

LE NUOVE
FRONTIERE
DEL DOLORE
CRONICO

Il dolore cronico nel diabete

Ezio Faglia

UO di Diabetologia
Centro per la cura del piede diabetico

IRCCS Multimedica

TIME
DIABETES
ARE YOU AT RISK?
 WHO'S GETTING IT
 WHY IT'S STRIKING SO MANY
 WHAT YOU CAN DO TO FIGHT IT
 MELISSA GUNDEL, 35, from "The Hot Chick" Diabetes
 JACK ACTS HIS AGE
 www.time.com

Time Magazine

the diabetes epidemic

what it means to society

BY DAVID G. KATZ
 President and Director
 of the American Diabetes Association

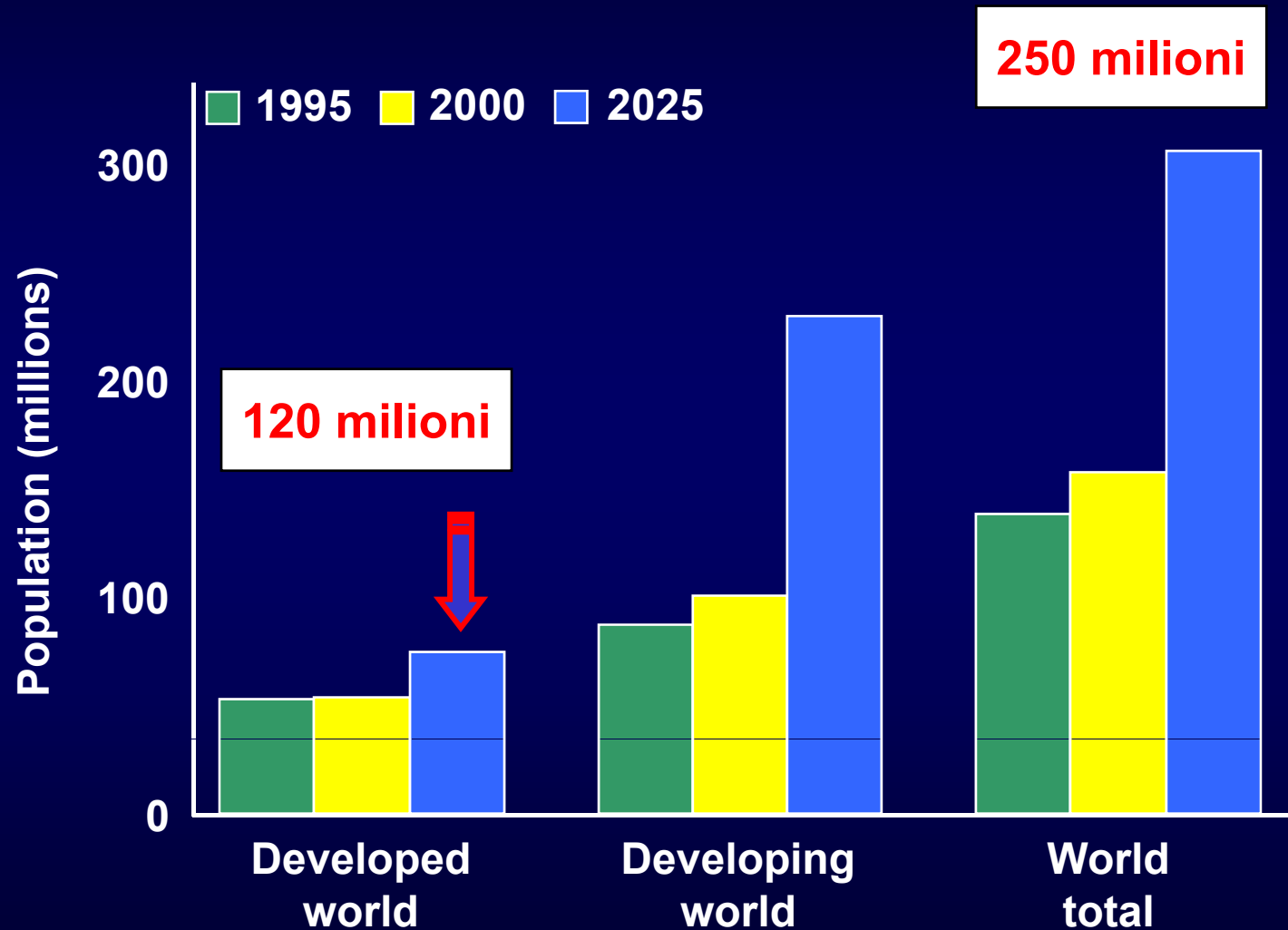
One in 10 Americans has the U.S. has 24 million, and the number is rising. The new face of diabetes is the young person. It's not just a disease of old age, it's a disease of all ages. And it's a disease that's spreading so fast that it's now the leading cause of blindness, kidney failure, and heart disease in the United States. It's a disease that's taking a toll on our health, our economy, and our lives.

The most common form of diabetes is type 2. It's a disease that's linked to obesity and sedentary lifestyle. It's a disease that's linked to eating too much fat and sugar. It's a disease that's linked to not exercising enough. It's a disease that's linked to not getting enough sleep. It's a disease that's linked to not managing stress. It's a disease that's linked to not taking care of yourself.

But the good news is, there are things you can do to prevent or delay the onset of diabetes. You can eat a healthy diet. You can exercise regularly. You can get enough sleep. You can manage your stress. You can take care of yourself. You can live a healthy life.

The American Diabetes Association is a national organization that's dedicated to helping people with diabetes. We have a lot of resources available to help you. We have a website, we have a helpline, we have a support group. We have a lot of things you can do to help yourself.

Il diabete: è un problema ?



King H, et al. Diabetes Care 1998

IL DIABETE IN ITALIA

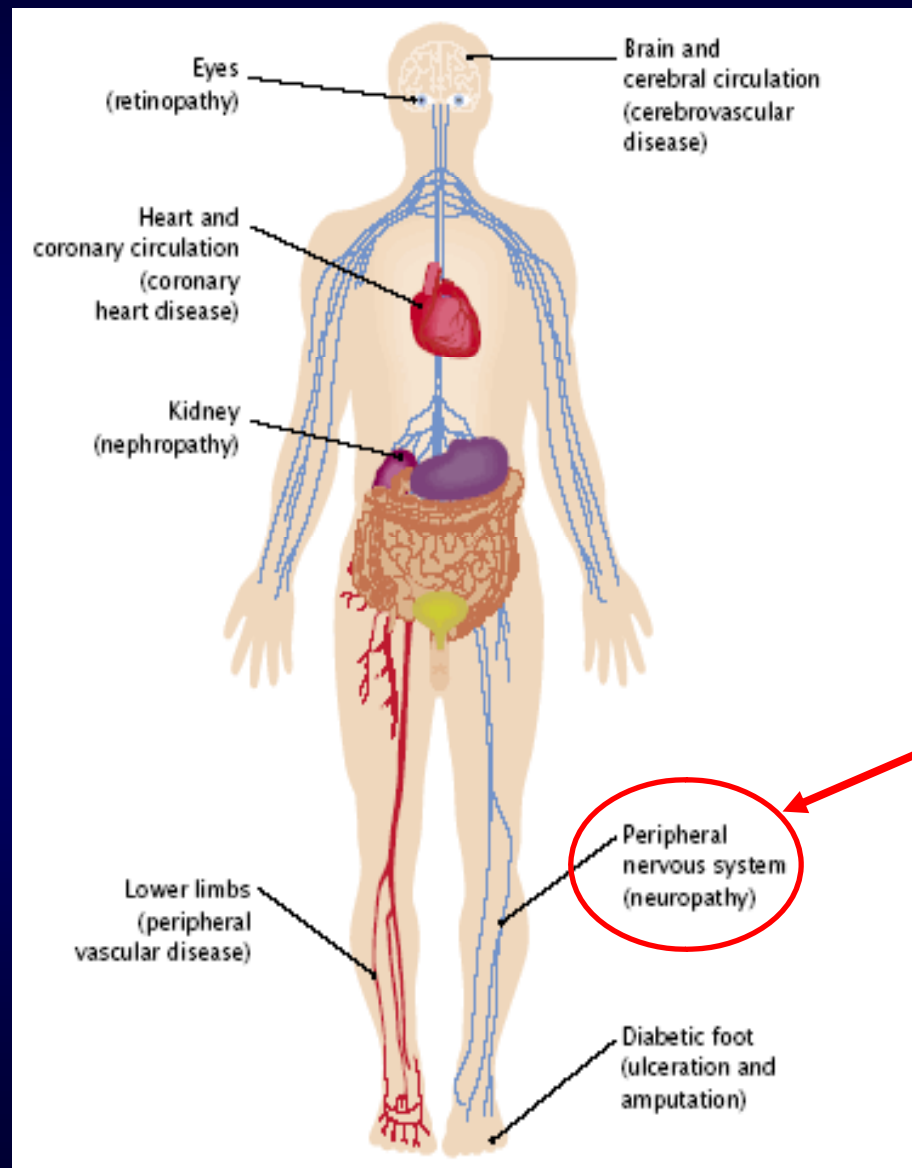
DEFINIZIONE

in Italia la prevalenza del diabete si aggira attorno al **4.5 %**, con circa **2 milioni e 643 mila** persone con una **diagnosi certa** di diabete mellito.

