

Ilaria Calabrese, Alfonso Iudice, Elisabetta Iacopi

U.O. Neurologia e S.D. Piede Diabetico, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

La neuropatia diabetica

Algoritmo diagnostico e ruolo del complesso vitaminico B

Introduzione

La neuropatia diabetica periferica, in tutte le sue differenti forme, rappresenta la più comune complicanza a lungo termine del diabete mellito, interessando circa la metà di tutti i pazienti diabetici¹. Si definisce come la "presenza di sintomi e/o segni di disfunzione del sistema nervoso periferico in soggetti affetti da diabete mellito quando possono essere escluse altre possibili cause"².

La neuropatia diabetica è un'entità particolarmente complessa e rilevante, si compone di quadri clinici eterogenei, ed è responsabile di alterazioni ubiquitarie e molto invalidanti nel corso della storia naturale della malattia diabetica^{3,4}. Il decorso è generalmente cronico-progressivo, con esordio subdolo e con sintomatologia correlata all'estensione dell'interessamento delle strutture sensitive, motorie e vegetative dei nervi periferici³.

È oggi noto come la neuropatia diabetica non solo rappresenti il maggior fattore favorente lo sviluppo di lesioni ulcerative a carico degli arti inferiori nel soggetto diabetico⁵, ma possa essere considerata, assieme agli altri fattori di rischio ulcerativo, un vero e proprio marker di morte cardiovascolare⁶. Una diagnosi precoce e un puntuale trattamento della patologia appaiono allora mandatori.

Nell'ambito della gestione di un quadro tanto complesso e articolato appare chiaro ormai da anni come l'inserimento del

paziente diabetico nell'ambito di protocolli di gestione non solo della neuropatia diabetica ma anche del correlato rischio ulcerativo, permetta di ottenere una notevole riduzione del rischio amputativo e, più in generale, una maggiore efficacia terapeutica^{7,8}.

Dimensioni epidemiologiche

È a oggi ampiamente dimostrato come l'incidenza di neuropatia diabetica, tanto nel diabete tipo 1 quanto nel tipo 2, sia da correlarsi con durata e severità dello stato iperglicemico cronico, come dimostrato dal fatto che nel tipo 1, in cui l'esordio clinico coincide con quello fisiopatologico, raramente si osservano segni o sintomi di disfunzione nervosa nei primi cinque anni di durata di malattia⁹.

Un'esatta definizione della prevalenza di neuropatia diabetica è fortemente ostacolata dalla notevole eterogeneità dei quadri clinici, specialmente nelle forme pauci-sintomatiche o subcliniche. Nel complesso gli studi epidemiologici, compiuti tra gli altri dal Gruppo di Studio Europeo sulla Neuropatia Diabetica, hanno evidenziato una prevalenza che risulta pari al 30% nella popolazione diabetica generale e che sale però fino al 50% se consideriamo solo i soggetti diabetici al di sopra dei 60 anni di età². Approfonditi studi epidemiologici hanno ampiamente dimostrato come tale prevalenza sia associata non solo alla durata della malattia diabetica e grado di compenso glicometabolico, ma anche ad altri fattori

come età del paziente, alterazioni del profilo lipidico, ipertensione arteriosa e abitudine al fumo di sigaretta².

Si stima oggi che in Italia per ogni medico di medicina generale con mille assistiti il numero atteso di pazienti diabetici vari da 40 a 60 soggetti, con una prevalenza di neuropatia compresa tra 12 e 18 pazienti¹⁰.

Etiopatogenesi

I meccanismi etiopatogenetici alla base della neuropatia diabetica sono ancora oggi lontani dall'essere chiariti in tutti i loro aspetti; ciò nonostante ci sono alcuni passaggi del determinismo della patologia che sono stati ampiamente dimostrati. Il *primum movens* della patologia è, come spesso accade nello sviluppo delle complicanze del diabete mellito, uno stato cronico di iperglicemia. Un'ampia serie di studi epidemiologici ha evidenziato come uno scadente controllo glicometabolico sia associato non solo a una maggior incidenza di sintomatologia attribuibile a neuropatia sensitivo-motoria^{11,12} ma anche come, nell'ambito delle forme asintomatiche, i pazienti con minor grado di compenso siano soggetti a un più rapido decremento della velocità di conduzione nervosa¹³. La conferma definitiva è poi stata data dal *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) che ha dimostrato che il mantenimento di buoni livelli di emoglobina glicata riduce il rischio di insorgenza di neuropatia sensitiva del 69% nei pazienti senza complicanze e con breve

durata di malattia e del 57% nei pazienti con livelli iniziali di complicanze, tipicamente rappresentati da gradi variabili di retinopatia diabetica¹⁴.

Lo stato iperglicemico cronico attiva tutte le vie di accumulo dei prodotti intermedi del metabolismo intracellulare del glucosio, con incremento dei livelli di sorbitolo e fruttosio, attivazione della via dei polioli e aumento della glicazione delle membrane cellulari, con produzione di prodotti finali di glicosilazione lungo tutte le strutture del nervo periferico. È inoltre ampiamente documentato un incremento dello stress ossidativo a livello delle guaine tendinee con produzione di specie reattive dell'ossigeno¹².

