

Epidemiologia ed approccio diagnostico-terapeutico del paziente con neuropatia diabetica in Medicina Generale

Epidemiology and diagnostic-therapeutic approach of patients with diabetic neuropathy in General Medicine

Alfredo Ladisa¹, Giuseppe Di Falco², Gianluca Costante¹

¹SIMG Pescara, ²SIMG Chieti



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Epidemiologia ed approccio diagnostico-terapeutico del paziente con neuropatia diabetica in Medicina Generale
Rivista SIMG 2025; 32 (01):26-32.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT La prevalenza e l'incidenza della neuropatia diabetica (ND) in Medicina Generale sono state indagate analizzando il trend in un periodo di 10 anni a partire dal 2013 fino al 2022. Sono stati utilizzati i dati provenienti dal database Health Search dei 755 MMG ricercatori validati. Inoltre, abbiamo voluto verificare quali fossero gli accertamenti e le terapie maggiormente prescritte e l'eventuale aderenza alle linee guida internazionali sulla terapia della ND. In Italia la nota AIFA 4 assoggetta la rimborsabilità dei farmaci duloxetina, gabapentin e pregabalin espressamente per la ND, mentre l'amitriptilina nonostante sia prevista dalle linee guida è rimborsata per condizioni più generiche come polineuropatie, polineuropatie, mononeuropatie dolorose. Probabilmente anche per questa motivazione nei dati da noi riscontrati l'amitriptilina è risultato il farmaco meno prescritto rispetto agli altri. Tuttavia, nel nostro studio solo il 51.8% dei pazienti affetti da questa condizione è stato trattato con uno dei farmaci suddetti. Probabilmente una certa quota di pazienti è stata trattata con oppioidi non valutati nel nostro studio poiché non di prima linea nella ND.

The prevalence and incidence of diabetic neuropathy (DN) in General Practice were investigated by analyzing the trend over a 10-years period from 2013 to 2022. Data from the Health Search database of 755 validated GP researchers were used. Furthermore, we wanted to verify which diagnostic tests and therapies were mostly prescribed and the possible adherence to international guidelines on DN therapy.

In Italy the AIFA note 4 allows the reimbursement of duloxetine, gabapentin and pregabalin specifically for DN while amitriptyline despite being recommended by guidelines is reimbursed for more generic conditions such as polyneuropathies, painful mononeuropathies. Probably also for this reason, in our report, amitriptyline was the less frequently prescribed drug. However, in our study only 51.8% of patients suffering from this condition were treated with these drugs. It is probable that a certain quote of patients received opioids to alleviate pain but it was not evaluated in our study since they are not a first line treatment for DN.

Parole chiave/Key words: duloxetina, neuropatia diabetica, pregabalin.

INTRODUZIONE

La International Diabetes Federation stima che 425 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di diabete, rendendola la più grande epidemia globale del 21° secolo¹: 115 milioni in Cina, 73 milioni in India e 30 milioni in USA. Questi numeri sono potenzialmente superiori se si considera il numero di individui con prediabete, che si stima sia di 388 milioni in Cina, 133 milioni in India e 85 milioni in USA. In Italia la prevalenza di pazienti diabetici si assesta al 20% dopo i 70 anni.

Il 12% della spesa sanitaria globale, ovvero 727 miliardi di dollari, è speso per la cura del diabete e le sue complicanze, e questo numero continua ad aumentare ad un ritmo insostenibile¹.

Tra le complicazioni del diabete, un gruppo di sin-

dromi cliniche causate da danni al sistema nervoso autonomo e periferico è di gran lunga il più importante e prevalente². Generalmente indicate come diverse forme di neuropatia, queste sindromi sono causate da danni focali e diffusi al sistema nervoso e si verificano in circa la metà di tutti gli individui con diabete manifestandosi con dolore neuropatico nel 15-25% dei casi³.