I pazienti diabetici di **tipo 1** sono circa il **5.7 %** della popolazione dei diabetici (circa **150.000**).

ISTAT 2005, Associazione Medici Diabetologi 2006

IL DIABETE O LE COMPLICANZE ?



NEUROPATIA DIABETICA

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

IL DIABETE E IL DOLORE



IL DIABETE

tanto
è in grado
di **procurare** dolore
tanto
è in grado
di **eliminare** il dolore

LA STORIA

Le opere antiche che descrivono il diabete, come ad esempio quella del medico greco-romano Areteo di Cappadocia del I 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.

S. Antonio Consensus Conference

*“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”*

NEUROPATIA DIABETICA

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

NEUROPATIA DIABETICA

NEUROPATIE DIFFUSE

- POLINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORIA
SIMMETRICA DISTALE

NEUROPATIE FOCALI

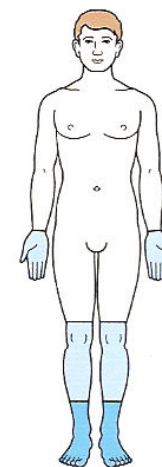
- neuropatie dei nervi cranici
- radicolopatia
- plessopatia
- mononeuropatia

NEUROPATIA DIABETICA

Sintomi nella neuropatia distale simmetrica

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

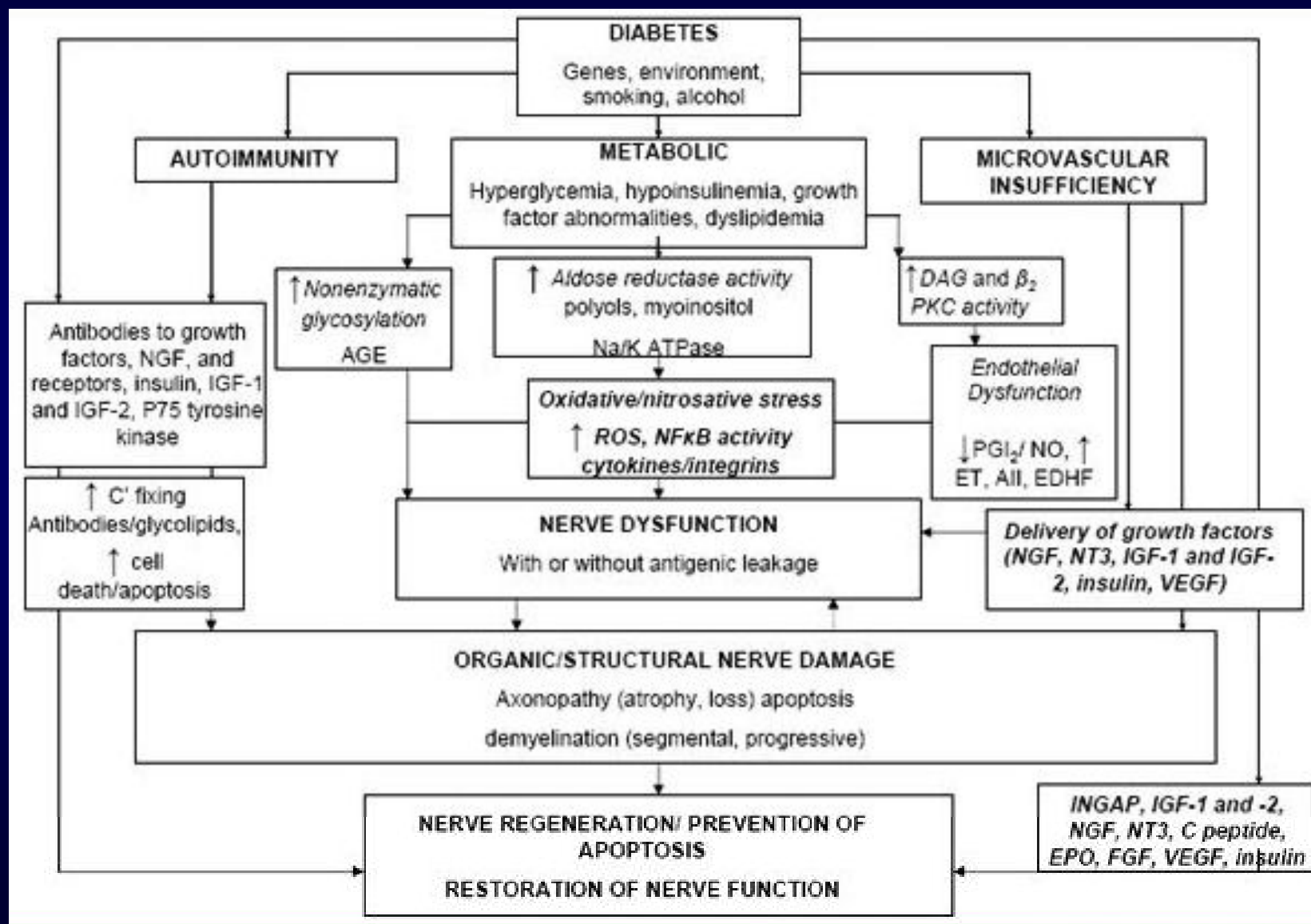
Neuropatia sensitivo-
motoria simmetrica
diffusa



**manifestazioni
a calza**

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

EZIOPATOLOGIA



EZIOPATOLOGIA

GENESI MULTIFATTORIALE

- glicazione non enzimatica
- iperattività della via dei polioli
- alterazione del metabolismo dei fosfoinositidi
- stress ossidativo
- microangiopatia
- deficit di nerve growth factor.....

EZIOPATOLOGIA

Table 2—Treatment of diabetic neuropathy based on the putative pathogenetic mechanisms

Abnormality	Compound	Aim of treatment	Status of RCTs
Polyol pathway ↑	Aldose reductase inhibitors	Nerve sorbitol ↓	
	Sorbinil		Withdrawn (AE)
	Tolrestat		Withdrawn (AE)
	Ponalrestat		Ineffective
	Zopolrestat		Withdrawn (marginal effects)
	Zenarestat		Withdrawn (AE)
	Lidorestat		Withdrawn (AE)
	Fidarestat		Effective in RCTs, trials ongoing
	AS-3201		Effective in RCTs, trials ongoing
Myo-inositol ↓ Oxidative stress ↑ Nerve hypoxia ↑	Epalrestat	Nerve <i>myo</i> -inositol ↑ Oxygen free radicals ↓ NBF ↑	Marketed in Japan
	Myo-inositol		Equivocal
	α-Lipoic acid		Effective in RCTs, trials ongoing
Protein kinase C ↑	Vasodilators	Angiogenesis ↑ NBF ↑	
	ACE inhibitors		Effective in one RCT
	Prostaglandin analogs		Effective in one RCT
	phVEGF ₁₆₅ gene transfer		RCTs ongoing
	Protein kinase C-β inhibitor (ruboxistaurin)		RCTs ongoing
C-peptide ↓	C-peptide	NBF ↑	Studies ongoing
Neurotrophism ↓	Nerve growth factor (NGF)	Nerve regeneration, growth ↑	Ineffective
	BDNF	Nerve regeneration, growth ↑	Ineffective
LCFA metabolism ↓	Acetyl-L-carnitine	LCFA accumulation ↓	Ineffective
GLA synthesis ↓	γ-Linolenic acid (GLA)	EFA metabolism ↑	Withdrawn
NEG ↑	Aminoguanidine	AGE accumulation ↓	Withdrawn

AE, adverse event; AGE: advanced glycation end product; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; EFA: essential fatty acid; LCFA, long-chain fatty acid; NBF, nerve blood flow; NEG, nonenzymatic glycation; RCT, randomized clinical trial.