A queste alterazioni metaboliche fanno seguito, attraverso meccanismi a oggi ancora non completamente definiti, modificazioni morfologiche a carico del letto capillare endoneurale, dove si riscontrano ispessimento della membrana basale, degenerazione dei periciti e iperplasia delle cellule endoteliali. Localmente il risultato più immediato è un quadro di ipossia endoneurale fino all'ischemia franca, che correla positivamente con la severità della sintomatologia neuropatica e della riduzione dei parametri elettrofisiologici, nonché con il livello di depauperamento delle fibre mieliniche¹⁵. Diversi studi nel tempo hanno dimostrato questo aspetto di microangiopatia endoneurale attraverso protocolli angiografici che consistevano nella somministrazione di fluoresceina e nella valutazione del tempo di comparsa del colorante a carico del nervo surale. Tali studi hanno mostrato un aumento degli intervalli di latenza nei pazienti diabetici affetti da neuropatia. Tale ritardo risultava correlare sia con la saturazione di ossigeno del tronco nervoso sia con la valutazione dei parametri elettrofisiologici¹⁶.

Presentazione clinica

La classificazione più diffusa e comune delle neuropatie diabetiche divide prima di tutto le forme in simmetriche e asimmetriche^{3,4}.

Neuropatie diabetiche simmetriche

- Polineuropatia diabetica sensitivo motoria.
- Neuropatia diabetica autonoma.
- Polineuropatia associata ad alterata tolleranza glucidica.

- Neurite insulinica.
- Neuropatia ipoglicemica o iperinsulinemica.

Neuropatie diabetiche asimmetriche

- Neuropatia diabetica craniale.
- Mononeuropatia diabetica.
- Neuropatia diabetica cachettica.

Un'altra importante classificazione distingue le differenti forme di neuropatia diabetica in *neuropatie diffuse*, epidemiologicamente più frequenti, a esordio subdolo e progressivo, che comprendono tra le altre la polineuropatia simmetrica distale sensitivo-motoria e la neuropatia autonoma, e *neuropatie focali*, forme rare a esordio acuto e spesso transitorie¹⁷.

Le diverse forme di sensibilità superficiale e profonda sono veicolate attraverso il sistema nervoso da fibre aventi differenti caratteristiche riguardo in particolare alle dimensioni e allo spessore della guaina mielinica. Fibre con caratteristiche differenti vengono interessate con progressione temporale differente e generalmente inversa rispetto al calibro dei tronchi nervosi: più precocemente quelle sensitive e autonome, più tardivamente le fibre motorie. Il corredo sintomatologico della neuropatia diabetica varia inoltre nelle diverse fasi della malattia: sfumato o paucisintomatico all'esordio, ma ingravescente man mano che procede la compromissione nervosa (Fig. 1). Tutti i sintomi descritti possono poi avere un andamento temporale diverso: essere continui, sub continui, intermittenti o occasionali ed essere elicitati da alcuni stimoli esterni interferenti, da posture specifiche, da manovre provocatorie. La sintomatologia è altresì influenzata dalla terapia, con modalità bidirezionale, accentuandosi o riducendosi in relazione alle modificazioni farmacologiche instaurate⁸.

Caratteristica comune di tutte le manifestazioni sintomatologiche è che, come per tutte le polineuropatie *metaboliche*, la sofferenza del nervo periferico è direttamente proporzionale alla lunghezza della struttura nervosa (*length-related pattern*). La prevalente localizzazione distale agli arti inferiori è sostenuta quindi dalla lunghezza maggiore dei nervi rispetto ad altri distretti somatici.

Sintomi sensitivi

La presentazione sensitiva della neuropatia diabetica è caratterizzata da un corredo sintomatologico particolarmente ampio. I sintomi vengono divisi in "negativi" e "positivi". Tra i primi si annovera un'ipoestesia che riguarda tutte le sensibilità: tattile superficiale, propriocettiva, termica e dolorifica. La distribuzione di tale sintomatologia assume una caratteristica localizzazione "distale" a calza o a guanto. A questi si sommano però in un'ampia parte dei soggetti una serie di sintomi "positivi", caratterizzati essenzialmente da parestesie, disestesie, allodinie o dolore².

