

Journal Club 17 giugno 2005

***Caso clinico:
diabete e dolore***

Simone Franzoni



Gruppo di ricerca geriatrica



Perchè ?

- EMG serve
- No terapia dolore in paziente con neuropatia diabetica
- Esame neurologico sensibilità
- Mancanza step OMS per terapia dolore neuropatico



European Union Geriatric
Medicine Society

Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus

European Diabetes Working Party
for Older People
2001-2004



For review by:

International Diabetes Federation (IDF)
(European Region)
European Association for the Study of Diabetes (EASD)
St Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group

Tel. 00 44 (0)2476 528203
Fax. 00 44 (0)2476 524963
Contact: alan.sinclair@wbs.ac.uk

EMA
EUROPEAN MEDICINES AGENCY

GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICAL PRODUCTS INTENDED FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

2004

**International
Guidelines on the
Out-patient Management
of Diabetic Peripheral
Neuropathy**

Caso clinico: fdn, 77 anni, F

- Nubile, scolarità elementare, casalinga
- Vive sola con l'aiuto dei nipoti
- **Motivo del ricovero (MdF):** peggioramento cammino con cadute; disturbi cognitivi e comportamentali (da 8 mesi: apatia, aggressività, affaccendamento, iperfagia); recente recidiva sincope ndd con trauma cranico non commotivo ('02, '04); prurito con lesioni da grattamento dorso e arti
- **Sintesi anamnestica:** 3° ricovero in 3 anni in IDRG per migliorare sicurezza cammino. In questo periodo non era stata ricoverata in altro ospedale.

DIAGNOSI INGRESSO

- Disturbo dell'equilibrio e della marcia a genesi mista
- Diabete mellito tipo 1 in fase di complicanze:
 - insufficienza renale cronica moderato-severa
 - retinopatia con ipovisus (laserterapia '99)
 - polineuropatia sensitivo-motoria arti inferiori
 - amputazione III dito piede destro per osteomielite ('03)
- Ipertensione arteriosa sistemica III grado a rischio cardiovascolare molto elevato
- Arteriopatia obliterante arti inferiori (Fontaine III)
- Obesità moderata; dislipidemia IIb; colelitiasi
- Anemia lieve da disordine cronico
- Ernia jatale con esofagite da reflusso ('01); gastrite cronica

Es.obiettivo

- Discromie cutanee gambe con edemi declivi >dx; iposfigmia pedidie
- *Nervi cranici*: normali; pupille isocoriche, isocicliche, normoreagenti allo stimolo luminoso; normoacusia;
- *Motilità e tono muscolare*: prove di forza segmentaria normali; sequenze motorie e movimenti alternati indenni; lieve ipertono plastico
- *Sensibilità*: normale sensibilità superficiale e profonda (?)
- *Andatura e postura*: Romberg +, deambulazione insicura (ausilio)
- *Funz.cerebellare*: prova indice-naso normale; adiadococinesia assente
- *ROT*: ridotti arti sup., assenti arti inf.
- Babinski assente
- *Riflessi primitivi*: gabbellare +, Muso e palmo-mentoniero assente

Assessment Multidimensionale (ingresso)

- **Mini - Mental State Examination** 29/30
- **Clock Drawing Test** 8/10
- **Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog)** 8/70
- **Geriatric Depression Scale** 7/15

- **Scala Tinetti** E=10 + A=7 Tot.= 17/28
- **Physical Performance Test** 15/28
- **BADL** 1/6 funzioni perse
- **IADL** 5/8 funzioni perse

Assessment Multidimensionale (ingresso)

- Peso corporeo (Kg) 92
- Press.art.sistemica (mmHg) 150/70
- Body Mass Index (18.5-24.9) **36.8**
- I.Prognostico Nutrizionale (<35) **44.1**

Programma diagnostico- terapeutico- riabilitativo

- Riabilitazione motoria (riduzione rischio cadute)
- Approfondimento diagnostico decadimento cognitivo e disturbi comportamentali
- Monitoraggio funzione cardiovascolare ed equilibrio glicometabolico
- Valutazione funzione renale
- Consulenza dermatologica

Esami di laboratorio (ingresso – dimissione)

Globuli rossi	(4.1-5.1milioni/mm ³)	3.6	3.6
• Hb	(12-16 g/dl)	10.7	10.9
• Hct	(37-47%)	32	32
• MCV	(82-96 fl)	88	87
• Reticolociti	(2-20‰)	18	

Piastrine (150-450 mila/mm³) 322 374

Globuli bianchi (4-10mila/mm³) 7.4 7.7

Formula leucocitaria:

• neutrofili	(40-75%)	63	58
• eosinofili	(0-5%)	5	6
• basofili	(0-2%)	0	2
• infociti	(20-50%)	25	26
• monociti	(2-12%)	7	7

VES (1-12 mm/ora) **8** **4**

PCR (<0.5 mg/dl) **1.5**

Proteine totali	(6-8 g/dl)	6.2	
• albumina	(>3.5 g/dl)	2.8	2.8
• alfa1	(1.5-5%)	2.6	2.9
• alfa2	(6-12%)	17.5	17.5
• beta	(7-14%)	15.2	14.8
• gamma	(11-21%)	19.8	20.2

