

Διαβητική νευροπάθεια – Έλκη στα κάτω άκρα Diabetic neuropathy and foot ulceration

Η εποχή του διαβητικού κώματος παραχώρησε την θέση
της στην περιοχή των επιπλοκών
The era of come has given way to the era of complications
Elliot P. Joslin

R. Malik
MB ChB, MRCP, PhD

Department of Medicine,
Manchester Royal Infirmary,
Oxford Road,
Manchester, U.K.

Από όλες τις χρόνιες επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) καμία δεν προσβάλλει τόσο πολλά όργανα ή συστήματα του ανθρώπινου σώματος όσο η ομάδα που περιλαμβάνεται στον όρο «διαβητικές νευροπάθειες». Η επιδημιολογία (επιπολασμός, επίπτωση) και η φυσική εξέλιξη των νευροπαθειών δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες λόγω των ποικίλων διαγνωστικών κριτηρίων και της αδυναμίας ξεκάθαρου ορισμού του πληθυσμού των ασθενών που μελετήθηκαν σε κάθε εργασία. Ωστόσο οι επιπλοκές αυτές χαρακτηρίζονται από προοδευτική απώλεια νευρικών ινών που είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με μία ποικιλία μη αιματηρών μεθόδων δηλ. από μια καλά δομημένη νευρολογική εξέταση με τις ποσοτικές αισθητικές δοκιμασίες έως την λεπτομερή ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και τις δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος ΑΝΣ¹. Αν και δεν υπάρχουν σημαντικές δομικές διαφορές στην ιστολογική εξέταση των νεύρων στους δύο τύπους του Σακχαρώδη Διαβήτη, υπάρχουν όμως κλινικές διαφορο-

Of all the long-term complications of diabetes, none effects so many organs or systems of the human body as the group of conditions included under the term “diabetic neuropathies”. The epidemiology and natural history of the neuropathies remain poorly defined, partly because of variable diagnostic criteria and the ill-defined patient population studied. However, they are characterised by a progressive loss of nerve fibres that can be assessed non-invasively by a variety of methods, varying from a structured neurologic exam through quantitative sensory testing to detailed electrophysiology and autonomic function testing¹. Although there are no major structural differences in nerve pathology between the two main types of diabetes, clinical differences do exist: whereas the rare symptomatic autonomic syndromes usually occur in long duration Type 1 patients, the mononeuropathies and proximal motor neuropathy usually occur in older Type 2 patients².

The late sequelae of neuropathy are well recognized^{3,4} with foot

ποιήσεις δηλαδή τα σπάνια, γενικά, συμπτώματα από το ΑΝΣ εμφανίζονται συχνά σε ΣΔ τύπου 1 με μακρά διάρκεια νόσου, ενώ, οι μονονευρίτιδες και η εγγύς κινητική νευροπάθεια εμφανίζονται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2².

Τα τελικά στάδια της νευροπάθειας είναι σαφώς καθορισμένα με προβλήματα στα πόδια που περιλαμβάνουν εξέλκωση και αρθροπάθεια Charcot και αντιπροσωπεύουν τη συνηθέστερη αιτία νοσοκομειακής περίθαλψης στους διαβητικούς ασθενείς στο δυτικό κόσμο^{3,4}. Από όλες τις αιτίες που συντελούν στην εμφάνιση εξέλκωσης στα πόδια η νευροπάθεια είναι η πιο συνηθισμένη σε συνδυασμό με κάποια άλλη αιτία.⁵

Μια πρόσφατη μελέτη μας δείχνει ότι το διαβητικό έλκος είναι πολύ πιο συχνό σε ασθενείς με νευροπάθεια με ετήσια επίπτωση που φτάνει από ποσοστό μικρότερο του 1% σε όσους δεν έχουν νευροπάθεια και σε ποσοστό σε μεγαλύτερο του 7% σε όσους έχουν διαπιστωμένη νευρική δυσλειτουργία⁶. Μια και στο 80% των ακρωτηριασμών προηγείται εξέλκωση στα πόδια, μία αποτελεσματική θεραπεία που θα μπορούσε να προλάβει και να επιβραδύνει την εξέλιξη της περιφερικής νευροπάθειας θα είχε μεγάλη κοινωνική, ιατρική και οικονομική επίδραση. Πράγματι ο Ollendorf και συν. χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο για να υπολογίσουν το επιπρόσθετο κόστος που εμφανίζουν ανά έτος οι ακρωτηριασμοί στα κάτω άκρα πρόβλεψαν ότι είναι δυνατόν να εξοικονομηθούν 2-3 εκατομμύρια δολάρια από στρατηγικές που ελαττώνουν τους ακρωτηριασμούς. Πιο πρόσφατα ο Ramsey υπολόγισε το κόστος για ένα μεσήλικα άτομο με διαβητικό ασθενή δυο χρόνια από την εμφάνιση ενός νέου έλκους στα πόδια που ανέρχεται σε 28000 δολάρια⁸.