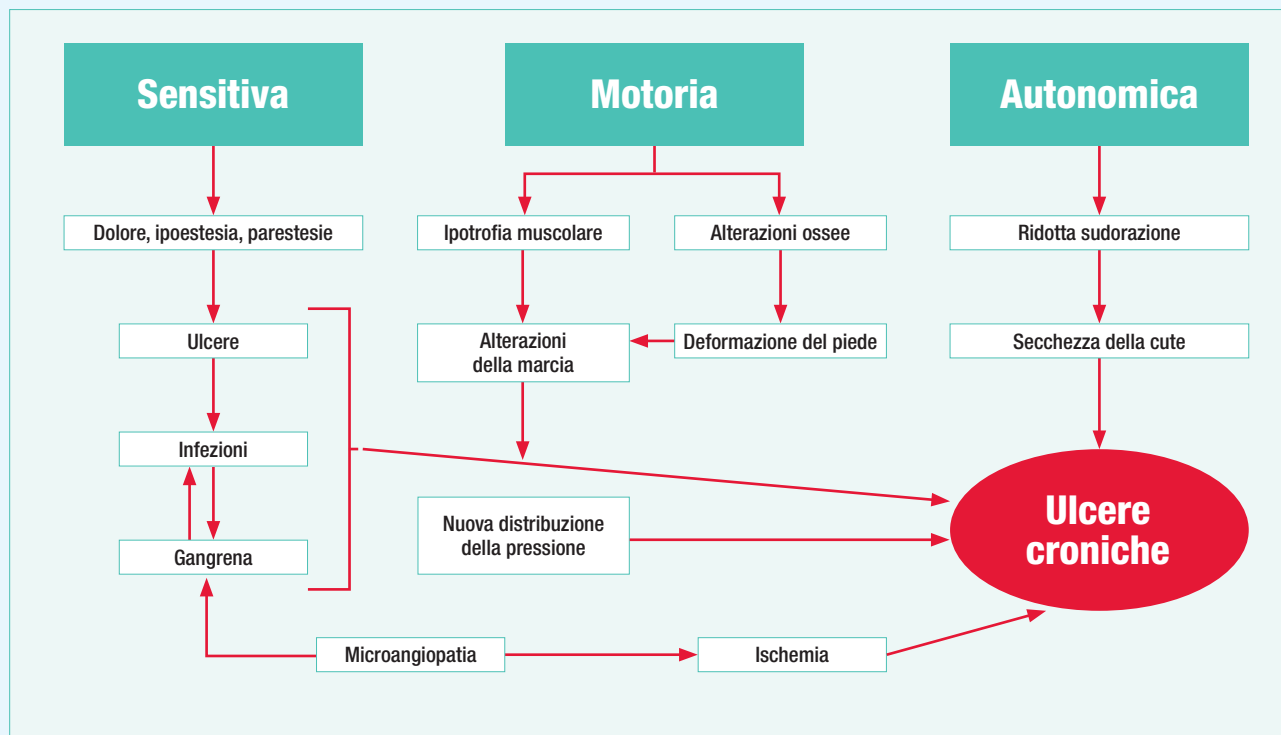
Deformità strutturali

La perdita di funzionalità da danno neuropatico a carico delle fibre di grosso calibro determina atrofia della muscolatura intrinseca del piede con alterazione dell'anatomia locale e squilibrio nella funzionalità dei muscoli estensori e flessori¹⁸. Il risultato dell'alterazione nella meccanica dell'arto è lo sviluppo di una serie di deformità strutturali a carico del piede, come dita ad artiglio o a martello, alluce valgo o cavismo plantare¹⁹. Queste, pur non essendo caratteristiche peculiari della neuropatia, risultano particolarmente influenti sull'evoluzione della patologia e sullo sviluppo della lesione ulcerativa. Da un lato infatti determinano traumatismi da conflitto all'interno della calzatura a causa di reiterati frizionamenti della cute del piede, dall'altro esacerbano la riduzione della sensibilità propriocettiva e quindi indeboliscono ulteriormente la capacità di difesa dal danno meccanico. A tutto ciò si deve sommare lo sviluppo dell'ipercheratosi plantare, determinata dall'azione sinergica della riduzione della sensibilità propriocettiva con le alterazioni anatomiche che alterano la meccanica del passo e determinano quindi la creazione di aree di iperpressione^{20,21}. La prima fra tutte risulta in questo senso lo spostamento anteriore dei cuscinetti adiposi sottometatarsali che determina un conflitto diretto tra le teste metatarsali e il terreno²². Proprio le aree ipercheratosiche diventeranno sede elettiva dello sviluppo di lesioni ulcerative²³.

Sintomi motori

Il paziente può riferire una riduzione della motilità spontanea ovvero della forza, prevalentemente segmentaria (piede, caviglia,

FIGURA 1.
Progressione della neuropatia diabetica periferica.



gamba) e fine (dita dei piedi). Può altresì essere riferita una facile esauribilità della forza dopo sforzi di non particolare intensità, specie nella deambulazione, così come un senso di pesantezza muscolare o di astenia^{2 4}.

Sintomi autonomici

Le alterazioni del sistema nervoso autonomo associate alla malattia diabetica coinvolgono sedi ubiquitarie dell'organismo e determinano una sintomatologia spesso anche molto invalidante per la qualità della vita del soggetto. Nella maggior parte dei casi questi sintomi vengono riferiti dal soggetto a carico di apparato cardiovascolare, gastrointestinale e genitourinario, si presentano tipicamente come stipsi, dispepsia, ipotensione ortostatica, intolleranza all'attività fisica, palpitazioni, disfunzione genitale e urinaria, alterazioni della sudorazione. Anche laddove la disfunzione non fosse tale da determinare una sintomatologia clinica di rilievo, è spesso possibile evidenziare un'iniziale perdita di funzionalità con metodiche strumentali appropriate. La branca del sistema autonomo più coinvolta è quella del sistema nervoso simpatico^{3 4}.

Neuropatia diabetica e dolore

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore definisce le neuropatie diabetiche dolorose come il "dolore che insorge come una diretta conseguenza di alterazioni nel sistema sensitivo-motorio periferico in soggetti con diabete"²⁴. La neuropatia diabetica cronica dolorosa insieme alle ulcere cutanee costituisce il fattore maggiormente responsabile della disabilità neurologica e ha un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente. Tale disturbo mostra una prevalenza intorno al 16-30% dei pazienti neuropatici. Nelle forme tipiche ha un esordio insidioso con dolore urente, accompagnato da iperalgesia e allodinia. La sintomatologia algica, che tende a peggiorare nelle ore notturne, è in generale di tipo urente o trafittivo, continuo o parossistico, localizzato distalmente agli arti inferiori, accentuato dal calore e dall'appoggio plantare²⁵.