Esami di laboratorio (ingresso – dimissione)

Glucosio (65-110 mg/dl) **326** **147**
 Urea (18-50 mg/dl) **88** **97**
 Creatinina (0.5-1.1 mg/dl) **2.3** **2.6**
 Colesterolo (<200 mg/dl) **250**
 Trigliceridi (40-200 mg/dl) 162

Hg glicata (< 7%) **11**
 Clireance creatinina (ml/min) **24**
 HDL (40-85 mg/dl) 45

Sodio (130-146 mmol/l) 137 140
 Potassio (3.7-5.4 mmol/l) 4.5 3.8
 Cloro (95-110 mmol/l) 104 107

AST (1-35 U/l) 16 15
 gamma-GT (5-35 U/l) **61** **61**
 Colinesterasi (5.3-12.9*10³ U/l) 9.0
 Fibrinogeno (180-350 mg/dl) **618**

ALT (5-35 U/l) 18 15
 Fosfatasi alcalina (75-240 U/l) **280** **264**
 Bilirubina totale (0.1-1 mg/dl) 0.2 0.1

Calcio totale (2.2-2.7 mg/dl) **2.1**
 Ferro (50-150 ug/dl) **46**
 Transferrina (200-360 mg/dl) **195**

Ferritina (8-140 ng/dl) 76

FT4 (0.93-1.7 ng/ml) 1.0
 CEA (<3.4ng/ml) **3.5**

TSH (0.27-4.2 uU/ml) 1.1
 Alfa-feto (<7 ng/ml) 1.4

Es.urine: peso specifico (1.002-1.030) 1.010 pH (<8) 7 germi assenti proteine (< 20 mg/dl) **265**
Hb (< 10 ul) **25** Beta2 microglobulina (<2.4mg/l) **7.2** leucociti **+++** eritrociti **++**

Procedure diagnostiche effettuate in IDRIG

ECG: bradicardia sinusale, 58 bpm. iPQ 120ms. QRS di basso voltaggio. Asse elettrico - 20°. Normale progressione onda R nelle precordiali. Onda T negativa in aVL.

TC encefalo: esito ischemico (5 mm) capsula interna sx posteriormente. Modica atrofia cortico-sottocorticale più evidente all'insula con modico allargamento solchi periencefalici e cavità ventricolari. (Precedente 2002: solo lieve atrofia)

Valutazione neuropsicologica: deficit attenzione (sostenuta e selettiva) e aprassia (costruttiva, ideomotoria e buccofaciale).

Rispetto alla valutazione precedente (10/'03), lieve peggioramento prassia costruttiva.

Emogasanalisi venoso: pH 7.35; HCO₃ 23.0 mmol/l; BE -1.4 mmol/l.

Consulenza dermatologica: lesioni erosivo-crostose da grattamento arti inferiori e addome con aree di impetiginizzazione. Gentilyn 1 applicazione per 7 sere; Zirtec 1 compressa dopo cena. Controllo marker neoplastici (alfa-feto e CEA).

EMG arti inferiori: alterata funzionalità assonale compatibile con neuropatia diabetica (in peggioramento rispetto ultimo eseguito nel 2000)

Decorso clinico

- Esegue FKT motoria e alla dimissione cammina in modo cautelato senza ausili.
- Modificata terapia insulinica con migliore controllo dei valori glicemici.
- Educazione sanitaria.
- Sospeso ACE-inibitore per insufficienza renale. Utile controllo funzione renale e Hb per eventuale consulenza nefrologica (eritropoietina ?).
- In base all'anamnesi, TC encefalo e valutazione neuropsicologica, il decadimento cognitivo è da imputare alla copresenza di encefalopatia degenerativa e vascolare.
- Per elevati punteggi MMSE, patologia gastroesofagea, comorbidità e polifarmacologia non si utilizzato inibitori colinesterasi. Utile rivalutazione fra 6 mesi.
- Durante la degenza assenti disturbi di comportamento (disturbo adattamento domestico ?).

Assessment Multidimensionale (ingresso – dimissione)

- **Mini - Mental State Examination** 29/30 28/30
- **Clock Drawing Test** 8/10
- **Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog)** 8/70
- **Geriatric Depression Scale** 7/15 6/15

- **Scala Tinetti** E=10 + A=7 Tot.= 17/28 E=12 + A=7Tot.=19/28
- **Physical Performance Test** 15/28 15/28
- **BADL** 1/6 funzioni perse
- **IADL** 5/8 funzioni perse

- **Comorbilità Cumulative Illness Rating Scale** S=2.0/5 C=5/13
- **Burden of Disease** 14/64
- **Geriatric Index of Comorbidity** IV