**Diabetic Neuropathies. Statement by the American Diabetes Association
Diabetes Care 28,956-962,2005**

EZIOPATOLOGIA

**comparsa e progressione della
polineuropatia simmetrica distale
sono correlate al controllo glicemico**

NEL TEMPO

EZIOPATOLOGIA

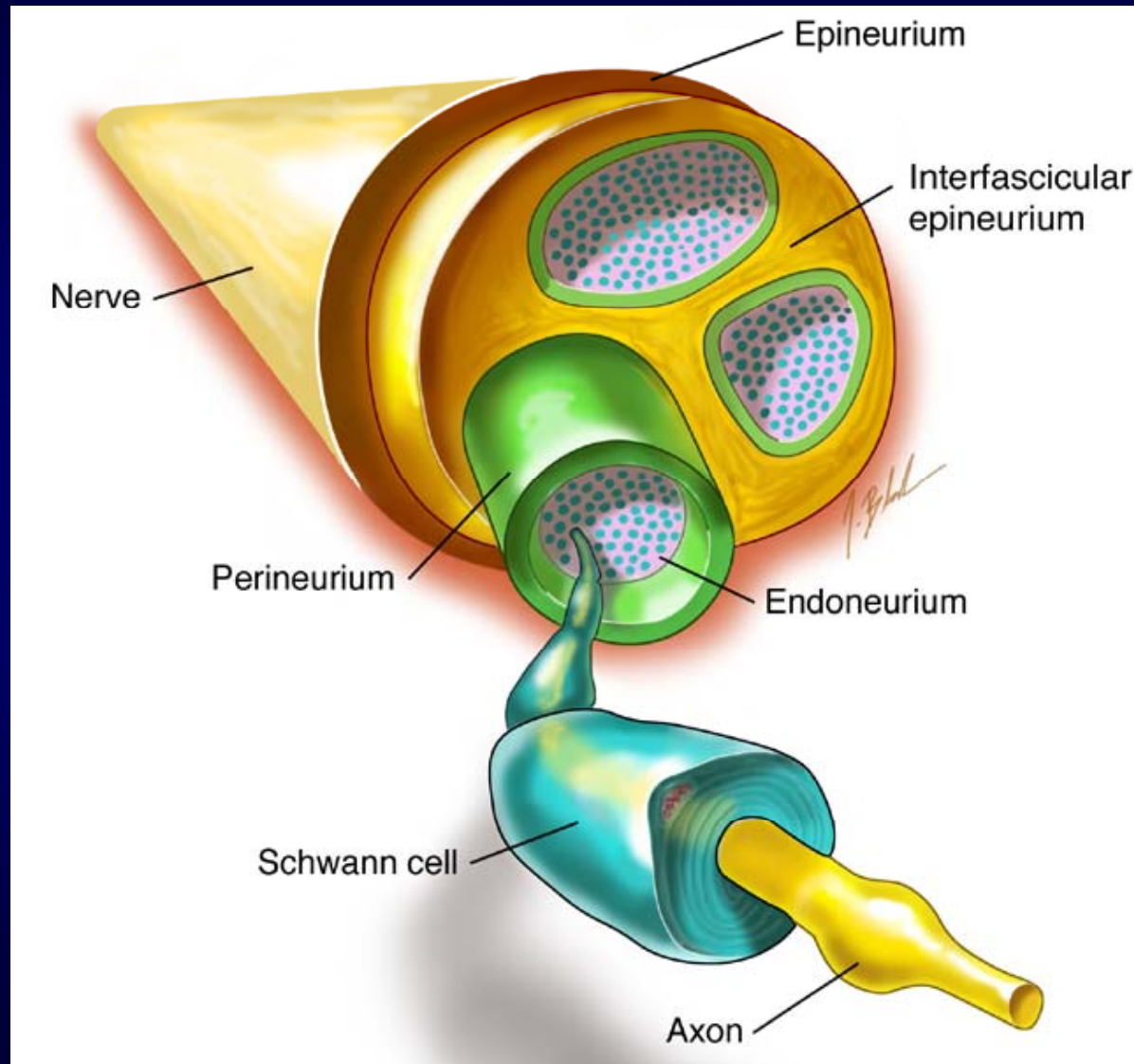
**comparsa e progressione della
polineuropatia simmetrica distale
sono correlate al controllo glicemico**

NEL TEMPO

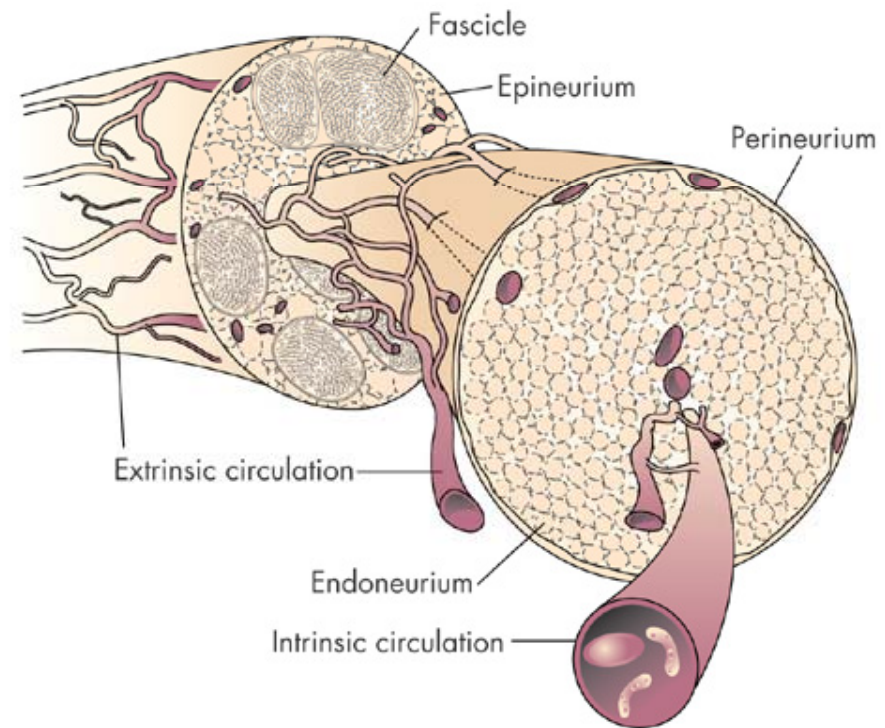
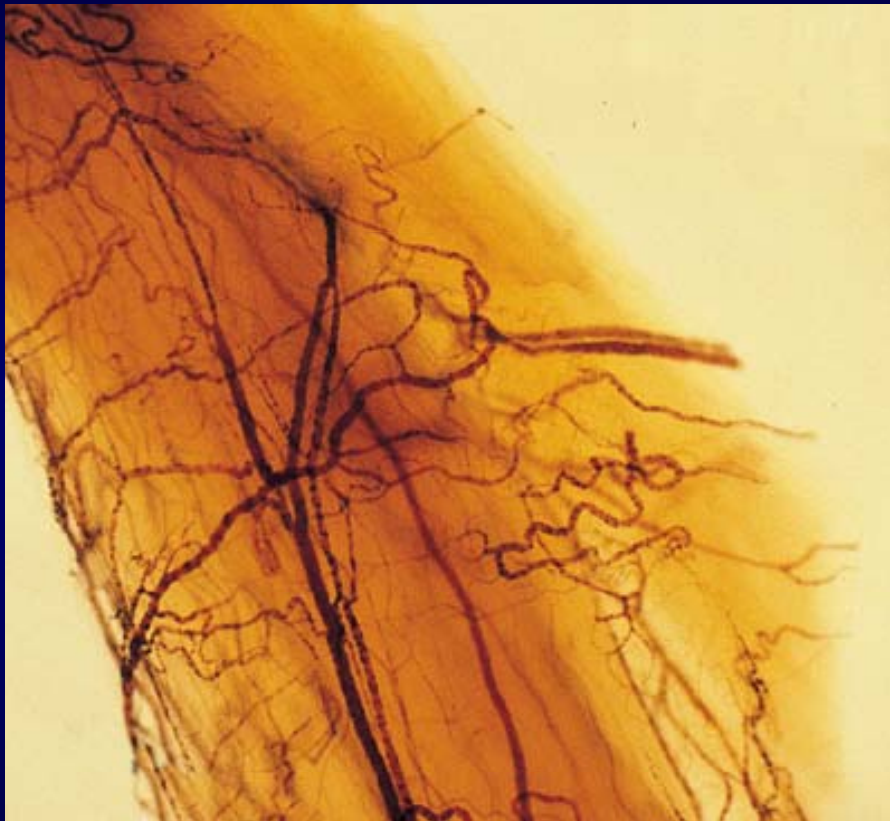
terapia della neuropatia diabetica