Neuro-osteartropatia di Charcot

La neuro-osteartropatia di Charcot è una patologia che colpisce ossa e articolazioni del piede. I danni maggiori si riscontrano

generalmente a carico delle articolazioni tarso-metatarsali e metatarso-falangee, oltre che a livello dell'articolazione della caviglia. Alterazioni simili sono riscontrabili in altre condizioni caratterizzate dalla compromissione del sistema nervoso periferico, a eziologia differente da quella dismetabolica propria del diabete mellito, come il potus o varie neuropatie iatrogene^{2 3}.

Neuropatia diabetica e piede diabetico

Nella genesi della lesione ulcerativa la neuropatia sensitivo-motoria e autonoma agiscono in maniera sinergica: il danno a carico del sistema nervoso autonomo determina denervazione a carico delle ghiandole sudoripare degli arti inferiori e quindi una ridotta idratazione cutanea, specialmente a livello del piede. La cheratina degli strati superficiali della cute in considerazione della ridotta sudorazione perde la propria elasticità, diventa dura e particolarmente fragile e si fissa, specialmente nei punti di flessione della cute, tipicamente a livello del tallone; ciò rappresenta una potenziale porta d'ingresso di infezioni batteriche. La neuropatia sensitivo-motoria con una con-

seguita da una netta riduzione della sensibilità dolorifica agisce a questo livello, riducendo ulteriormente la capacità di difesa del soggetto, che è spesso totalmente inconsapevole del processo che sta avvenendo²⁶.

Diagnosi della neuropatia diabetica

Eseguire una corretta e puntuale diagnosi di neuropatia diabetica non risulta sempre agevole, in particolar modo all'esordio o nei primi stadi della complicanza. Ciò nondimeno si sono ricercati nel tempo vari sistemi che permettessero di rendere la diagnosi sempre più precoce, fino a eseguirla in una fase di totale asintomaticità, al fine di individuare in maniera precisa i soggetti a maggior rischio ulcerativo e mettere quindi in atto efficaci misure di prevenzione primaria²⁷.

La diagnosi di neuropatia diabetica è quasi esclusivamente clinica nella maggior parte dei casi. Negli anni sia la Consensus Conference di San Antonio sia il Gruppo di studio sulla neuropatia dell'*American Diabetes Association* hanno definito i parametri da valutare per porre diagnosi di neuropatia diabetica e i criteri minimi da seguire per operare all'interno di questi parametri²⁸. Sono essenzialmente cinque i parametri che devono essere valutati nello studio, nella valutazione e nella stadiazione della neuropatia diabetica:

1. sintomi;
2. esame obiettivo e valutazione dei segni clinici;
3. test quantitativi della sensibilità;
4. test per il sistema nervoso vegetativo;
5. studi elettrofisiologici.

Sintomi e segni clinici

L'anamnesi e l'esame clinico devono comprendere:

Segni sensitivi

L'esame delle diverse sensibilità superficiali (tattile, termica e dolorifica) e profonde (tattile profonda-bariestesia, del senso di posizione-batiestesia e del movimento-kinestesia, vibratoria-pallestesia) consente di rilevare in genere una riduzione fino all'assenza della percezione degli stimoli apportati nei diversi distretti corporei, che può essere riportata su uno schema grafico (Fig. 2) per facilitarne la rappresentazione e la valutazione dell'evoluzione nel tempo.

Segni motori

L'esame obiettivo della forza globale (arto intero), segmentaria (per distretto di arto) e fine (delle dita del piede e delle mani), oltre alla valutazione della muscolatura delle strutture craniche e assiale, consente di apprezzare una riduzione di forza nelle manovre contro resistenza. Importante inoltre la valutazione dei riflessi profondi dell'arto inferiore, in particolare l'achilleo e

il rotuleo, che si presentano ridotti in intensità o aboliti.

Segni disautonomici

Il paziente riferisce sintomi associati al danno vegetativo: stipsi, dispepsia, ipotensione ortostatica, intolleranza all'attività fisica, palpitazioni, disfunzione genitale e urinaria, alterazioni della sudorazione. Sono stati sviluppati negli anni vari score per correlare varie combinazioni di segni e sintomi con l'outcome del paziente²⁹. I due score maggiormente utilizzati a livello internazionale sono in quest'ottica il DNS e l'MNSI. Sono essenzialmente gli unici score derivanti da studi prospettici di ampio respiro, che hanno associato la positività del test non solo alla presenza effettiva di neuropatia diabetica anche nel corso della prosecuzione dell'iter diagnostico, ma anche alla comparsa nel paziente di lesione ulcerativa a verosimile etiopatogenesi neuropatica³⁰.