DIAGNOSI DIMISSIONE

- Disturbo dell'equilibrio e della marcia a genesi mista
- Decadimento cognitivo lieve di origine degenerativa, associato a malattia cerebrovascolare
- Diabete mellito tipo 1 in fase di complicanze:
 - insufficienza renale cronica moderato-severa
 - retinopatia (laser terapia '99)
 - polineuropatia sensitivo-motoria arti inferiori
 - amputazione III dito piede destro per osteomielite ('03)
- Ipertensione arteriosa sistemica III grado a rischio cardiovascolare molto elevato
- Arteriopatia obliterante arti inferiori (Fontaine III)
- Obesità moderata
- Anemia lieve da disordine cronico
- Prurito ndd con lesioni da grattamento e impetigine
- Ernia jatale con esofagite da reflusso ('01); gastrite cronica

TERAPIA CONSIGLIATA ALLA DIMISSIONE

HUMULIN R *20 U colazione, 12 U pranzo e cena*

HUMULIN I *6 U alle ore 21*

MOTILIUM *1 cucchiaino prima di pranzo e cena*

MEPRAL 20 *1 compressa dopo cena*

TICLOPIDINA *1 compressa dopo colazione e cena*

CATAPRESAN TTS2 *1 cerotto ogni martedì*

LASIX 25 *1 compressa dopo colazione e pranzo*

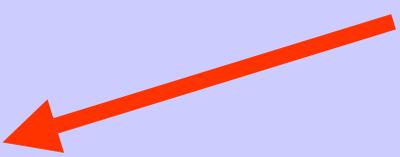
NORVASC 10 *1 compressa dopo cena*

MONOKET R50 *1 compressa dopo colazione*

CONCOR 10 *1/2 compressa dopo colazione*

ZIRTEC *1 compressa dopo cena*

Causes of Diabetes-Related Pain in Older Patients

- Infection
- Stroke disease
- Neuropathic pain 
- Peripheral vascular disease
- Depression
- Dementia
- Pressure sores and wounds
- Foot ulcers
- Arthropathy
- Constipation
- Ischaemic heart disease
- Myopathy (drug side-effect)

Dolore neuropatico periferico

(sottodiagnosticato, sottotrattato e con poco successo)

- Difficile da descrivere perchè diverso dal dolore conosciuto (non ha memoria di questo dolore)
- No vantaggio biologico (ruolo protettivo dolore nocicettivo)
- Acuto / Cronico con fluttuazioni imprevedibili
- Stabilità qualitativa sintomi nel tempo / paziente
(urente, bruciore, tagliente, scossa elettrica, stiletata)
- Riduzione fino a scomparsa negli anni (NPD - correlata diminuzione sensibilità e perdita fibre nervose)

Dolore neuropatico periferico: associato a

Allodinia= stimolo che normalmente non provoca dolore viene percepito come doloroso

Disestesia= sensazioni anormali sulla cute, come se si sperimentasse una sensazione di dolore sordo, pungente, bruciante o tagliente

Ipoestesia= ridotta sensibilità tattile

Iperestesia= aumentata sensibilità tattile, pressoria, dolorifica

Iperalgesia= aumentata sensibilità dolorifica

Ipoalgesia= ridotta sensibilità dolorifica

Parestesie= percezione soggettiva di un'alterazione della sensibilità, che può essere ridotta o aumentata, o più spesso caratterizzata da formicolii o punture di spillo

Dolore neuropatico periferico

- Gravi ripercussioni tono umore, insonnia, stanchezza, rischio caduta, disabilità,
- No correlazione fra dolore e gravità lesione EMG
- EMG e alterazioni sensibilità non correlano con dolore
- EMG non serve per valutare dolore, ma per definire origine neuropatia

Raro, ma severo

- Dolore neuropatico 15-20% fra tutti i tipi di dolore nell'anziano
- Dolore neuropatico periferico diabetico prevalente fra tutti i tipi di dolore neuropatico (centrale e periferico)
- 50% diabetici (1 o 2) ha neuropatia diabetica
- 50% delle neuropatie diabetiche comporta dolore

Cause neuropatie periferiche

- **diabete mellito**
- alcolismo
- carenza vit.B12 e tiamina
- neoplasie (carcinoma broncogeno, renale, linfoma, mieloma multiplo)
- virali (epatite B e C)
- malattie autoimmuni (artrite reumatoide)
- compressive (artrosi)
- farmaci
- ereditarie (mal.Charcot Marie – Tooth)

10% N nei diabetici sono di altra origine

Neuropatia Diabetica (ND)

- Più comune complicanze a lungo termine
- 50% diabetici (intolleranza glucidica)
- QC: molteplici (dermatologici, urologici, gastroenterologici, cardiologici)
 - Dolore
 - Instabilità posturale
- Misura ND con EMG o test quantitativi ha valore prognostico per ulcere e mortalità
- ND non è una malattia unitaria, bensì il risultato di una serie di disturbi del SNP dovuti all'iperglicemia

ND definizione

- “Presenza di sintomi e/o segni di disfunzione dei nervi periferici in pazienti con diabete dopo aver escluso altre cause”
- “Disordine dimostrabile, clinico o subclinico, del SN periferico autonomico o somatico”
- ND asintomatica

Neuropatie e invecchiamento

- Invecchiamento fisiologico SN periferico
NO cambiamento funzione (*< sensibilità vibratoria e ROT Achilleo*)
- NP aumentano con età
(26% 65-74 anni vs 54% ultra 85enni)
- NP early onset comporta rapida progressione e
disabilità (Alzheimer)

The Prevalence, Predictors, and Consequences of Peripheral Sensory Neuropathy in Older Patients

James W. Mold, MD, MPH, Sara K. Vesely, PhD, Barbara A. Keyl, RN, Joan B. Schenk, RN, and Michelle Roberts, BA

J Am Board Fam Pract 2004; 17:309-18.