Υπάρχει μεγάλη διαμάχη και αντίθετες γνώμες αναφορικά με τις αιτίες διαβητικής νευροπάθειας στους ανθρώπους. Ωστόσο επειδή αυτές περιγράφηκαν πρώτα σε ασθενείς με πρωτοπαθή (τύπου 1 και τύπου 2) και δευτεροπαθή διαβήτη, το γεγονός αυτό υποστηρίζει την κοινή αιτιολογία τους που βασίζεται στην χρόνια υπεργλυκαιμία. Ο σημαντικός ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην παθογένεια της νευροπάθειας υποστηρίχθηκε αρκετά από σημαντικές μελέτες όπως η DCCT^{9,10} και η UKPDS¹¹, καθώς και άλλες προοπτικές μελέτες^{12,13}. Η ανυπαρξία αποτελεσματικής θεραπευτικής αγωγής αντανακλά την α) πολυπλοκότητα της διαταραχής αυτής, β) την εκτίμηση λανθασμένων παρεμβάσεων και γ) την αποτυχία της ακριβούς μεταφοράς των πειρα-

problems, including ulceration and Charcot neuroarthropathy, representing the commonest cause of hospitalization amongst diabetic patients in western countries³. Of all the component causes that, when combined, result in ulceration, neuropathy is by far the commonest⁵. Our recent study shows that foot ulceration is much more common in neuropathic patients with the annual incidence rising from <1% in those without neuropathy to >7% in those with established neuropathic deficits⁶. As 80% of amputations are preceded by foot ulceration, an effective treatment to prevent or slow the progress of peripheral neuropathy would therefore have a major medical, social and economic impact. Indeed, Ollendorf et al⁷, using a model to estimate the incidence of costs of lower extremity amputations in diabetes, predicted potential savings of \$2-\$3 million over three years for strategies to reduce LEA's. More recently, Ramsey et al estimated the attributable costs for a middle aged diabetic male patient, two years after a new foot ulcer, to be \$28,000⁸.

Much debate and controversy exists over the cause(s) of human diabetic neuropathy. However, because they have been described in patients with primary (Type 1 and Type 2) and secondary diabetes of differing causes, this suggests a common etiologic mechanism based upon chronic hyperglycaemia. The pivotal role of hyperglycaemia in the pathogenesis of neuropathy has received strong support from landmark studies such as the Diabetes Control of Complications trial^{9,10}, the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹¹ and other prospective studies^{12,13}.

The lack of an effective therapy represents: a) the complexity of this condition; b) assessment of ill thought out interventions; c) failure to accurately translate experimental findings to the clinical arena. Retrospective rationalization attempts to offer plausible explanations for the spectacular failures we have witnessed in clinical trials of human diabetic neuropathy. They include inappropriate selection of patients according to neuropathic severity, drug toxicity, inadequate drug potency, inappropriate measures of therapeutic efficacy, and inadequately short periods of study, aimed to rapidly reverse a process which has taken many years to develop.

Therefore, effective intervention must be aimed at a stage when there is a capacity for the nerve to repair i.e. in the subclinical or early phase of nerve damage. At this stage our pathological studies de-

ματικών δεδομένων στην κλινική πράξη. Αναδρομική αξιολόγηση προσπαθεί να προσφέρει πιθανές εξηγήσεις για τις εξώφθαλμες αποτυχίες, των οποίων έχουμε γίνει μάρτυρες, στις κλινικές μελέτες στην ανθρωπίνη διαβητική νευροπάθεια. Οι αποτυχίες αυτές περιλαμβάνουν ακατάλληλη επιλογή των ασθενών όσον αφορά τη βαρύτητα της νευροπάθειας, τοξική δράση των φαρμάκων, ανεπαρκή δραστηριότητα των φαρμάκων, ανεπαρκείς μετρήσεις-αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ακατάλληλα σύντομες περιόδους μελέτης, που προσπαθούν ανεπιτυχώς να αναστρέψουν μια διεργασία σε σύντομο χρονικό διάστημα η οποία αναπτύχθηκε σε διάστημα πολλών ετών. Πρέπει λοιπόν η αποτελεσματική παρέμβαση να γίνεται σε στάδιο όπου το νεύρο μπορεί να αναγεννηθεί δηλαδή στο υποκλινικό στάδιο ή στην πρόωμη φάση της νευρικής βλάβης. Στο στάδιο αυτό οι ιστολογικές μελέτες μας δείχνουν σημαντική βλάβη στις μικρές εμμύελες και αμύελες νευρικές ίνες και αναγέννησή τους στους διαβητικούς ασθενείς¹⁴. Ωστόσο η συσχέτιση μεταξύ ηλεκτροφυσιολογίας των περιφερικών νεύρων, ποσοτικών, αισθητικών δοκιμασιών με την παθολογοανατομική βλάβη είναι αρκετά πτωχή. Έχουμε δείξει πρόσφατα ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας αγωγής του γαστροκνημιαίου νεύρου και των δυναμικών με την πυκνότητα των εμμύελων ινών^{15,16}. Ωστόσο σε μια πρόσφατη παρεμβατική μελέτη ενώ η κινητική ταχύτητα αγωγής στο περωναίο νεύρο βελτιώθηκε σημαντικά δεν συνέβη το ίδιο με την πυκνότητα των εμμύελων ινών¹⁷. Σε άλλη μελέτη περαιτέρω αναγεννητική ικανότητα διαπιστώθηκε σχεδόν αποκλειστικά στις μικρές εμμύελες ίνες, γεγονός που περιπλέκει τα πράγματα διότι είναι ξεκάθαρο ότι η λειτουργία των ινών αυτών δεν μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας τη συνηθισμένη ηλεκτροφυσιολογική εξέταση¹⁷. Επιπλέον δικές μας μελέτες δεν δείχνουν συσχέτιση μεταξύ ποσοτικών, αισθητικών δοκιμασιών και ιστολογικών βλαβών των αμύελων ινών¹⁴.