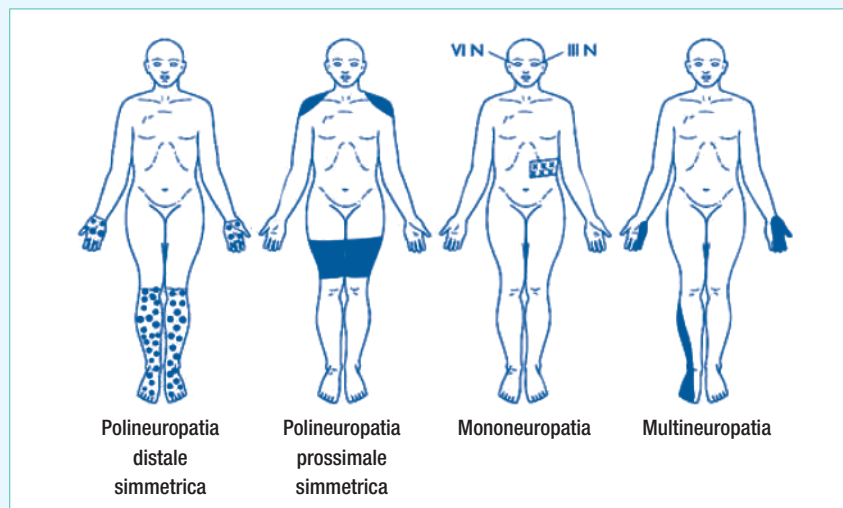
Test quantitativi della sensibilità

Lo studio della sensibilità nervosa nel corso dello screening per la diagnosi di neuropatia diabetica comprende essenzialmente due diversi step: il monofilamento e la valutazione della soglia di sensibilità vibratoria (*Vibration Pressure Threshold, VPT*).

Il *monofilamento* è uno dei test più efficaci nel valutare il rischio di comparsa di lesioni ulcerative a carico dell'arto inferiore. Riflette una valutazione della funzionalità delle fibre nervose di grosso calibro e viene attuata tramite l'applicazione cutanea di una serie di monofilamenti in fibra di nylon di diverso spessore. La *soglia di sensibilità vibratoria (VPT)* viene invece misurata tramite il biotesiometro. Questo strumento consiste in un pistoncino che viene applicato a livello dell'alluce o dei malleoli e trasmette uno stimolo vibratorio della frequenza di 120 Hz a un'intensità che varia da zero a 50 Volt. Lo stimolo viene trasmesso dall'operatore a intensità crescente e si chiede al paziente di riferire il momento iniziale di percezione dello stimolo. Tale voltaggio corrisponde alla soglia di sensibilità vibratoria. La riduzione della soglia, che pure è processo naturale e fisiologico con l'avanzare dell'età³¹, è fortemente predittiva del successivo sviluppo di lesioni ulcerative, in particolare al di sotto dei 25 Volt³².

FIGURA 2.

Quadri clinici frequenti di neuropatia diabetica.



Test per il sistema nervoso vegetativo

La sintomatologia attribuibile alla disfunzione della componente autonoma del sistema nervoso periferico appare estremamente aspecifica; per tale motivo la diagnosi e la valutazione di questa branca del sistema nervoso deve basarsi su test strumentali che siano in grado, esplorando la funzionalità nervosa, di escludere altre cause di malattia. Sono test di semplice esecuzione, non invasivi e ampiamente standardizzati e si basano sull'analisi delle variazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca in seguito all'esecuzione di alcune semplici manovre².

Studi elettrofisiologici

Gli esami strumentali neurofisiologici nella maggior parte dei casi non sono indispensabili alla diagnosi di neuropatia diabetica. Tuttavia l'esame elettroencefalografico in particolare, con il rilievo di una più o meno marcata riduzione delle velocità di conduzione (VDC sensitiva e motoria) dei nervi periferici dei quattro arti, può confermare la presenza della malattia nei casi subclinici o paucisintomatici, ovvero per la diagnostica differenziale. L'esame elettromiografico non appare necessario se non nei casi atipici, come nel caso di prevalenza dei sintomi motori e/o assenza dei sintomi sensitivi o nei casi in cui sono sospettate altre patologie oltre il diabete^{2,3}.

Terapia

La terapia attuale della neuropatia diabetica si basa su una sola certezza, il controllo glicometabolico e su una serie di approcci farmacologici, che si distinguono in terapie patogenetiche e farmaci sintomatici³³.

Controllo glicometabolico

L'unica certezza riconosciuta è allo stato attuale dell'arte la ricerca di un buon compenso glicometabolico³⁴. Una serie di studi compiuti nel corso degli anni '90, primi fra tutti il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e lo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), hanno mostrato una riduzione del rischio di insorgenza di neuropatia diabetica pari al 60% nei pazienti sottoposti a terapia insulinica intensiva in un follow-up a 10 anni^{35,36}. Tutto ciò è

tanto più vero quanto più risulta precoce nel corso della storia clinica di malattia il raggiungimento e il mantenimento di un controllo glicometabolico adeguato³⁶. Tuttavia il controllo glicemico intensivo, pur essenziale, non è sufficiente a prevenire la comparsa o la progressione della neuropatia diabetica³⁷. È pertanto necessario instaurare nel paziente con neuropatia ogni terapia utile al contenimento dei danni strutturali del nervo e al controllo dei sintomi.

Farmaci sintomatici

La terapia del dolore neuropatico è un aspetto fondamentale del trattamento della neuropatia diabetica e risulta indispensabile nella maggior parte dei casi ricorrere a una terapia farmacologica specifica, da attuarsi secondo un gradiente ben preciso, corrispondente ai differenti livelli di gravità. Si parte dall'uso saltuario di antinfiammatori non steroidei o paracetamolo e, attraverso gli antidepressivi triciclici, si arriva a gabapentin, pregabalin, duloxetine, carbamazepina o derivati oppioidi³⁸.