Methods: Seven hundred ninety-five noninstitutionalized patients 65 years of age and older, recruited from the practices of family physicians, completed questionnaires and underwent peripheral neurologic examinations and tests of gait and balance. Variables included sociodemographic information, medical conditions, symptoms (numbness, pain, trouble with balance or walking, and restless legs), quality of life measures, ankle reflexes, position sense, vibratory sense, fine touch sensation, Tinetti balance examination, and a 50-foot timed walk.

Table 2. Prevalence of Peripheral Neuropathy (PN) by Age Group and Presence of a Disease Known to Cause PN

Age Group	Patients with PN (n = 246)		All
	No PN Disease	PN Disease*	
65 to 74	19.3 (69/357)	43% (61/143)	26% (130/494)
75 to 84	31% (61/194)	50% (34/68)	36% (95/262)
≥85	58% (18/31)	78% (3/8)	54% (21/39)
≥65 (All)	26% (148/576)	45% (98/219)	31% (246/795)

PN disease, self-reported history of diabetes mellitus, vitamin B₁₂ deficiency, chronic hepatitis, Crohn disease, systemic lupus, scleroderma, rheumatoid arthritis, hereditary neuropathy, neurofibromatosis, or sarcoidosis. Association (χ^2) between PN and PN disease ($P < .0001$). Association (Fisher's exact test) between age group and PN; for those without PN disease, $P < .0001$; for those with PN disease, $P = .5918$.

Table 4. Factors Associated with Peripheral Neuropathy after Controlling for All Other Variables in a Logistic Regression Model

Variables	Odds Ratio	95% Confidence Interval	
Age	1.08/year	1.05 to 1.11	
Body mass index	1.06/unit	1.03 to 1.10	
Military service	1.80	1.24 to 2.62	
Rheumatoid arthritis	2.92	1.49 to 5.73	
Vitamin B ₁₂ deficiency	2.37	1.16 to 4.84	
Hypertension	0.63	0.44 to 0.89	
Diabetes mellitus	2.71	1.67 to 4.39	If income <\$15,000/yr
	1.18	0.87	If income \$15,000–\$35,000/yr
	1.77	1.40 to 2.25	If income >\$35,000/yr

Note: Hosmer-Lemeshow Goodness of Fit test had χ^2 of 5.5152, $P = .7014$ (8 *df*).

Table 5. Associations between 1 or More and 2 or More Bilateral Peripheral Neurologic Deficits and Various Outcomes after Adjusting for Age, Gender, Race, Education, Income, Body Mass Index, and Presence of Disease Known to Cause Peripheral Neuropathy

Outcome Variables	1 + Deficit	2 + Deficits
Symptoms		
Numbness arms/legs	1.44 (0.97, 2.14)	2.74 (1.56, 4.79)*
Pain or discomfort	1.68 (1.19, 2.37)*	1.80 (1.03, 3.16)*
Restless legs	1.40 (0.96, 2.04)	2.15 (1.23, 3.74)*
Trouble walking	1.50 (1.04, 2.17)*	2.62 (1.47, 4.67)*
Trouble with balance	1.64 (1.11, 2.43)*	2.65 (1.50, 4.70)*
Falls in last 3 months		
One fall	1.22 (0.80, 1.84)	1.07 (0.56, 2.03)
≥2 falls	1.53 (0.83, 2.81)	1.17 (0.46, 2.97)
Objective Findings		
Tinetti Balance Score (0 to 16)	-1.12 (-1.54, -0.70)*	-1.58 (-2.26, -0.91)*
Timed 50-ft walk (seconds)	-0.12 (-1.15, 0.91)	-0.08 (-1.73, 1.56)

Diagnosi

Per una completa caratterizzazione ND devono essere valutati:

- sintomi con questionario strutturato e validato
(Michigan Neuropathy Screening Instrument)
- es.neurologico (sensibilità tattile, termica, vibratoria; ROT)
- misura quantitativa sensoriale (Quantitative Sensory Testing)
- funzionalità S.N.autonomico (mediante riflessi CV)
- EMG di almeno 4 nervi degli arti.

Diagnosi ND può essere formulata sulla base della alterazione di 1 singolo parametro, ma di **almeno 2 di essi**.

Ogni diabetico visita neurologica 1 volta / anno.