**È provato che
l'ottimale controllo metabolico
protratto per anni
che previene l'insorgenza e
rallenta l'evoluzione**

STRUTTURA DEL NERVO PERIFERICO



VASCOLARIZZAZIONE DEL NERVO PERIFERICO



MICROANGIOPATIA DIABETICA

NEURROPATIA DIABETICA: EPIDEMIOLOGIA

DEFINIZIONE

il 30% dei diabetici manifesta

SEGNI CLINICI DI NEUROPATIA

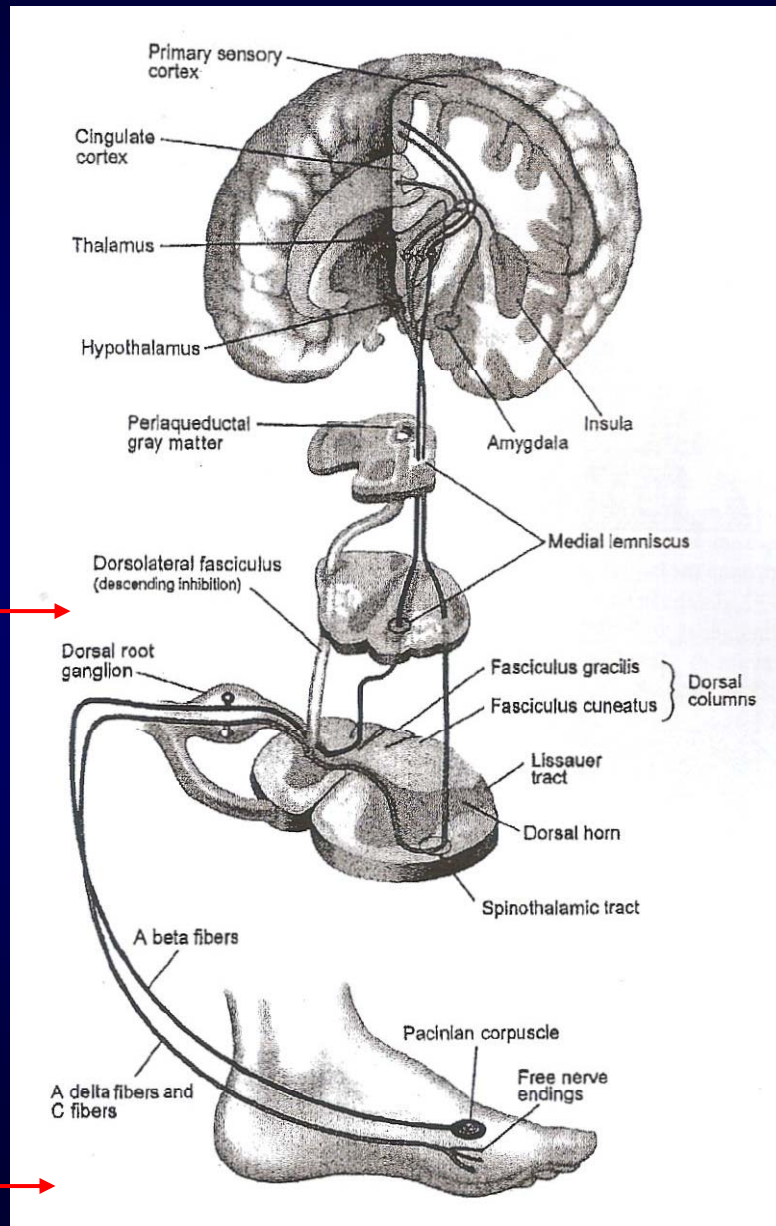
dopo 15 anni di malattia

L'80% ha segni strumentali

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

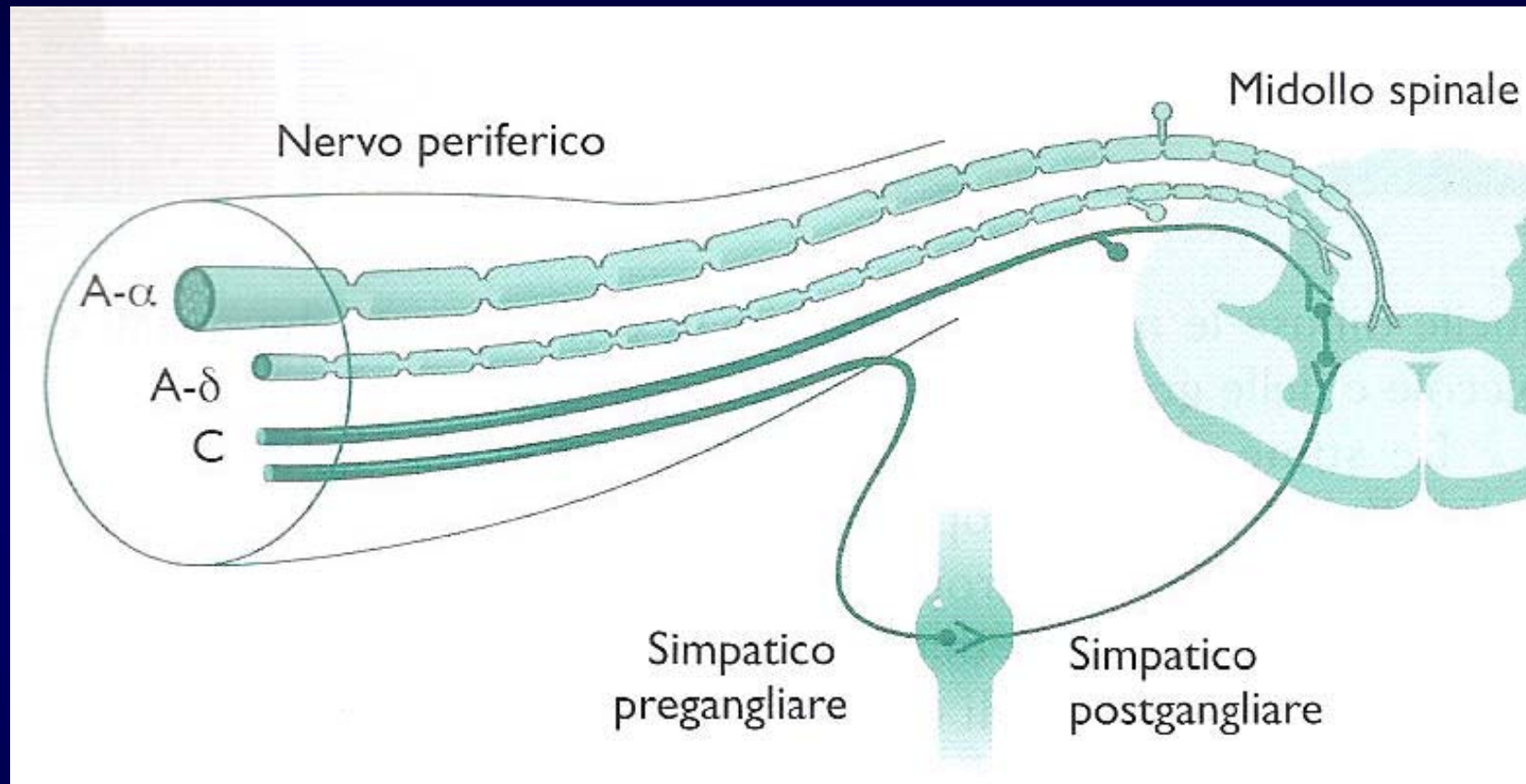
NEUROPATIA DOLOROSA DIABETICA



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

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

COMPONENTI DEI NERVI CUTANEI



A-α: mieliniche, veloci, motorie, propiocezione

A-δ: mieliniche, dolorifica profonda

C: amieliniche, dolore da calore

Esame della sensibilità: elettromiografia

misura la velocità di conduzione

(demyelinizzazione)

e l'ampiezza del potenziale

(degenerazione assonale)

non evidenzia alterazioni delle piccole fibre:

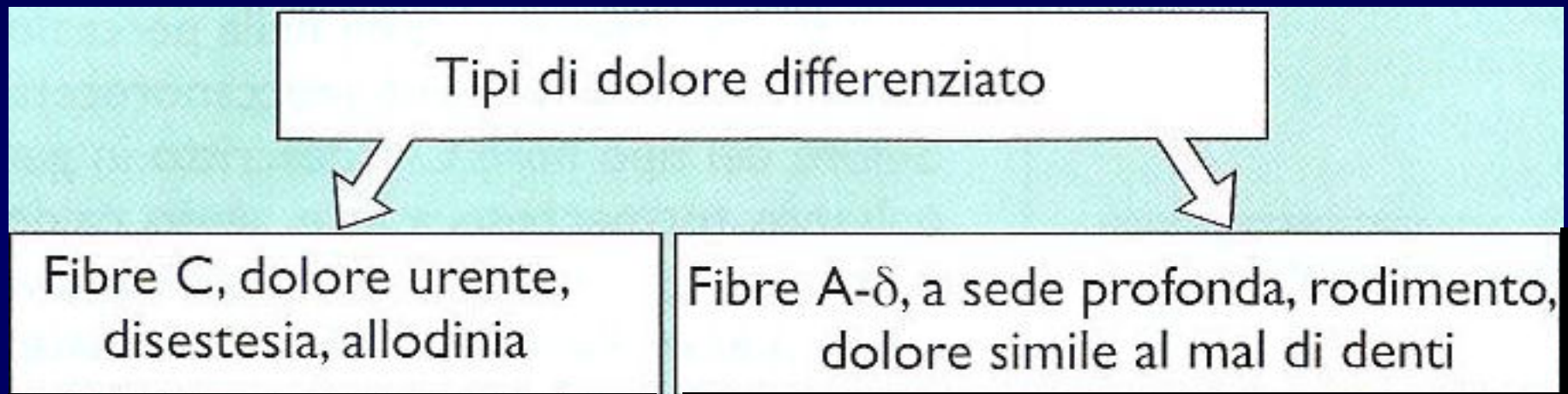
**l'esame può essere negativo nelle
neuropatia dolorosa (A- δ)**