La prevalenza della Neuropatia Diabetica (ND) cambia anche con la durata della malattia. In effetti, la prevalenza di ND è aumentata dall'8% al 42% nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) quando sono stati monitorati per 10 anni. Nello studio *Danish Addition*⁴, i pazienti con nuova diagnosi T2DM avevano una prevalenza di ND del 13% all'arruolamento, con una incidenza cumulativa del 10%

Tabella 1 - Sintomi più frequenti di ND

intorpidimento e formicolio a mani e piedi
perdita di sensibilità tattile
deficit di forza
dolore bruciante
disturbi della deambulazione, con incertezza nel camminare in particolare al buio
ridotta percezione di stimoli termici (caldo/freddo) e del dolore
eccessiva percezione del dolore di fronte a stimoli lievi (iperalgia)
cute secca soprattutto ai piedi, eccessiva sudorazione al tronco e al viso
aumento del battito cardiaco (tachicardia) a riposo e eccessivo calo di pressione passando alla posizione eretta (ipotensione ortostatica)
stipsi o diarrea
disturbi urinari
disfunzioni sessuali

durante il periodo di *follow-up* di 13 anni in una coorte in buon controllo metabolico. D'altra parte, in una grande coorte di pazienti con T2DM più avanzato e malattia coronarica confermata che hanno partecipato allo studio BARI 2D5, il 50% aveva una ND in partenza e l'incidenza cumulativa in 4 anni era del 66-72% nei soggetti senza neuropatia alla partenza. Considerato quanto sia comune la neuropatia negli individui con diabete, diagnosi efficace, screening e le strategie di prevenzione sono di fondamentale importanza. La ND è quindi una delle principali complicanze del DM e si caratterizza per la presenza di segni e sintomi di disfunzione dei nervi periferici, con disturbi sen-

soriali e motori, una volta escluse altre cause di neuropatia. La causa principale della sua insorgenza si può individuare in un inadeguato controllo della glicemia. La ND, complicanza multifattoriale, aumenta il rischio di dolore cronico, cadute, ulcerazioni cutanee, amputazioni e malattie cardiovascolari, impattando pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti affetti.

Dal punto di vista metabolico l'iperglicemia produce un aumento del glucosio intracellulare con saturazione della via glicolitica abitualmente utilizzata. Il glucosio in eccesso entra nella via dei polioli e viene convertito in sorbitolo e fruttosio dagli enzimi aldoso-reduttasi e

dalla sorbitolo-deidrogenasi. L'accumulo di sorbitolo e di fruttosio conduce ad una riduzione del mioinositolo nel nervo che determina una ridotta attività della pompa Na^+/K^+ -ATPasica di membrana, responsabile di un alterato trasporto assonale e di danno del nervo. Ricerche sperimentali nel topo diabetico hanno dimostrato che l'inibizione dell'aldoso-riduttasi migliora il quadro neuropatico⁶.

Dal punto di vista vascolare la formazione dei cosiddetti prodotti finali irreversibili della glicosilazione avanzata (AGE) determina un accumulo di queste sostanze nelle pareti dei vasi producendo fenomeni di aterosclerosi e portando allo sviluppo della microangiopatia diabetica (tale effetto sarebbe più pronunciato a livello dei neuroni sensitivi dei gangli dorsali dove la barriera sangue-nervo è incompleta) ed inoltre gli AGE hanno anche un effetto tossico diretto sulle cellule di Schwann⁷.

Vi è anche una teoria infiammatoria che si fonda sull'ipotesi che la ND possa essere sostenuta da un meccanismo autoimmune. A sostegno di questa ipotesi vi sono i riscontri biotici di infiltrati infiammatori localizzati prevalentemente intorno ai vasi peri ed epineurali del nervo surale prelevato in pazienti diabetici ed i successi terapeutici ottenuti con l'uso delle immunoglobuline endovena⁸.

I sintomi più comuni sono dipendenti dal tipo di danno e dalla distribuzione del nervo interessato; i sintomi sono principalmente sensitivi ma possono associarsi anche a deficit di forza. Il dolore può essere costante o episodico e viene descritto come urente, da "punture di spilli", "scosse", trafittivo, costrittivo o crampiforme. Sono presenti anche le parestesie: nelle forme più gravi, il paziente lamenta una incertezza nella marcia che si rende evidente soprattutto quando viene meno il controllo visivo e quindi al buio o quando chiude gli occhi (atassia sensitiva).

Vi possono essere anche alterazioni del trofismo cutaneo con quadri differenti: cute secca, ridotta sudorazione, facile affaticabilità e intolleranza all'esercizio fisico e al caldo. La ND aumenta il rischio di sviluppo di severi episodi di ipoglicemia perché vengono meno i consueti segnali di allarme ed è associata ad un maggiore rischio di mortalità per l'insorgenza anche di infarti miocardici silenti, prurito, ulcere distali su lesioni da grattamento, ferite e infezioni cutanee.