Terapie patogenetiche

Un altro obiettivo terapeutico è quello di contenere o migliorare le alterazioni della funzionalità dei nervi periferici interessati dal diabete, delle strutture cutanee, ossee, vascolari, soprattutto del piede. Una serie di tentativi terapeutici mirati a quest'ultimo aspetto sono stati condotti con diversi farmaci che includono prostaglandine E1, farmaci inibitori dell'aldoso-reduttasi, inibitori della proteinkinasi C, apporto dietetico di mioinositolo, acido alfa-lipoico, gangliosidi. Tali trattamenti patogenetici sono stati valutati in una serie di studi clinici di fase III: tuttavia nessun farmaco ha ottenuto dalle autorità regolatorie l'approvazione dell'indicazione terapeutica, principalmente per gli aspetti di validità dei disegni sperimentali e delle misure di esito adottate per definirne l'efficacia³³.

Particolarmente utile nella neuropatia diabetica è l'integrazione terapeutica del complesso vitaminico B, utilizzata comunemente nelle neuropatie periferiche in generale. Tali vitamine sono comunemente denominate come neurotrope, per il loro rilevante ruolo fisiologico nei processi metabolici e morfo-strutturali del sistema nervoso. Le

vitamine del complesso B, in particolare la tiamina (B1), la piridossina (B6) e la cobalamina (B12), costituiscono un importante presidio terapeutico nel trattamento delle neuropatie periferiche per la loro azione neuroprotettiva e per il loro effetto antinfiammatorio e antalgico³⁹. Esse infatti sono fondamentali cofattori in molte reazioni metaboliche cellulari, come nel metabolismo degli aminoacidi e carboidrati (B6), la biosintesi di nucleotidi e la rimetilazione dei folati, la sintesi e la regolazione del DNA e degli acidi grassi, la produzione di energia e la rigenerazione dei folati (B12)⁴⁰. La vitamina B6 inoltre svolge un importante ruolo nella trasformazione del 5-idrossitriptofano in serotonina (neurotrasmettitore coinvolto nel controllo del dolore), la B12 ha un'azione neuroprotettiva in quanto stimola i processi di rimielinizzazione, e la vitamina B1 favorisce la soppressione della stimolazione nervosa a livello muscolare con un conseguente effetto analgesico⁴¹.

Deficit di vitamine del complesso B nella neuropatia diabetica

Studi recenti hanno dimostrato che l'assunzione a lungo termine di metformina, uno degli antidiabetici orali più comunemente utilizzati nel diabete tipo 2, aumenta la probabilità di un deficit di vitamina B12 e folati, contribuendo così alla progressione della patologia⁴²⁻⁴⁴. L'assunzione di metformina è associata a un malassorbimento della vitamina B12, con un effetto deleterio sui nervi periferici, a indicare un possibile ruolo iatrogeno del farmaco sullo sviluppo di neuropatia⁴⁵. Il rischio di sviluppare questa carenza vitaminica è fortemente influenzato dall'aumentare dell'età, dalla dose di metformina e dalla durata dell'uso. Il deficit di vitamina B12, associato a sviluppo di neuropatia diabetica e anemia, è più dannoso nei pazienti anziani, nei quali peraltro la supplementazione vitaminica appare più efficace⁴⁶. In un recente studio clinico in pazienti con diabete mellito tipo 2 e neuropatia diabetica sono state analizzate le concentrazioni di vitamina B12, determinate mediante la misurazione dei livelli dell'acido metilmalonico urinario, principale metabolita: si è osservata una correlazione inversa tra eliminazione del metabolita e ampiezza delle velocità di conduzione sensitive e motorie

periferiche⁴⁷. La carenza di vitamina B12 è presente anche nei pazienti con diabete mellito tipo 1 ed è in relazione all'alterata autoimmunità di questa malattia.

Ruolo delle vitamine del complesso B nella neuropatia diabetica

Una serie di evidenze sperimentali e cliniche supportano il ruolo terapeutico delle vitamine B1, B6 e B12 in questa forma di neuropatia periferica.

La supplementazione del complesso B in ratti diabetici per 7-9 giorni ha migliorato l'allodinia tattile e l'iperalgia indotta da formalina, con un miglioramento concomitante della velocità di conduzione sensitiva⁴⁸. Risultati analoghi sono stati dimostrati con la somministrazione di tiamina nelle complicanze del diabete sperimentale⁴⁹. I livelli di tiamina e di attività enzimatiche tiamina-dipendenti sono ridotti nei pazienti diabetici, per aumentato flusso attraverso la via dei poliololi, formazione di AGE, attivazione della proteina chinasi C. In pazienti sottoposti ad amputazioni per le lesioni ulcerative di piede diabetico, i livelli urinari di tiamina pirofosfato sono risultati più elevati rispetto ai controlli normali, a suggerire un ruolo importante dell'aumentata clearance di vitamina B1 nella genesi delle complicanze diabetiche⁵⁰. Sulla base di queste premesse il trattamento con tiamina, come la forma liposolubile della vitamina (benfotiamina), è stato proposto nel trattamento del paziente neuropatico.