A: Clinical Classification of DNs

Polyneuropathy

Sensory

- Acute sensory
- Chronic sensorimotor

Autonomic

- Cardiovascular
- Gastrointestinal
- Genitourinary
- Other

Proximal motor (amyotrophy)

Truncal

Adapted from Boulton and Ward (22) and Boulton and Malik (11).

B: Patterns of Neuropathy in Diabetes

Length-dependent diabetic polyneuropathy

- Distal symmetrical sensory polyneuropathy
- Large fiber neuropathy
- Painful symmetrical polyneuropathy
- Autonomic neuropathies

Focal and multifocal neuropathies

- Cranial neuropathies
- Limb neuropathies
- Proximal DN of the lower limbs
- Truncal neuropathies

Nondiabetic neuropathies more common in diabetes

- Pressure palsies
- Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathy

Adapted from Said (25).

C: Classification of DN

Rapidly reversible

- Hyperglycemic neuropathy

Generalized symmetrical polyneuropathies

- Sensorimotor (chronic)



- Acute sensory

- Autonomic

Focal and multifocal neuropathies

- Cranial

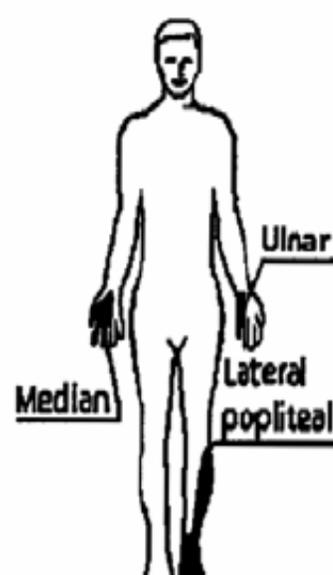
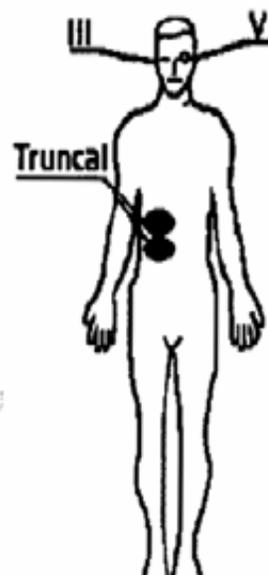
- Thoracolumbar radiculoneuropathy

- Focal limb

- Proximal motor (amyotrophy)

Superimposed chronic inflammatory demyelinating neuropathy

Adapted from Thomas (23,24).



Large fiber Neuropathy	Small fiber Neuropathy	Proximal motor Neuropathy	Acute mono Neuropathies	Pressure Palsies
Sensory loss: 0 → +++ (Touch, vibration) Pain: + → +++ Tendon reflex: N → ↓↓↓ Motor deficit 0 → +++	Sensory loss: 0 → + (thermal, allodynia) Pain: + → +++ Tendon reflex: N → ↓ Motor deficit: 0	Sensory loss: 0 → + Pain: + → +++ Tendon reflex: ↓↓ Proximal Motor deficit: + → +++	Sensory loss: 0 → + Pain: + → +++ Tendon reflex: N Motor deficit: + → +++	Sensory loss in Nerve distribution: + → +++ Pain: + → ++ Tendon reflex: N Motor deficit: + → +++

Polineuropatia sm cronica

- più comune ND
- simmetrica e distale
- 10-20% diabete 2
- 50% asintomatica (sintomi no strumento screening)
- 10-20% severi sintomi sensoriali
- spesso associata a N autonoma
- complicanze severe (ulcere piedi, amputazione)

Polineuropatia sm cronica

- Molteplicità QC (*any combination*) per numerosità, composizione fibre, estensione lesione nervi
- Sintomi intermittenti, a riposo, più accentuati di notte
 - positivi
 - negativi (ridotta risposta stimoli: intorpidimento, “sentire i piedi morti”)
- **Instabilità posturale** (alterazione sensibilità propriocettiva e funzione muscolare) con Romberg + e aumento rischio cadute
- **Componente autonoma:** sensazione cute calda e secca (in assenza AOAI), calli aree appoggio, deformità piedi

Polineuropatia sm +/- dolore

Dolorosa e sintomi positivi

- Diminuzione dolore al peggioramento della misura quantitativa funzione sensoriale (QST)
- Misura dolore: Michigan Neuropathy Screening Instrument (15 item), VAS, Neurophatic Pain Scale, Neurophatic Pain Symptom Inventory, McGill Pain Questionnaire

Non dolorosa o ipoestesica o sintomi negativi

Fattori rischio: durata diabete, valore glicemia, altezza, ipertensione, fumo

Polineuropatia sm cronica

- Es.neurologico:
 - perdita tutte sensibilità a “calzino” (forme gravi anche mani)
 - ROT ginocchia e Achilleo ridotti o assenti
 - No debolezza muscolare (se segni motori origine non diabetica)
- Misura quantitativa perdita sensibilità
 - Semmes Weinstein monofilament
 - Quantitative Sensory Testing (QST)(utili per definire efficacia terapia nel controllo dolore e altri sintomi): **Neuropathy Diabetic Screening (NDS)** (0-10; score >6 HR=6 sviluppo ulcere piedi); **Toronto Clinical Scoring**