I quadri sono variabili e possono presentarsi sia forme di mononeuropatia sia di multinevrite. Possono essere colpiti i nervi cranici, tra cui più frequentemente il nervo oculomotore; in questo caso il pa-

Tabella 2 - Terapie più frequenti di ND

<u>Ac. alfa-lipoico</u> , un potente antiossidante, ha una buona efficacia nel rallentare la comparsa e l'evoluzione della patologia in fase asintomatica o paucisintomatica;
<u>Leganti dei canali del calcio $\alpha_2\delta$</u> (Gabapentin e Pregabalin);
<u>SNRI</u> - inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (Duloxetina, Venlafaxina);
<u>Antidepressivi triciclici</u> (Amitriptilina)
<u>Oppioidi</u>

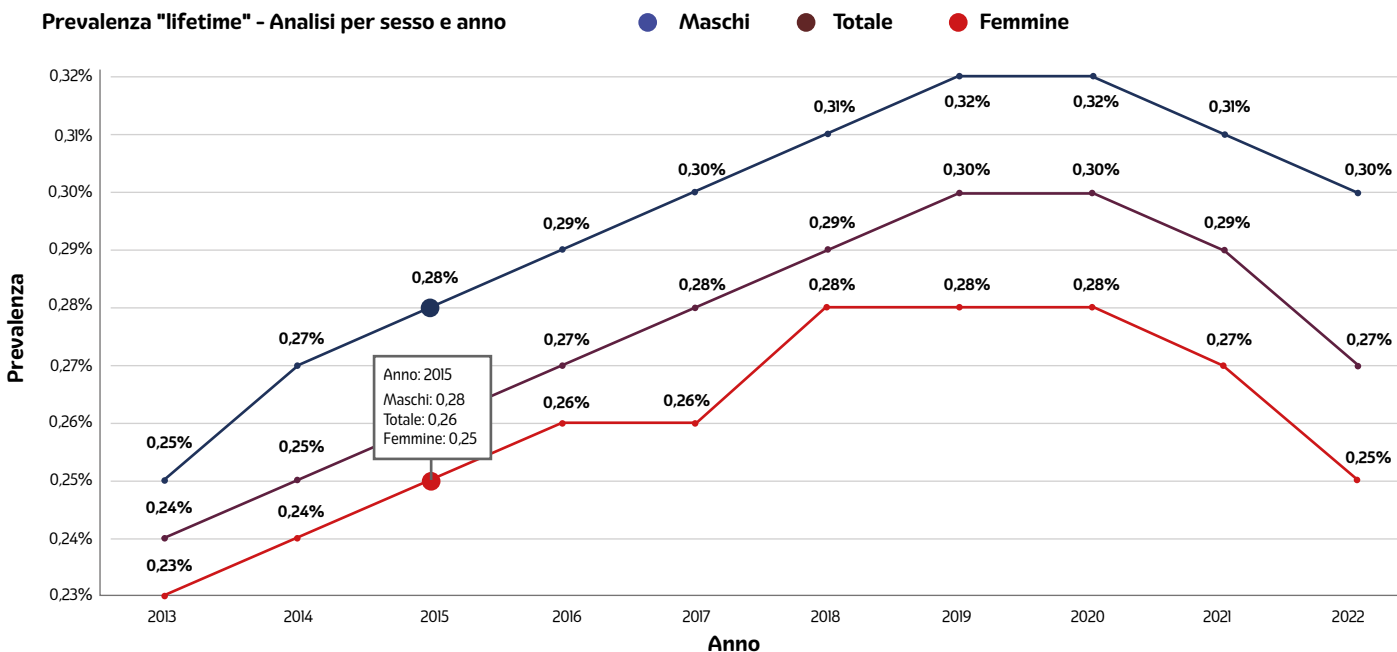


Figura 1 - Prevalenza di ND nella popolazione attiva del campione dei 755 medici HS. Distribuzione per sesso. Anni 2013-2022

ziente lamenta visione doppia (diplopia) e presenta strabismo e abbassamento della palpebra (ptosi palpebrale).