Esame della sensibilità: elettromiografia

**Distal symmetric polyneuropathy,
the most common form of diabetic neuropathy,
usually involves small and large nerve fibers.**

**Small-nerve fiber neuropathy often
presents with pain
and loss of intraepidermal nerve fibers,
but without objective signs or
electrophysiologic evidence of nerve damage.**

COMPONENTI DEI NERVI CUTANEI



DIFFERENZA DI TRATTAMENTO ?

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**

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

NON è provato che

l'ottimale controllo metabolico

diminuisca

l'intensità del dolore

ACUTAMENTE

terapia della neuropatia diabetica

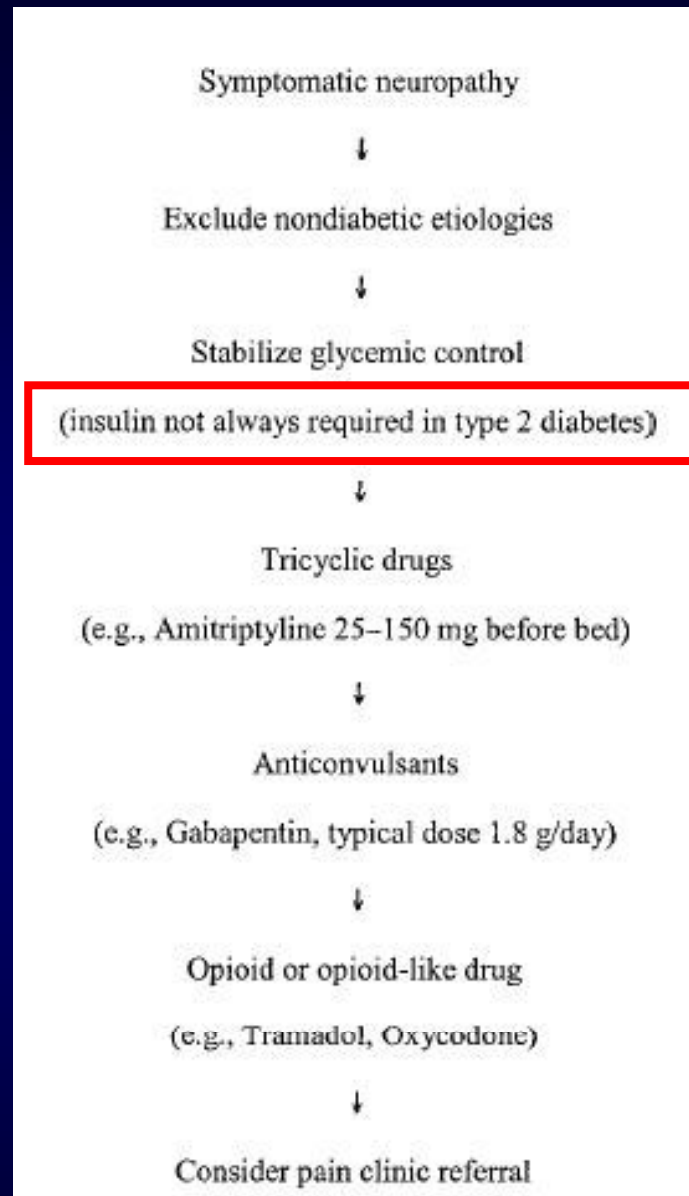
i trattamenti disponibili

non porteranno a una

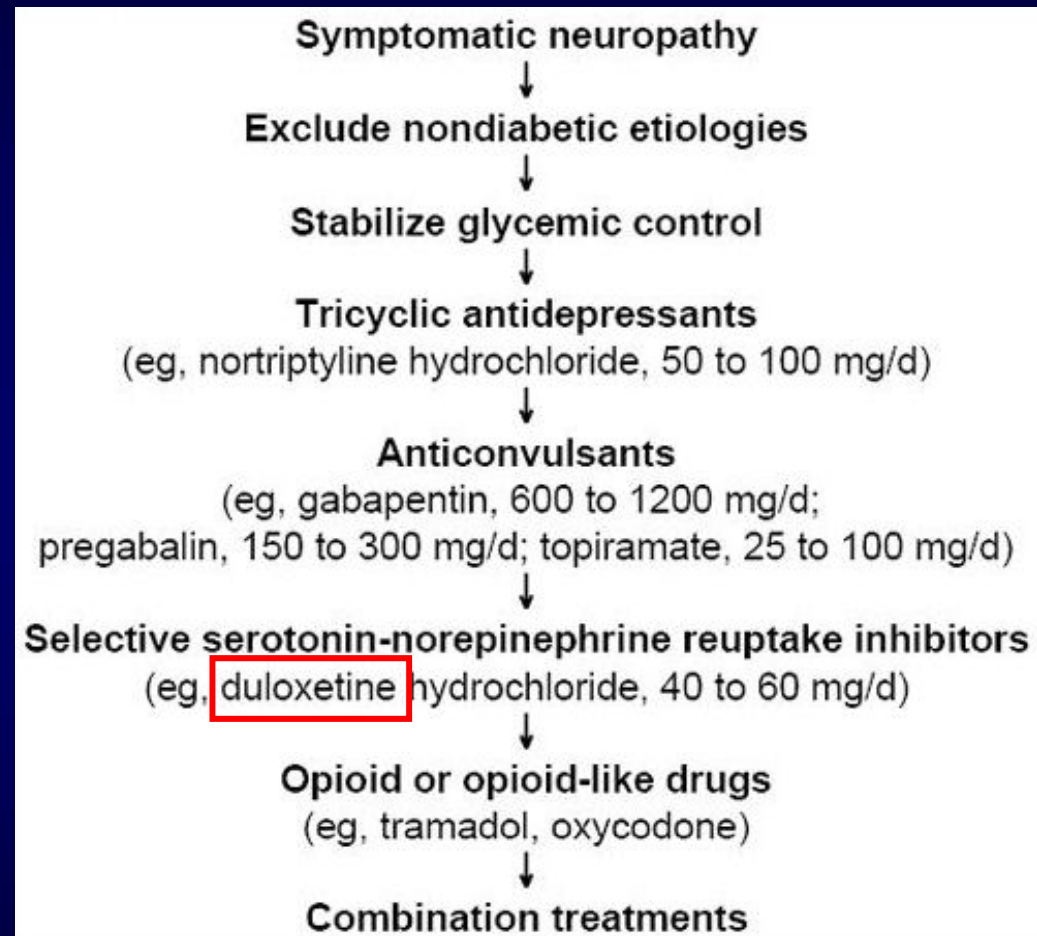
scomparsa del dolore

ma

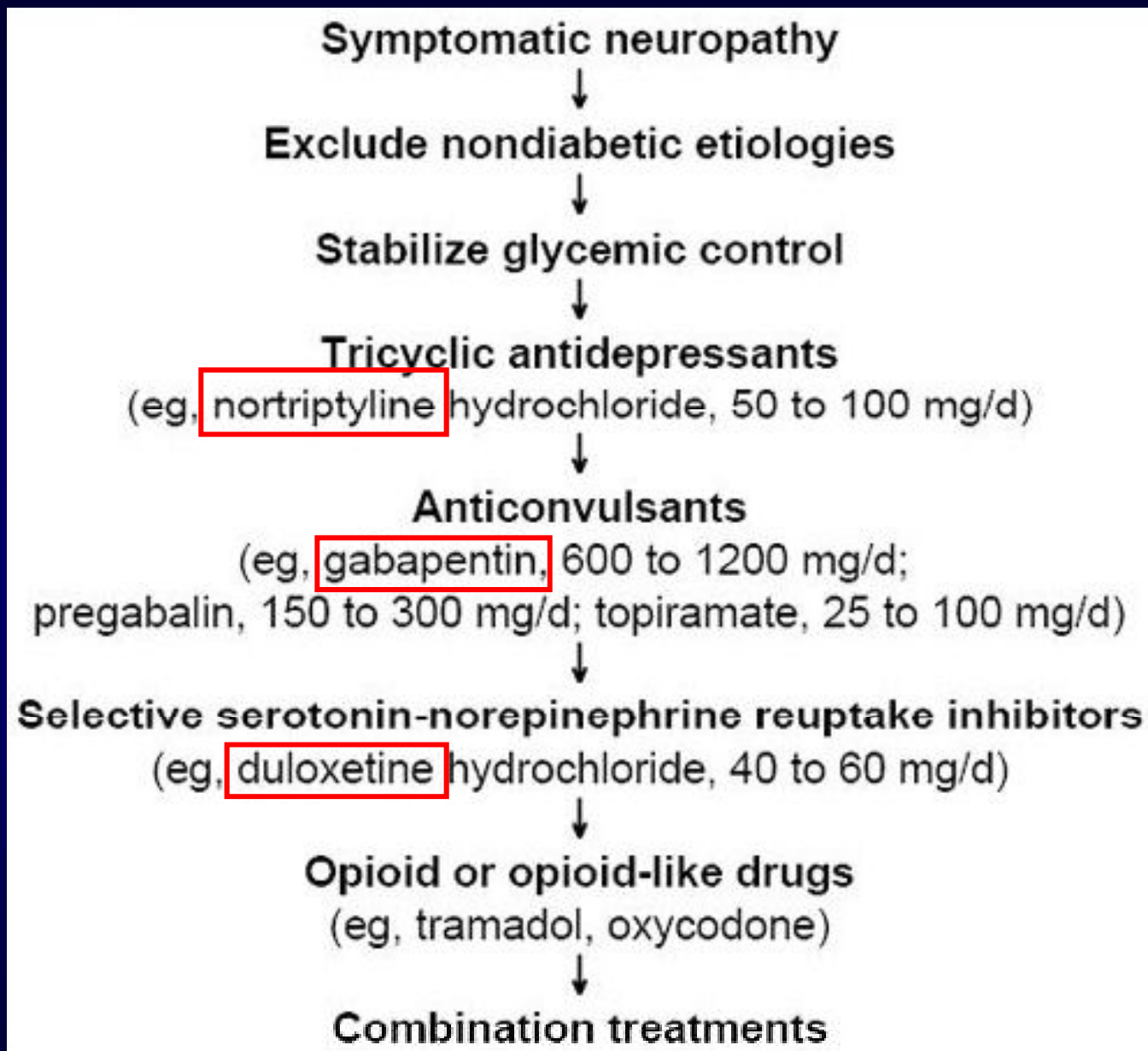
a una sua riduzione **NEL TEMPO**



ADA 2005



Am Ass Clin Endo 2007



Am Ass Clin Endo 2007

NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA

how strong is the evidence for
the efficacies of
different drug treatments for
neuropathic pain?

Kalso E. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(4):186-187

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

**è l'unico farmaco specificamente
indicato per il trattamento della
neuropatia diabetica dolorosa**

(3 clinical trial)

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

terapia della neuropatia diabetica

DULOXETINA

**vertigini, nausea, sonnolenza,
stipsi, sudorazione....**

**Controindicato: anti-MAO,
ciprofloxacina, insufficienza
epatica e renale**

terapia della neuropatia diabetica

PREGABALIN

**Specificamente approvato per il
trattamento del dolore
neuropatico in generale.**

**Giudicato efficace anche nei
diabetici in 3 clinical trial**

terapia della neuropatia diabetica

Aggiornamenti

Gabapentin e pregabalin nel dolore neuropatico cronico

Bollettino d'informazione sui farmaci, Ottobre 2005 [AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco](#)

- [Introduzione](#)
 - Definizione e fisiopatologia del dolore neuropatico cronico