NDS

		Right	Left
VPT 128 Hz tuning fork; apex of big toe: normal = can distinguish vibrating/not vibrating	Normal = 0; abnormal = 1		
Temperature perception on dorsum of the foot Use tuning fork with beaker of ice/warm water			
Pin prick Apply pin proximal to big toenail just enough to deform the skin; trial pair = sharp, blunt; normal = can distinguish sharp/not sharp			
Achilles reflex	Present = 0 Present with reinforcement = 1 Absent = 2		
NDS total out of 10			

Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy

VERA BRIL, MD, FRCPC¹

BRUCE A. PERKINS, MD, FRCPC²

Diabetes Care 25:2048–2052, 2002

RESULTS — The Toronto CSS showed a significant negative correlation with sural nerve FD ($R^2 = 0.256$, $P < 0.0001$). The Toronto CSS was lower in those with better glycemic control ($HbA_{1c} \leq 8\%$). Sural nerve FD and the Toronto CSS showed strong correlations with electrophysiology, by both summed amplitude and summed conduction velocity values.

CONCLUSIONS — The Toronto CSS is a valid instrument to reflect the presence and severity of DSP as measured by sural nerve morphology and electrophysiology. The results of the current study underscore the interrelationships between clinical deficits, electrophysiological findings, and morphological changes in DSP. This evidence suggests that the Toronto CSS may prove useful in documenting and monitoring DSP in the clinic and in clinical research trials.

Table 1—Toronto Clinical Neuropathy Scoring System

Symptom scores	Reflex scores	Sensory test scores
Foot	Knee reflexes	Pinprick
Pain	Ankle reflexes	Temperature
Numbness		Light touch
Tingling		Vibration
Weakness		Position
Ataxia		
Upper-limb symptoms		

Sensory testing was performed on the first toe. Symptom scores: present = 1; absent = 0. Reflex scores: absent = 2; reduced = 1, normal = 0. Sensory test score: abnormal = 1, normal = 0. Total scores range from normal = 0 to maximum of 19.

Polineuropatia sm cronica

- Es.funzionale:
 - scala Tinetti
 - PPT
- EMG (diagnosi, prognosi)
- Biopsia surale ?

Table 2—Stages of DPN*

Stage of neuropathy†	Characteristics
No neuropathy	No symptoms or signs
Clinical neuropathy	
Chronic painful	Burning, shooting, stabbing pains with or without “pins and needles”; increased at night; absent sensation to several modalities; reduced/absent reflexes
Acute painful	Severe symptoms as above (hyperesthesiae common), may follow initiation of insulin in poorly controlled diabetes, signs minor or absent
Painless with complete/partial sensory loss	Numbness/deadness of feet or no symptoms, painless injury, reduced/absent sensation, reduced thermal sensitivity, absent reflexes
Late complications	Foot lesions, neuropathic deformity, nontraumatic amputation

Table 3—*Staging severity of diabetic polyneuropathy*

N0: No objective evidence of DN

N1: Asymptomatic polyneuropathy

N1a: No symptoms or signs but neuropathic test abnormalities

N1b: Test abnormalities* plus neuropathy impairment on neurological exam

N2: Symptomatic neuropathy

N2a: Symptoms, signs, and test abnormality

N2b: N2a plus significant ankle dorsiflexor weakness

N3: Disabling polyneuropathy

Adapted from Dyck (21,31). *Nerve conduction, QST, or autonomic test abnormalities.

ND fisiopatologia

- Iperglicemia: maggior controllo della glicemia nei D 2 non sembra efficace nel migliorare ND (D 1)
- Polioli
- Mioinositolo
- Stress ossidativo
- Vascolarizzazione nervi
- Ormone somatotropo, IGF
- Peptide C
- Sistema immunitario

Terapia

Dolore neuropatico è fra forme dolore più difficile da trattare

Molti casi resistenti alla terapia

Efficacia temporanea

Obiettivo ideale: riduzione 50% dolore

Responder: riduzione >30% dolore

Obiettivo secondario: riduzione alterazioni sensoriali associate (QST) e conseguenze dolore (es. depressione)

Terapia

Non esiste terapia farmacologica di prevenzione.

Terapia dolore:

- Ottimale (picco e stabilità) e prolungato (per anni) controllo glicemico riduce progressione ND (controllo glicemico migliora velocità conduzione, ma non necessariamente dolore).
- NO FANS (inefficaci, elevato rischio insuff. renale)

Scelta farmaci fortemente condizionata dalla comorbidità e specifica tolleranza del paziente.

Si possono trattare farmacologicamente con variabili gradi di efficacia anche alcune manifestazioni cliniche della N.autonomica (gastroparesi, ipotensione ortostatica, disfunzione erettile).