Gli approcci attuali nel trattamento della ND si basano sul miglioramento del controllo glicemico (soprattutto nei pazienti

con T1DM) e sulla modificazione degli stili di vita (soprattutto nei pazienti con T2DM) e la terapia del dolore. Tuttavia, una volta instauratasi la complicanza, il raggiungimento dei target di HbA1c ha scarsa influenza nella terapia di questa complicanza e pertanto non può essere

raccomandata come uno standard terapeutico.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è quello di verificare quali sono gli accertamenti e le terapie maggiormente prescritte e l'eventuale

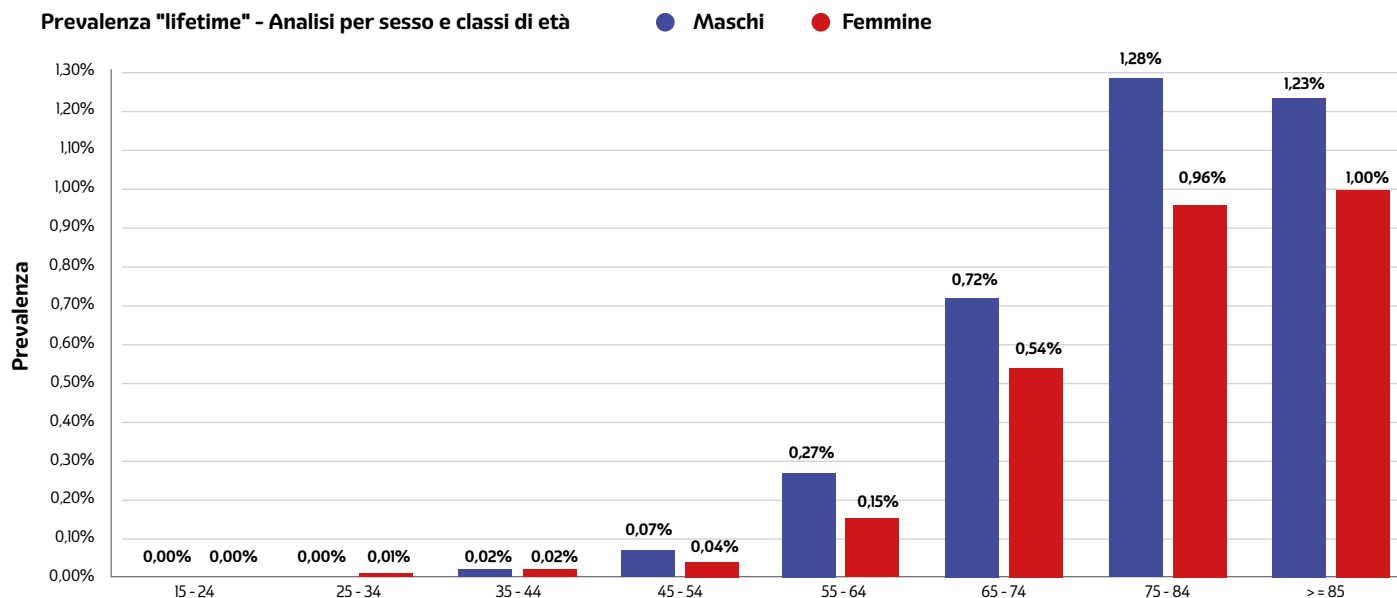


Figura 2 - Prevalenza della ND per sesso e fasce di età. Anni 2013-2022

aderenza alle linee guida internazionali sulla terapia della ND.

MATERIALI E METODI

Nello studio è stata analizzata sia l'epidemiologia della ND in Italia in un periodo di 10 anni dal 2013 al 2022, sia quali fossero le indagini diagnostiche strumentali maggiormente prescritte e quale fosse la terapia prescritta dai MMG.

Sono stati utilizzati i dati della popolazione attiva al 31 dicembre 2022, in carico ai 755 MMG del network Health Search (HS), validati per la qualità del dato registrato, ove sono stati calcolati i seguenti indicatori:

- Prevalenza (%) della ND, calcolata nel modo seguente:
 Numeratore: n° pazienti con una diagnosi di ND al 31 dicembre 2022.
 Denominatore: n° pazienti presenti nella popolazione dei MMG HS attivi al 31 dicembre 2022.
- Incidenza (%) della ND, calcolata nel modo seguente:
 Numeratore: n° pazienti con una "nuova" diagnosi di ND tra il 1 Gennaio e il 31 Dicembre 2022.
 Denominatore: n° pazienti presenti nella popolazione dei MMG HS, privi della malattia al 1 Gennaio 2022.