 - Caratteristiche cliniche del dolore neuropatico cronico
 - La terapia del dolore neuropatico cronico: gabapentin e pregabalin
- [Materiali e metodi](#)
- [Risultati](#)
 - [Efficacia nella polineuropatia diabetica](#)
 - Efficacia nella nevralgia post-erpetica
 - Sicurezza
- [Conclusioni](#)
 - Prove di efficacia e indicazioni registrate
- [Bibliografia](#)

terapia della neuropatia diabetica

PREGABALIN

**riduzione del dolore del 50% nel
50% dei pazienti**

**effetti collaterali: vertigini,
sonnolenza, edema periferico**

terapia della neuropatia diabetica

GABAPENTIN

1 clinical trial

riduzione (modesta) del dolore

plurisomministrazioni/die

vertigini e sonnolenza

terapia della neuropatia diabetica

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Pochi trial. Pochi pazienti.

necessità di dosi alte con:

**ritenzione urinaria, stipsi,
ipotensione ortostatica, **aritmie****

ELETTROSTIMOLAZIONE

FREMS

Frequency Rhythmic Electrical Modulation System

**treni di sequenze di impulsi elettrici (tipo spike),
caratterizzati da una minima quantità di carica,
variabili in frequenza e durata secondo schemi prestabiliti.**

**Un segnale elettrico che agisce direttamente
sul sistema dei canali ionici trans-membrana,
può indurre modificazioni funzionali su
qualsiasi sistema cellulare/tissutale,
attraverso la modulazione della sua soglia di
risposta**

ELETTROSTIMOLAZIONE

**Effectiveness of
frequency-modulated electromagnetic
neural stimulation in the treatment of
painful diabetic neuropathy.**

Bosi E et al Diabetologia. 2005 48:817-23

ELETTROSTIMOLAZIONE

Pain Score Evaluation

**Visual Analog Scale VAS (0-100)
intra-treatment evaluation**

• Treatment (N=34)	Placebo	Lorenz
• Day	NS	p = 0.0036
• Night	NS	p = 0.025

ELETTROSTIMOLAZIONE

**frequency-modulated electromagnetic
neural stimulation (FREMS)**

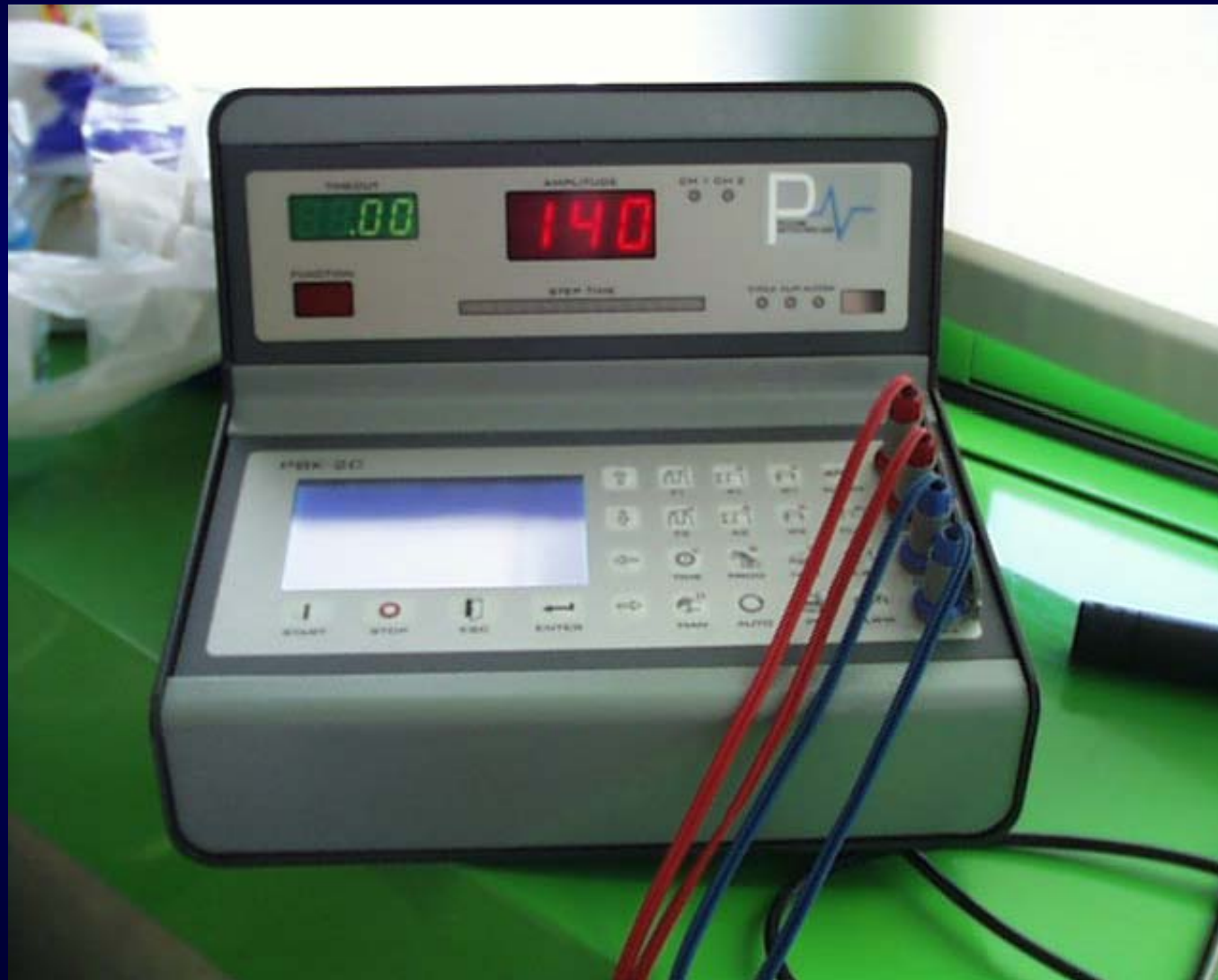
Conclusions/interpretation

**FREMS is a safe and
effective therapy for **neuropathic pain** in patients
with diabetes and is able to modify some
parameters of peripheral nerve function.**