Table 7—Initial management of symptomatic neuropathy

- 1) Exclude nondiabetic causes
 - Malignant disease (e.g., bronchogenic carcinoma)
 - Metabolic
 - Toxic (e.g., alcohol)
 - Infective (e.g., HIV infection)
 - Iatrogenic (e.g., isoniazid, vinca alkaloids)
 - Medication related (chemotherapy, HIV treatment)
 - 2) Explanation, support, and practical measures (e.g., bed cradle to lift bed, clothes off hyperesthetic skin)
 - 3) Assess level of blood glucose control profiles
 - 4) Aim for optimal stable control
 - 5) Consider pharmacological therapy
-

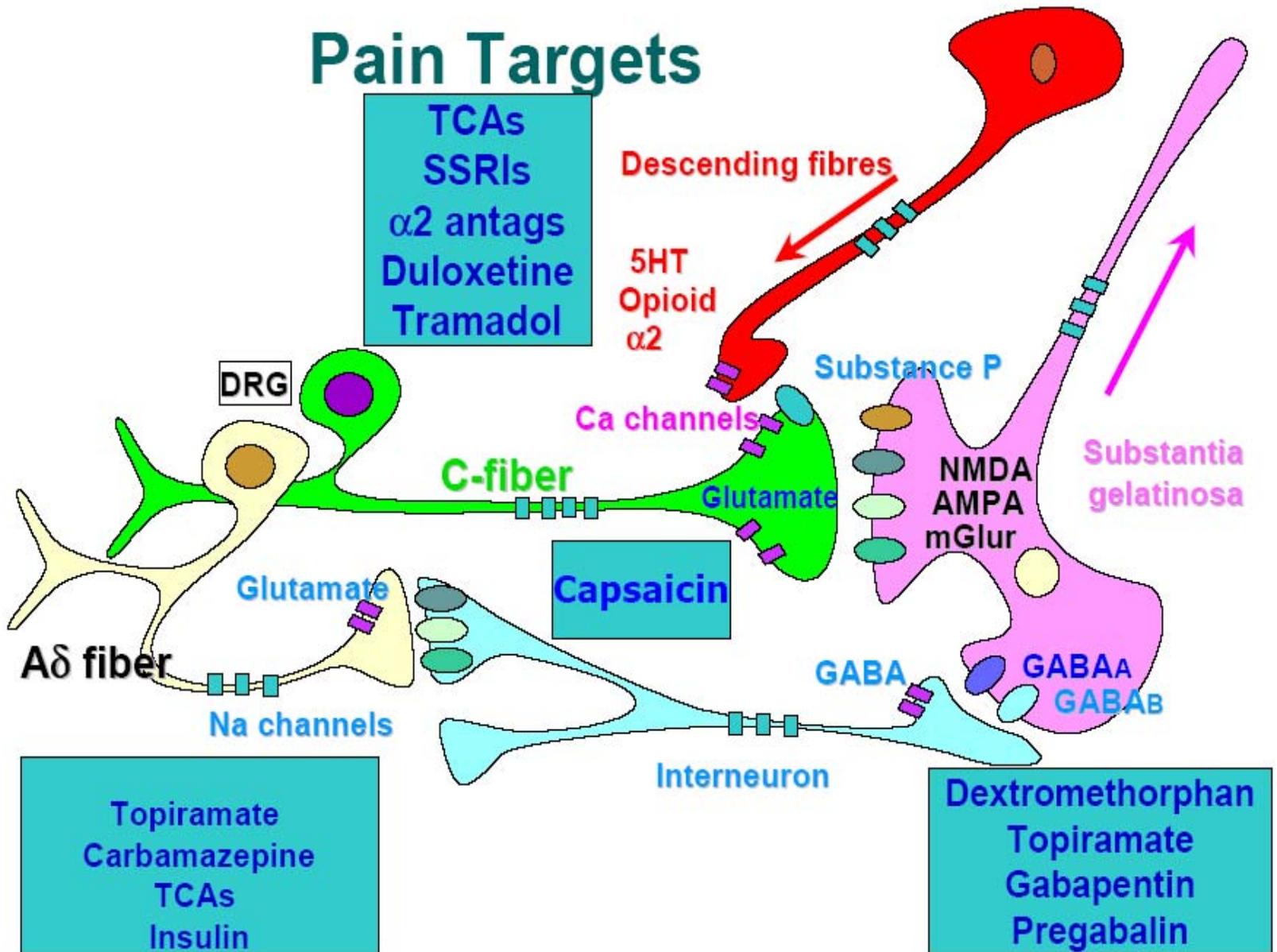


Table 8—Oral symptomatic therapy of painful neuropathy

Drug class	Drug	Daily dose (mg)	Side effects	Ref.
Tricyclics	Amitriptyline	25–150	++++	280,281
	Imipramine	25–150	++++	280,281
SSRIs	Paroxetine	40	+++	284
	Citalopram	40	+++	285
Anticonvulsants	Gabapentin	900–1,800	++	290,291
	Lamotrigine	200–400	++	292
	Carbamazepine	Up to 800	+++	289
Antiarrhythmics*	Mexilitene	Up to 450	+++	293,294
Opioids	Tramadol	50–400	+++	295,296
	Oxycodone CR†	10–60	++++	297,298

All medications in the table have demonstrated efficacy in randomized controlled studies. *Mexilitene should be used with caution and with regular EKG monitoring; †oxycodone CR may be useful as an add-on therapy in severe symptomatic neuropathy.