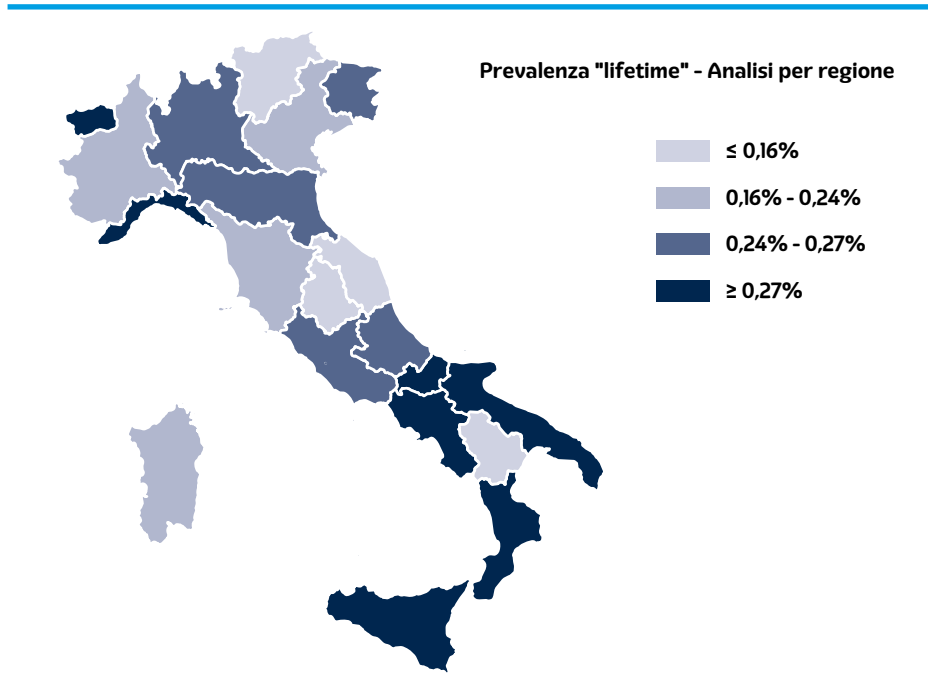


Figura 3 - Prevalenza stratificata per regioni. Anni 2013-2022

- Prevalenza d'uso di accertamenti e visite nel 2022 calcolata nel modo seguente:
 Numeratore: n° pazienti con almeno

una prescrizione di elettromiografia arti inferiori e visita neurologica al 31 dicembre 2022.