Η πρόληψη της νευροπάθειας έχει πολύ μεγάλη σημασία. Το 1998 μια μικρή κλινική μελέτη με τον αναστολέα του μεταρρεπτικού ενζύμου Trandolapril έδειξε σημαντική βελτίωση στις μετρήσεις της νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς¹⁸ σε μέγεθος, που συγκρίνεται με αυτό που επιτυγχάνεται όταν βελτιωθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος^{9,10}. Αυτά τα ενθαρρυντικά ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι θα πρέπει να εκτιμήσουμε τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα ανάλογων θεραπευτικών προϊόντων σε μεγαλύτερες κλινικές μελέτες.

monstrate significant small myelinated and unmyelinated nerve fibre damage and repair in diabetic patients¹⁴. However, the relationship between peripheral nerve electrophysiology and quantitative sensory tests with underlying pathology is poor. We have previously shown a strong correlation between sural nerve conduction velocity and amplitude with myelinated fibre density^{15,16}. However, in a recent interventional study, whilst the peroneal motor nerve conduction velocity improved significantly, myelinated fibre density did not¹⁷. To complicate matters further regenerative activity was confined almost exclusively to the small myelinated fibres, which are clearly not assessed employing conventional electrophysiology¹⁷. Furthermore, our studies show no relationship between quantitative sensory tests and unmyelinated fibre pathology¹⁴.

The prevention of neuropathy is therefore of paramount importance. In 1998 a small clinical trial with the ACE inhibitor Trandolapril showed a significant improvement in measures of neuropathy in diabetic patients¹⁸, of a magnitude comparable to improved glycemic control^{9,10}. These encouraging findings support the view that we should be assessing the therapeutic efficacy of such agents in larger clinical trials.

References

1. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin N Amer.* 1998; 82: 909-29.
2. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psych.* 1998; 65: 620-32.
3. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, et al. Technical Review: Preventive foot care in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 2161-77.
4. Boulton AJM. Late sequelae of diabetic neuropathy. In: Boulton AJM (ed.) *Diabetic Neuropathy*, pp 63-76, Lancaster, Marius Press, 1997.
5. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EH, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22: 157-62.
6. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998; 21: 1071-5.
7. Ollendorf DA, Kotsanos JG, Wishner WJ, Friedman M, Cooper T, Bittoni M, Oster G. Potential economic benefits of lower-extremity amputation prevention strategies in diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1240-5.
8. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu K, Reiber GE, Wagner EH. Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 382-7.
9. DCCT Trial Research Group. The effect of intensive

- treatment of diabetes on the development of progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 329-986.
10. *DCCT Trial Research Group*. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995; 122: 561-8.
 11. *UKPDS*. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 12. *Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al*. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
 13. *Ziegler D, Mayer P, Muhlen H, et al*. The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first five years after diagnosis of Type 1 diabetes. *Diabetologia* 1991; 34: 822-4.
 14. *Malik RA, Veves A, Walker D, Siddique I, Lye RH, Schady W, Boulton AJ*. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001; 101: 367-74
 15. *Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, Ah-See AK, Mayhew TM, Jakubowski J, Boulton AJM, Ward JD*. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. *Diabetologia* 1989; 32: 92-102.
 16. *Veves A, Malik RA, Lye RH, Masson EA, Sharma AK, Schady W, Boulton AJM*. The relationship between sural nerve morphometric findings and measures of peripheral nerve function in mild diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 917-21.
 17. *Greene DA, Arezzo JC, Brown MB*. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Zenarestat Study Group. Neurology*. 1999; 53: 580-91.
 18. *Malik RA, Williamson S, Abbott CA, Carrington AL, Iqbal J, Schady W Boulton AJM*. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352, 1978-81.