Un miglioramento della sintomatologia dolorosa è stato osservato dopo somministrazione di vitamina B12 nei pazienti con neuropatia diabetica in uno studio randomizzato di confronto con la nortriptilina⁵¹, in tre trial che hanno utilizzato il complesso vitaminico B⁵², e a seguito della somministrazione di benfotiamina (derivato della tiamina) a due diversi dosaggi per sei settimane in doppia cecità⁵³. L'associazione di metilcobalamina (un analogo della vitamina B12) con acido alfa-lipoico e prostaglandina E1 ha mostrato in una meta-analisi di 18 trial in 1410 pazienti un'efficacia sul miglioramento delle velocità di conduzione nervosa⁵⁴. I benefici della supplementazione di vitamina B6 nello sviluppo della neuropatia diabetica sono documentati da evidenze più limitate e talvolta controverse. L'impiego di piridossina appare tuttavia indicato nei

pazienti con neuropatia diabetica che sviluppano un deficit di questa vitamina^{55,56}. In conclusione, l'interrelazione tra diabete e vitamine del complesso B è caratterizzato da un elevato grado di reciprocità: l'iperglicemia cronica e incontrollata può causare alterazioni significative dello stato di questi nutrienti e, al contrario, alcune di queste sostanze possono modulare le manifestazioni delle complicanze croniche. Per questo motivo tali vitamine sono molto utilizzate nella pratica quotidiana⁵⁷.

Prevenzione della neuropatia diabetica

La miglior misura preventiva allo sviluppo della neuropatia diabetica consiste nel mantenimento più adeguato possibile dei valori glicemici. Diversi studi hanno dimostrato che un buon compenso glicemico è in grado di prevenire o ritardare la comparsa della neuropatia diabetica e che questa è l'unica possibilità preventiva attualmente dimostrata. Ulteriori interventi di prevenzione vanno indirizzati alla correzione di altri fattori di rischio modificabili: ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo di sigaretta, abuso di alcol, dieta, esercizio fisico⁴⁰.

Compiti del medico di medicina generale

Il ruolo principale del medico di medicina generale si esplica nell'attività di diagnosi precoce della neuropatia diabetica, presupposto fondamentale per ogni tentativo terapeutico efficace. Il medico deve cercare precocemente i sintomi di neuropatia nel paziente diabetico e procedere a una prima valutazione diagnostica. Lo sviluppo di una neuropatia diabetica va ricercato nei pazienti diabetici tipo 2 già dalla diagnosi e nei diabetici tipo 1 dopo cinque anni dalla diagnosi, e in seguito mediante una valutazione almeno annuale. Una volta instaurata la complicanza neurologica diventa importante il riferimento del paziente ai centri specialistici per la cura del diabete e per la gestione delle complicanze croniche della malattia a carico degli arti inferiori^{58,59}.

Bibliografia

- 1 Tavee J, Zhou L. *Small fiber neuropathy: a burning problem*. CCJM 2009;76:297-305.
- 2 Boulton AJ, Gries FA, Jerwell JA. *Guidelines*

for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med 1998;15:508-514.

- 3 Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. Diab Care 2010;33:2285-93.
- 4 Thomas PK. *Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy*. Diabetes 1997;46:S54-S57.
- 5 Reiber GE, Vileikyte L, Boiko EJ, et al. *Causal pathways for incidence ulcers in patient with diabetes from two settings*. Diabetes Care 1999;22:157-62.
- 6 Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. *Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology*. Diabetes Care 2003;26:491-4.
- 7 Levin ME. *Preventing amputation in the patient with diabetes*. Diabetes Care 1995;18:1383-94.
- 8 Reiber GE, Lipsky BA, Gibbon GW. *The burden of diabetic foot ulcers*. Am J Surg 1998;176(Suppl 2):5-10.
- 9 Young MJ, Boulton AJ, Macleod AF, et al. *A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population*. Diabetologia 1993;36:150-4.
- 10 Mazzoleni F. *Prevenzione, diagnosi precoce clinica e strumentale della polineuropatia diabetica*. 10° Congresso Regionale SIMG Lombardia, 2009.
- 11 Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. *Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. Diabetes 1989;38:1456-61.
- 12 Tesfaye S, Selvarajah D. *The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy?* Curr Diab Rep 2009;9:432-4.
- 13 Reichard P, Britz A, Cars I, et al. *The Stockholm Diabetes Intervention Study: 18 months' results*. J Intern Med 1988;224:115-22.
- 14 Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL, et al. *DCCT and EDIC studies in Type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history*. Curr Diab Rep 2010;10:276-82.
- 15 Newrick DC, Spencer JA, Jones KP. *Collecting data in general practice: need for standardization*. BMJ 1996;312:33-4.
- 16 Ibrahim AS, El-Remessy AB, Matragoon S et al. *Retinal microglial activation and inflammation induced by amadori-glycated albumin in a rat model of diabetes*. Diabetes 2011;60:1122-33.
- 17 Charnogursky G, Lee H, Lopez N. *Diabetic neuropathy*. Handb Clin Neurol 2014;120:773-85.