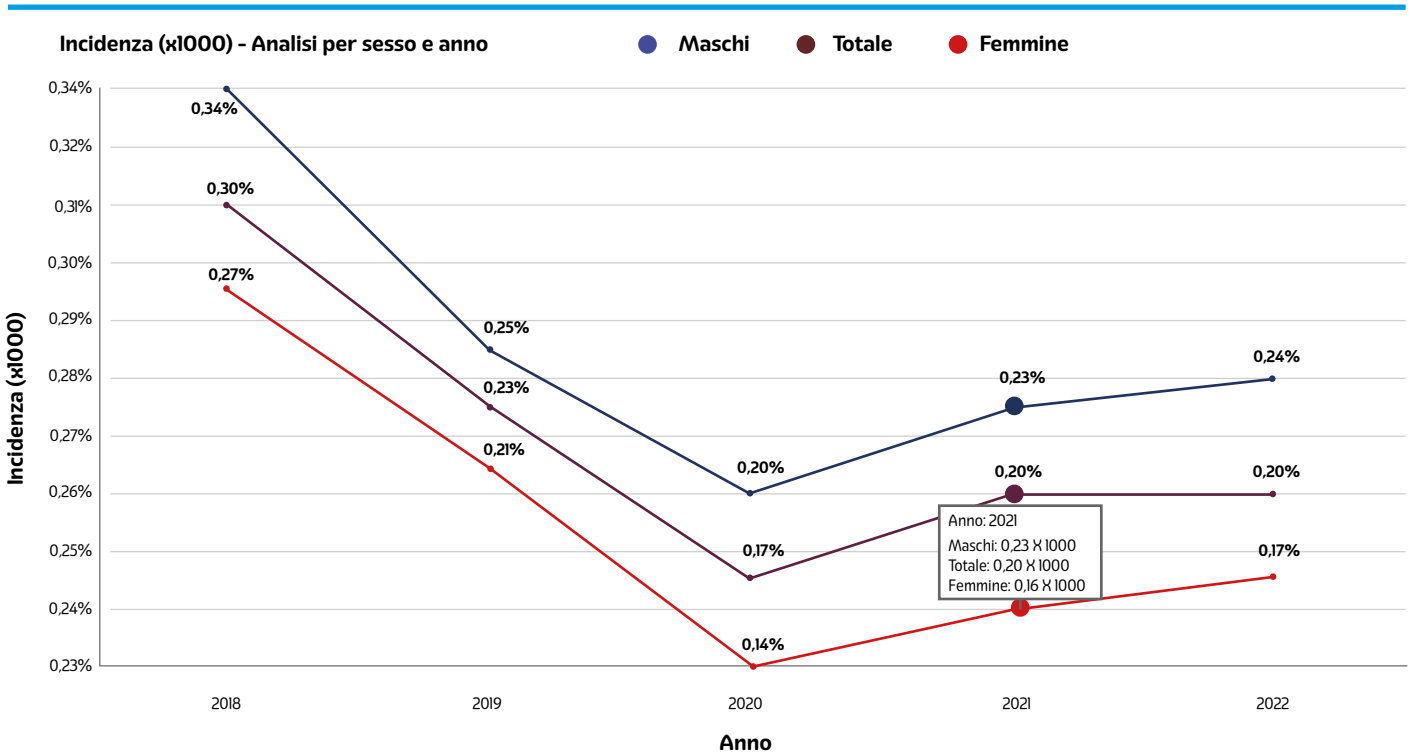


Figura 4 - Incidenza della ND nella popolazione attiva degli 755 MMG HS. Distribuzione per sesso. Anni 2018-2022

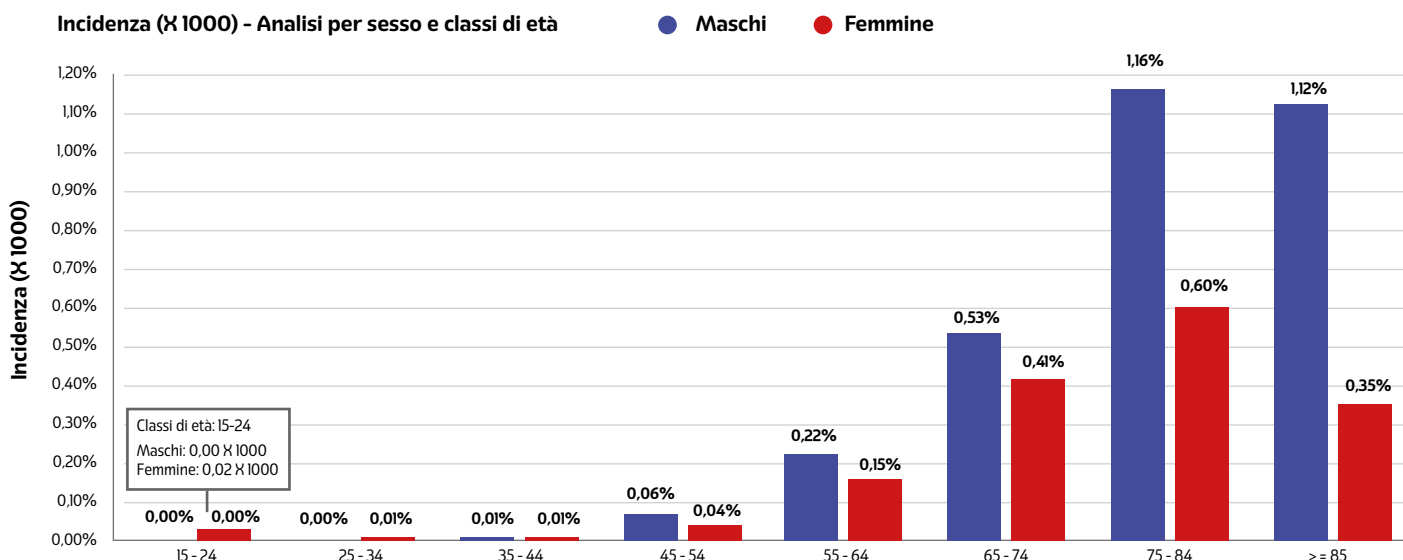


Figura 5 - Incidenza della ND nella popolazione attiva dei 755 MMG HS. Distribuzione per sesso e classi di età. Anno 2022

