardiovascular risk in diabetes

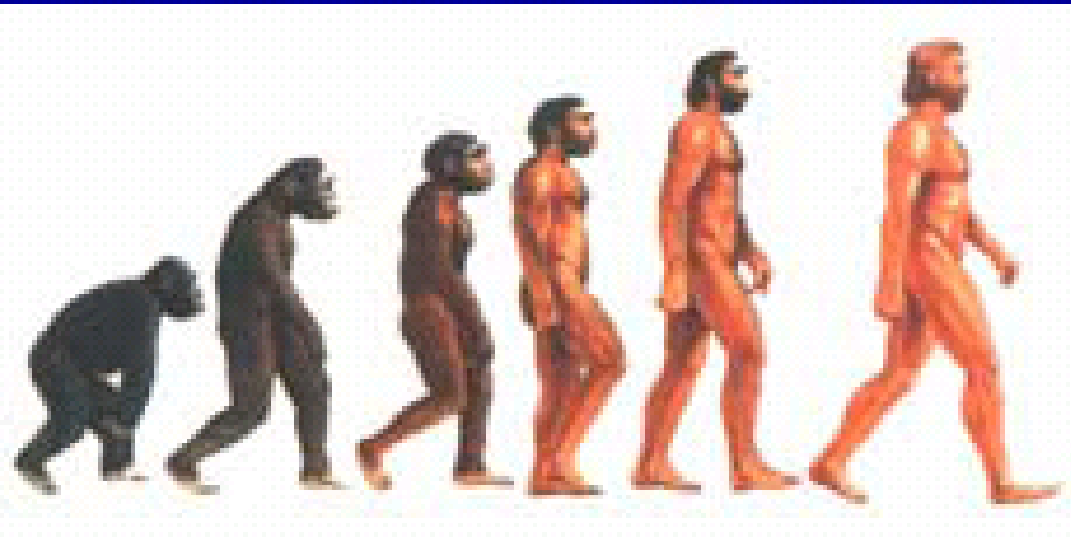
Hyperglycaemic treatment	Metformin (UKPDS) Sulfonylureas/insulin
Risk factor reduction	Hypertension Hyperlipidaemia
Antiplatelet treatment	Aspirin Clopidogrel
ACE inhibition	Ramipril
Lifestyle?	

ACE, angiotensin converting enzyme; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study.

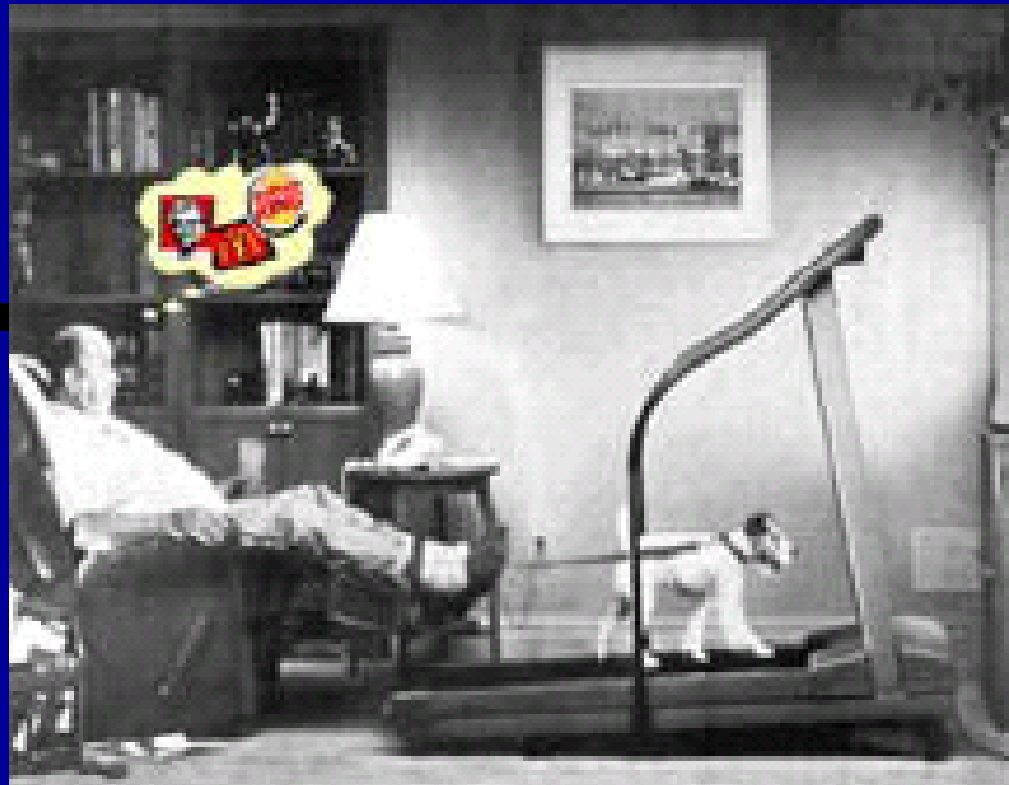
Correspondence to:
Dr Miles Fisher, Glasgow
Royal Infirmary, Glasgow
G31 2ER, UK;
miles.fisher@
northglasgow.scot.nhs.uk

Abbreviations: ACE, angiotensin converting enzyme; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; CAPRIE, Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events; CARE, Cholesterol and Recurrent Events; DAIS, Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation; LIPID, Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; LIPS, Lescol Intervention Prevention Study; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study; VA-HIT, Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial; 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study

IPOSTESI DEL GENOTIPO "RISPARMIATORE"



+



=