- ¹⁸ Coughling MS. *Mallet toes, hammer toes, claw toes, and corns: causes and treatments of lesser toe deformities*. Postgrad Med 1984;75:191-8.
- ¹⁹ Habershaw G, Donovan JC. *Biomechanical consideration of the diabetic foot*. In: Kozak GP, Hoar CS, Rowbotham JL, et al., editors. *Management of diabetic foot problems*. Philadelphia: W.B. Saunders 1984, pp. 32-44.
- ²⁰ Birke JA, Sims DS. *Plantar sensory threshold in ulcerative foot*. Lepr Rev 1986;57:216-67.
- ²¹ Ctercteko GC, Dhanendran M, Hutton WC. *Vertical forces acting on the feet of diabetic patients with neuropathic ulceration*. Br J Surgery 1981;68:608-14.
- ²² Gooding GAW, Stess RM, Grasf PM. *Sonography of the sole of the foot: evidence for loss of foot pad thickness in diabetic subjects*. Diabetic Res 1987;21:45-8.
- ²³ Boulton AJ, Betts RP, Franks CI, et al. *The natural history of foot pressure abnormalities in neuropathic diabetic subjects*. Diabetic Res 1987;5:73-77.
- ²⁴ Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. Neurology 2008;70:1630-5.
- ²⁵ Fischer TZ, Waxman SG. *Neuropathic pain in diabetes – Evidence for a central mechanism*. Nat Rev Neurol 2010;6:462-6.
- ²⁶ Brand PW. *The diabetic foot*. In: Ellenberg A, Rifkin K, Porter D, editors. *Diabetes Mellitus*. 5th ed. Stanford: Appleton & Lange 1997.
- ²⁷ Deli G, Bosnyak E, Pusch G, et al. *Diabetic neuropathies: diagnosis and management*. Neuroendocrinology 2013;98:267-80.
- ²⁸ American Diabetes Association, American Academy of Neurology. *Report and recommendation of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy*. Diabetes Care 1988;11:592-7.
- ²⁹ Veves A, Sarnow MR. *Diagnosis classification and treatment of diabetic peripheral neuropathy*. Clin Podiatr Med Surg 1995;12:19-30.
- ³⁰ Lardieri L. *The risk of foot ulceration: correspondence between different classification system*. Diabetic Foot Study Group Scientific Meeting, Crieff, Scotland 2001 (abstract).
- ³¹ Boulton A, Kubrusly DB, Bowker JH, et al. *Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration*. Diabet Med 1986;3:335-7.
- ³² Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, et al. *Reevaluating how we classify the diabetic foot: reconstructing the diabetic foot risk classification system of the International Working group on the Diabetic Foot*. Diabetes Care 2008;31:154-6.
- ³³ Javed S, Alam U, Malik RA. *Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy*. Diabetes Obes Metab 2015;17:1115-25.
- ³⁴ Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. *Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials*. BMJ 2011;343:d4169.
- ³⁵ Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- ³⁶ U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes*. Lancet 1998;352:837-53.
- ³⁷ Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. *Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy*. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD007543.
- ³⁸ Spallone V. *Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle?* Curr Diab Rep 2012;12:403-13.
- ³⁹ Hanck A, Weiser H. 198x. *Analgesic and anti-inflammatory properties of vitamins*. Int J Vitam Nutr Res 1995;27(Suppl):189-206.
- ⁴⁰ Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, Jimenez FJ, et al. *Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control*. Curr Clin Pharmacol 2011;6:260-73.
- ⁴¹ Zhang M, Han W, Hu S, et al. *Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer*. Neural Plast 2013:424651.
- ⁴² De Groot-Kamphuis DM, Van Dijk PR, Groenier KH, et al. *Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin*. Neth J Med 2013;71:386-90.
- ⁴³ Xu L, Huang Z, He X, et al. *Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B12 and folate: short-term treatment causes disadvantages?* Med Hypotheses 2013;81:149-51.
- ⁴⁴ Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. *Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complication study*. Diabetes Care 2014;37:31-8.
- ⁴⁵ Wile DJ, Toth C. *Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy*. Diabetes Care 2010;33:156-61.
- ⁴⁶ Solomon LR. *Diabetes as a cause of clinically significant functional cobalamin deficiency*. Diabetes Care 2011;34:1077-80.
- ⁴⁷ Sun AL, Ni YH, Li XB, et al. *Urinary methylmalonic acid as an indicator of early vitamin B12 deficiency and its role in polyneuropathy in type 2 diabetes*. J Diabetes Res 2014; Article ID 921616.
- ⁴⁸ Jolivait CG, Mizisin LM, Nelson A, et al. *B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats*. Eur J Pharmacol 2009;612:41-7.
- ⁴⁹ Thornalley PJ. *The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications*. Curr Diabetes Rev 2005;1:287-98.
- ⁵⁰ Kursat Dabak T, Ozdemir H, Feyyaz Akyildiz F. *Thiamine status in patients undergoing lower extremity amputation due to diabetic foot lesion*. Int J Vitam Nutr Res 2012;82:369-73.
- ⁵¹ Talaei A, Siavash M, Majidi H, et al. *Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy*. Int J Food Sci Nutr 2009;60(Suppl 5):71-6.
- ⁵² Sun Y, Lai MS, Lu CJ. *Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials*. Acta Neurol Taiwan 2005;14:48-54.
- ⁵³ Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. *Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008;116:600-5.
- ⁵⁴ Jiang DQ, Li MX, Wang Y, et al. *Effects of prostaglandin E1 plus methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid on nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis*. Neurosci Lett 2015;594:23-9.
- ⁵⁵ Walker MJ, Morris LM, Cheng D. *Improvement of cutaneous sensitivity in diabetic peripheral neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate*. Rev Neurol Dis 2010;7:132-9.
- ⁵⁶ Jacobs AM, Cheng D. *Management of diabetic small-fiber neuropathy with combination L-methylfolate, methylcobalamin, and pyridoxal 5'-phosphate*. Rev Neurol Dis 2011;8:39-47.
- ⁵⁷ Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al. *Vitamin B for treating peripheral neuropathy*. Cochrane Database Syst Rev 2008;16-3:CD004573.
- ⁵⁸ Piaggese A, Coppelli A, Goretti C, et al. *Do you want to organize a multidisciplinary diabetic foot clinic? We can help*. Int J Low Extrem Wounds 2014;13:363-70.
- ⁵⁹ Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shafer CF, et al. *Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes*. Ann Intern Med 2016;164:542-552.