Denominatore: n pazienti presenti nella popolazione dei MMG HS e con una diagnosi di ND al 31 dicembre 2022.

- **Prevalenza d'uso terapia** nel 2022 calcolata nel modo seguente:

Numeratore: n pazienti con almeno una prescrizione di almeno uno tra i seguenti farmaci (pregabalin, amitriptilina, duloxetina cloridrato, gabapentin)

al 31 dicembre 2022.

Denominatore: n pazienti presenti nella popolazione dei medici ricercatori HS e con una diagnosi di neuropatia diabetica al 31 dicembre 2022.

Tutte le analisi sono state poi stratificate per sesso, fascia d'età e regione di residenza.

RISULTATI

Guardando i dati estratti dall'archivio HS relativi al decennio 2011-2022 possiamo ricavarne alcune interessanti considerazioni.

A partire dalla popolazione di assistiti dei 755 MMG ricercatori HS attivi al 31 dicembre 2022 sono stati identificati 2840 pazienti con una diagnosi di ND (F: 0.25% vs M: 0.3%). Questa mostrava un trend di prevalenza crescente negli ultimi 10 anni passando da 0.24% del 2013 a 0.27% nel 2022 con un picco pre-COVID19 nel 2019 di 0.3% di prevalenza (**Figura 1**).

Analizzando la prevalenza della ND per le varie fasce d'età si nota un progressivo aumento con il crescere dell'età, con il picco nella fascia d'età tra i 75 e gli 84 anni (**Figura 2**).

L'analisi della prevalenza a livello regionale evidenziava come la Campania (0.47%), la Calabria (0.39%), la Sicilia (0.35%) e la Puglia (0.28%) fossero caratterizzate dalla stima più elevata (**Figura 3**).

Interessante notare come l'incidenza sia diminuita dal 2018 al 2020 (anno della pandemia COVID-19) passando dallo 0.36 per mille allo 0.17 per mille per poi leggermente aumentare di nuovo nel 2022 arrivando allo 0.20 per mille (**Figura 4**). Per quanto riguarda l'incidenza della ND nel 2022 emergevano 2140 nuovi casi per una incidenza pari al 2.01%. Analizzando i risultati l'incidenza ha avuto un andamento incrementale con una maggiore incidenza nel sesso maschile e in particolare nella fascia di popolazione anziana 75-84 anni (F:

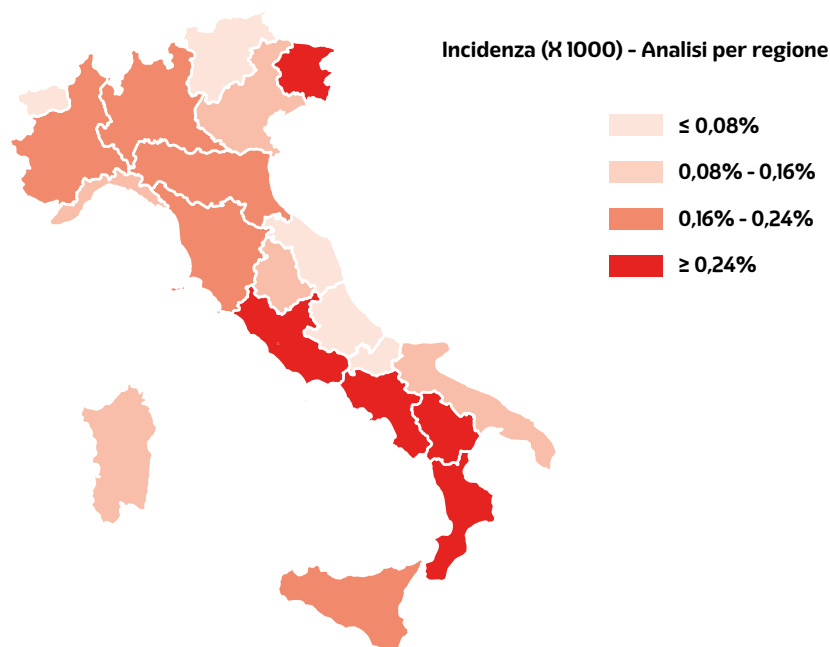


Figura 6 - Incidenza della ND per regione. Anno 2022

0.60% vs M: 1.16%) (Figura 5).