Bosi E et al Diabetologia. 2005 48:817-23

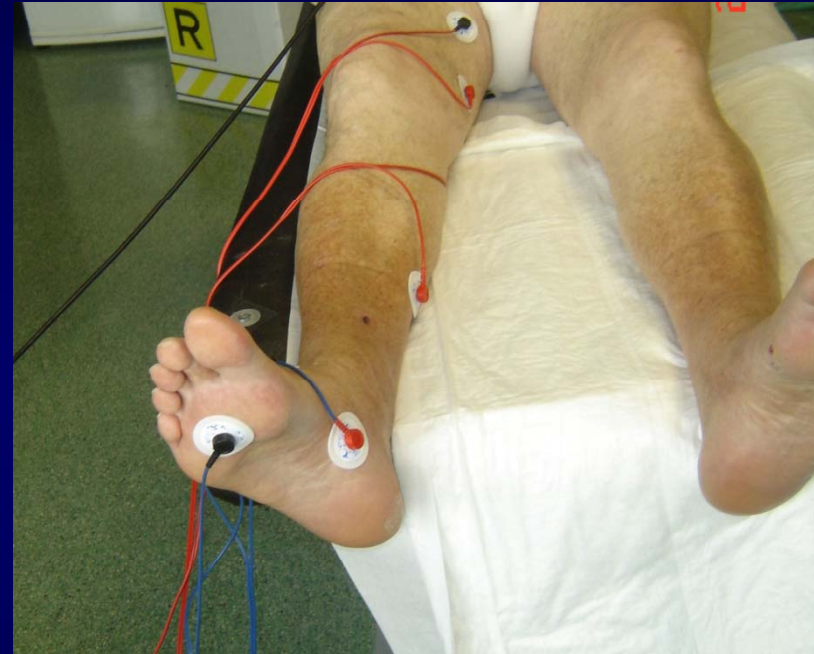
Esame della sensibilità: segni negativi

ELETTROSTIMOLAZIONE



Esame della sensibilità: segni negativi

ELETTROSTIMOLAZIONE



neuropatia diabetica dolorosa

Esame della sensibilità: segni negativi

ELETTROSTIMOLAZIONE



dolore ischemico + da ulcera

QUANTIFICAZIONE DEL DOLORE

- **VAS**



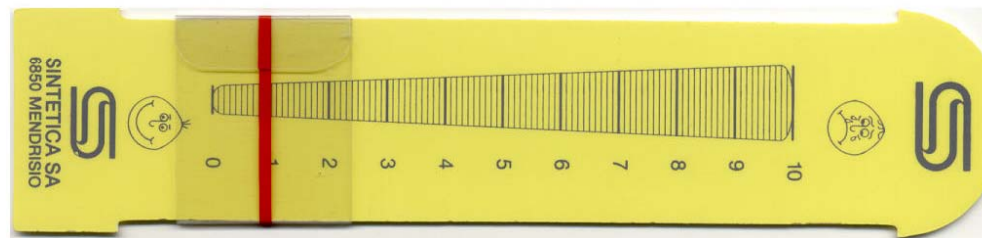
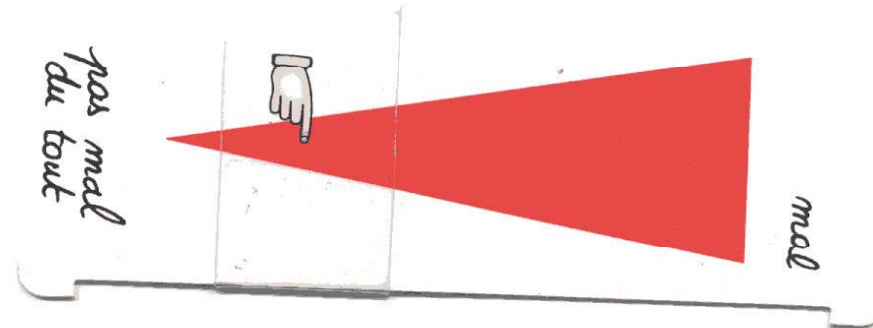
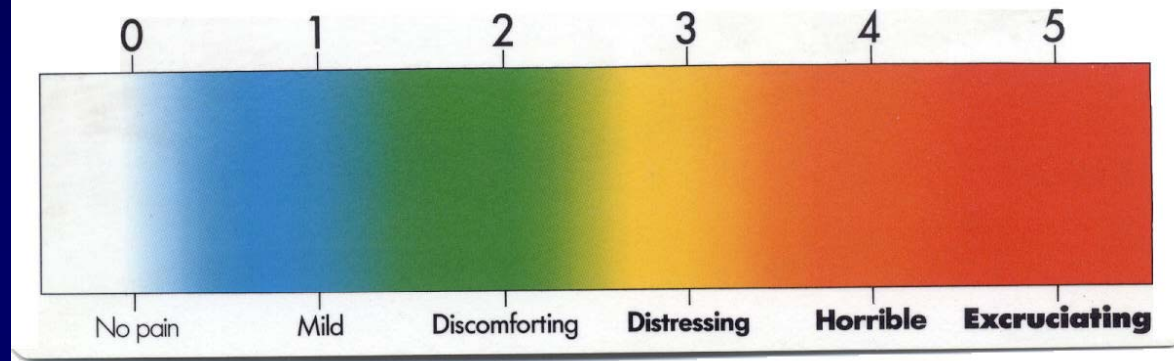
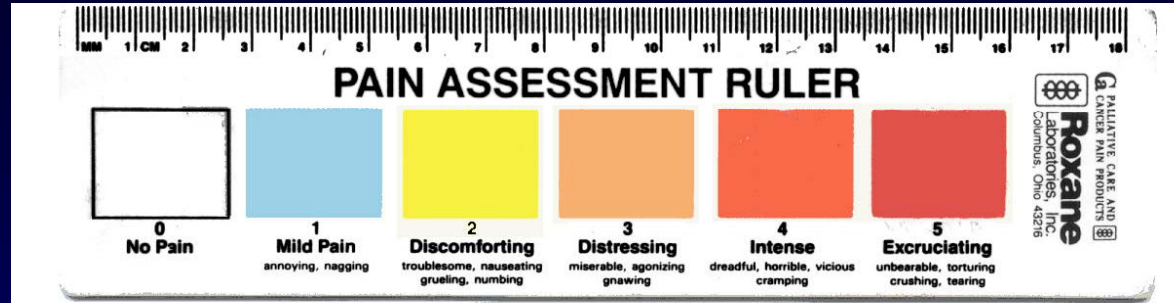
- **NRS**



- **PGIC** (patient global impression of change scale)

Come è variato il suo stato di salute generale dall'inizio della terapia?

estremamente migliorata
molto migliorata
minimamente migliorata
invariata
minimamente peggiorata
molto peggiorata
estremamente peggiorata