Pain Targets



Antidepressivi triciclici

Amitriptilina (Laroxyl 25mg, dose indicata 50-100mg/die)

Imipramina (Tofranil 25mg, dose indicata 100-200mg/die)

- significativi effetti collaterali
- Number Needed to Treat (NNT) 3.5 per riduzione 50% dolore neuropatico diabetico (NNT 2.1 nevralgia post-herpetica)
- inibizione reuptake noradrenalina e serotonina sistema controllo dolore discendente, antagonismo r N-metil D aspartato
- **indipendentemente dal tono umore**
- più rapido dell'effetto antidepressivo ?
- forme resistenti in associazione con antiepilettici
- desipramina meno efficace ma più tollerata
- evitare se coesiste ipotensione da neurop. disautonomica

SSRI

Paroxetina, citalopram

- meno efficaci (vs imipramina)
- meno effetti collaterali (sanguinamento gi)
- inibizione reuptake e serotonina sistema controllo dolore discendente

ANTIEPILETTICI

Gabapentin (1800 – 3600 mg/die)

- efficacia simile ai triciclici
- efficace anche per allodinia, iperestesia, bruciore
- meno effetti collaterali rispetto triciclici
- sonnolenza, atassia, capogiri (diminuiscono dopo 10 g)
- recettori GABA
- uso limitato se coesiste insufficienza renale per tendenza ad accumulo
- Number Needed to Treat (NNT) 3.7 per riduzione 50% dolore neuropatico diabetico (NNT 3.2 nevralgia post-herpetica)

ANTIEPILETTICI

Lamotrigina (Lamictal 100 mg/die)

Topiramato (Topamax 25-50 mg x 2 / die)

Carbamazepina (Tegretol 200 mg x 3 / die; uso limitato se coesiste sindrome coronarica o BAV)

Oxcarbazepina (Tolep 300-900mg /die)

OPPIOIDI

Tramadolo

Dosaggio: PO, IM, 50-100 mg ogni 4-6h, dose max 400 mg/die
(50 mg Tramadolo = 60 mg Codeina = 18 mg Morfina)

Farmacocinetica (PO):

inizio azione: <1h picco effetto: 2-3h durata azione: 3-6h

Effetti collaterali: sedazione, convulsioni, ansia, nervosismo, agitazione, tremore, euforia, allucinazioni, depressione respiratoria

Antidoto: Naloxone. Trattare le convulsioni con barbiturici o benzodiazepine.

Ossicodone (5-10-20 mg + 325 paracetamolo; Depalgos)

Farmaco di aggiunta

ANTIARITMICI

Mexiletina (> 450 mg/die)

- antiaritmico B1
- efficacia simile ai triciclici
- ECG di controllo
- sconsigliato uso a lungo termine

EMPIRISMO TERAPEUTICO

- Gabapentin + vit.B12
- Clonidina
- Oxycodone (20-40 mg x 2/die)
- Ac. alfa lipoico + Ac. gamma linolenico

EMPIRISMO TERAPEUTICO

- Confronto NNT (number needed to treat) per ottenere controllo dolore 50%:
 - imipramina 1.4-2.4
 - SSRI 6.7
 - carbamazepina 3.3
 - gabapentin 3.7
 - tramadolo 3.4
 - oxicodone 2.5
 - capsaicina 5.3
 - mexiletina 10.0

TERAPIA TOPICA

Isosorbide dinitrato spray (efficace)

Capsaicina

ricavato dal pepe rosso, elimina sostanza P dai tessuti, efficace solo se disturbo localizzato, max 8 w

Antiossidanti

Agopuntura

Elettrostimolazione

Magnetoterapia

Stimolazione elettrica midollare

Perchè ?

- EMG per diagnosi eziologica neuropatia
- dolore 50% dei pazienti con neuropatia diabetica
- Esame neurologico sensibilità ?
- Tailored care

Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly.

Ahmad M, Goucke CR. Drugs Aging. 2002;19(12):929-45.

Pain caused by dysfunction or damage to the peripheral or CNS is typified by the symptoms described by patients with painful diabetic neuropathy, post-herpetic neuralgia and central poststroke pain.

All these conditions are more **common in the elderly**.

Neuropathic pain has long been recognised as one of the **more difficult types of pain to treat**.

However, we are becoming more able to appropriately **combine treatments** to achieve not only improved pain relief but also improved function.

Caratteristiche anatomopatologiche e funzionali polineuropatia sm periferica

Perdita progressiva fibre n. grandi e piccole (es. n.surale)

Correlazione fra velocità conduzione n. e

- alterazioni morfologiche**
- soglia sensoriale**
- quantità sintomi.**

Soglia sensoriale (vibratoria) ha valore prognostico complicate (ulcere piede).