Faces Pain Rating Scale



0



1



2



3



4

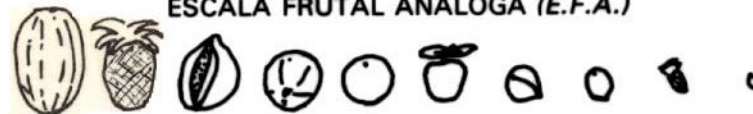


5



CLINICA
DEL
DOLOR

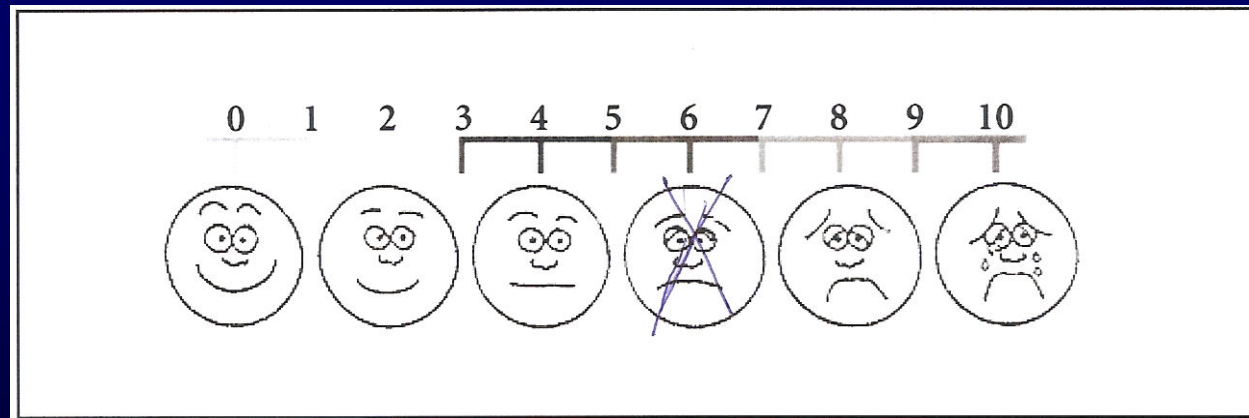
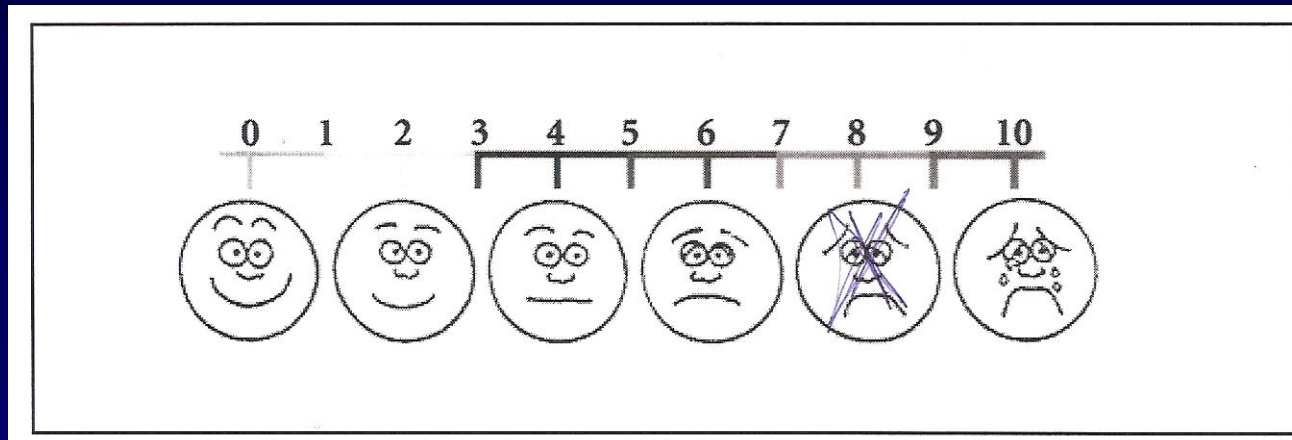
ESCALA FRUTAL ANALOGA (E.F.A.)



10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

ESCALA VISUAL ANALOGA (E.V.A.)

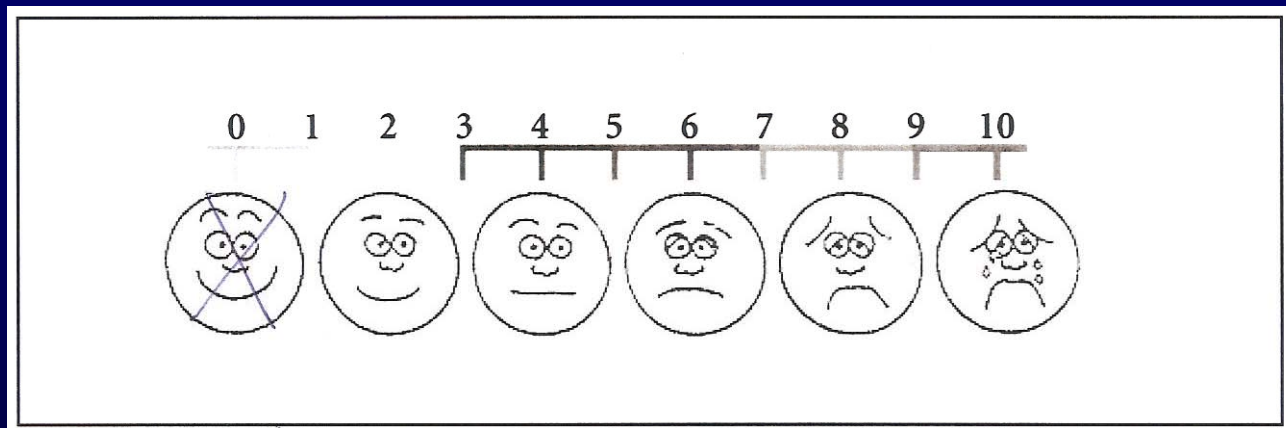
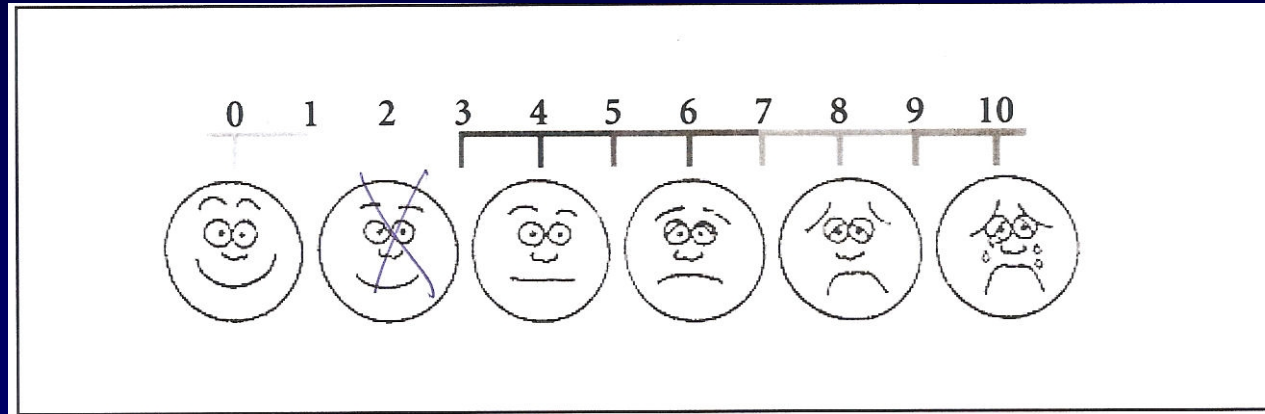
ELETTROSTIMOLAZIONE



Scala di Monk-Baker

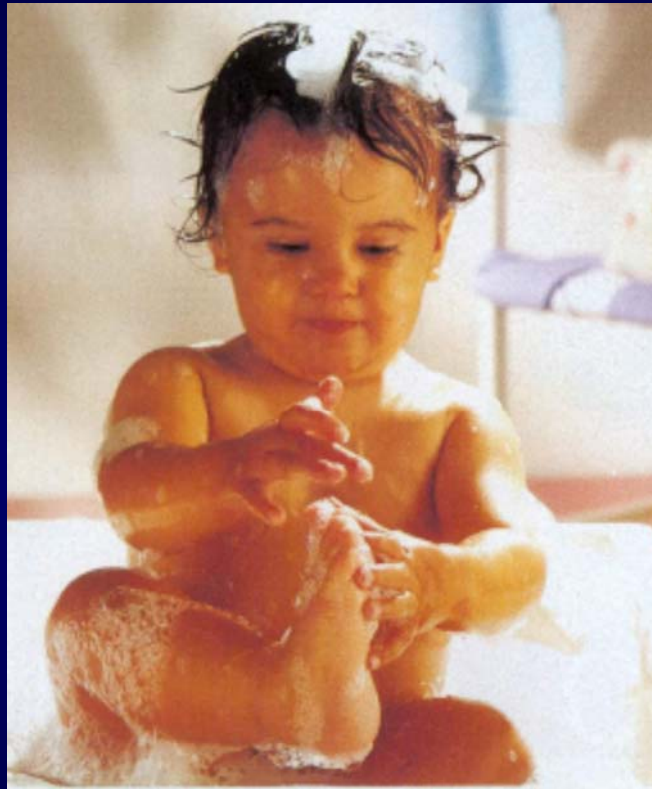
Esame della sensibilità: segni negativi

ELETTROSTIMOLAZIONE



18 applicazioni 5/7 in 26 giorni

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Ezio Faglia