Analizzando l'incidenza della ND del 2022 il Lazio risultava la regione con valore più alto 0.34 per mille seguita dalla Campania 0.31 per mille (Figura 6).

Per quanto riguarda la prevalenza degli accertamenti per la ND, il più prescritto è risultato essere la visita neurologica 15.6% che è rimasta tutto sommato stabile tranne nel periodo pandemico. Nel 2022 si è attestata al 13.8% nei maschi e 15.2% nelle donne (Figura 7). L'elettromiografia degli arti inferiori invece solo nel 5.96% dei casi nel 2013 con un lieve incremento nel 2022 nel 6.55% come mostrato in Figura 7-8.

Per quanto concerne invece le terapie, il trend prescrittivo dei principali farmaci usati nella ND anche in ottica di rimborsabilità del SSN (Nota AIFA 4) pone il pregabalin quale farmaco maggiormente prescritto (21.3%) con un trend stabile seguito dal gabapentin 7.07%, dalla duloxetina 5.95% e dall'amitriptilina 1.85% (Figura 8).

Per quanto riguarda invece la prevalenza d'uso dell'elettromiografia si può notare come essa sia stata più prescritta nei pazienti giovani della fascia di età tra i 25 e i 35 anni (16.7%) mentre la visita neurolo-

gica al contrario è stata richiesta maggiormente alle persone anziane tra i 75 e gli 84 anni (16%). Invece per quanto concerne l'utilizzo dei farmaci nella ND nel 2022 tra le varie fasce di popolazione tutti i farmaci sono stati maggiormente prescritti nella popolazione più anziana.

DISCUSSIONE

Le conoscenze sulla ND continuano ad avanzare, sebbene a un ritmo più lento di quanto sarebbe necessario per affrontare l'imminente aumento della incidenza del T2DM nella popolazione.

Gli studi preclinici e clinici di grande portata e ben strutturati hanno influenzato le pratiche mediche, portando ad una personalizzazione nella gestione della ND, fornendo diversi approcci terapeutici sia per quanto riguarda lo stile di vita che la terapia farmacologica. Per quanto concerne quest'ultima, la maggior parte delle linee guida raccomanda come terapia l'utilizzo di amitriptilina o gabapentinoidi (pregabalin o gabapentin) o duloxetina ed è interessante notare come nel nostro studio solo il 51.8% dei pazienti affetti da questa condizione sia stato trattato con uno dei farmaci suddetti. Probabilmente una certa fetta di pazienti ha ricevuto oppioidi non

analizzati nel nostro studio poiché non farmaci di prima linea secondo le linee guida.

Tuttavia, la prevenzione di questa complicanza rimane complessa. Un elemento comune nei pazienti con T1DM e T2DM è l'iperglicemia, il che rende il suo controllo la strategia preventiva più logica per la prevenzione della ND.

Nonostante un controllo glicemico più rigoroso abbia ridotto significativamente l'incidenza di ND nei pazienti con T1DM, una revisione sistematica Cochrane ha evidenziato che nei pazienti con T2DM l'effetto è stato molto meno marcato, o in certi casi, del tutto assente⁹. Successivamente a questa revisione, un altro studio non ha mostrato differenze nella prevalenza della ND nei pazienti con T2DM sottoposti a screening, confrontando coloro che ricevevano cure standard con quelli sottoposti a un trattamento intensivo (che includeva il controllo della glicemia, del colesterolo e della pressione sanguigna in base a obiettivi prefissati). È degno di nota che i due gruppi mostravano differenze minime o inesistenti nei livelli di glicemia e in altre misure metaboliche. Nel complesso, i dati attuali suggeriscono che un migliore controllo glicemico ha un effetto significativo

Prevalenza d'uso - Analisi per sesso anno 2022

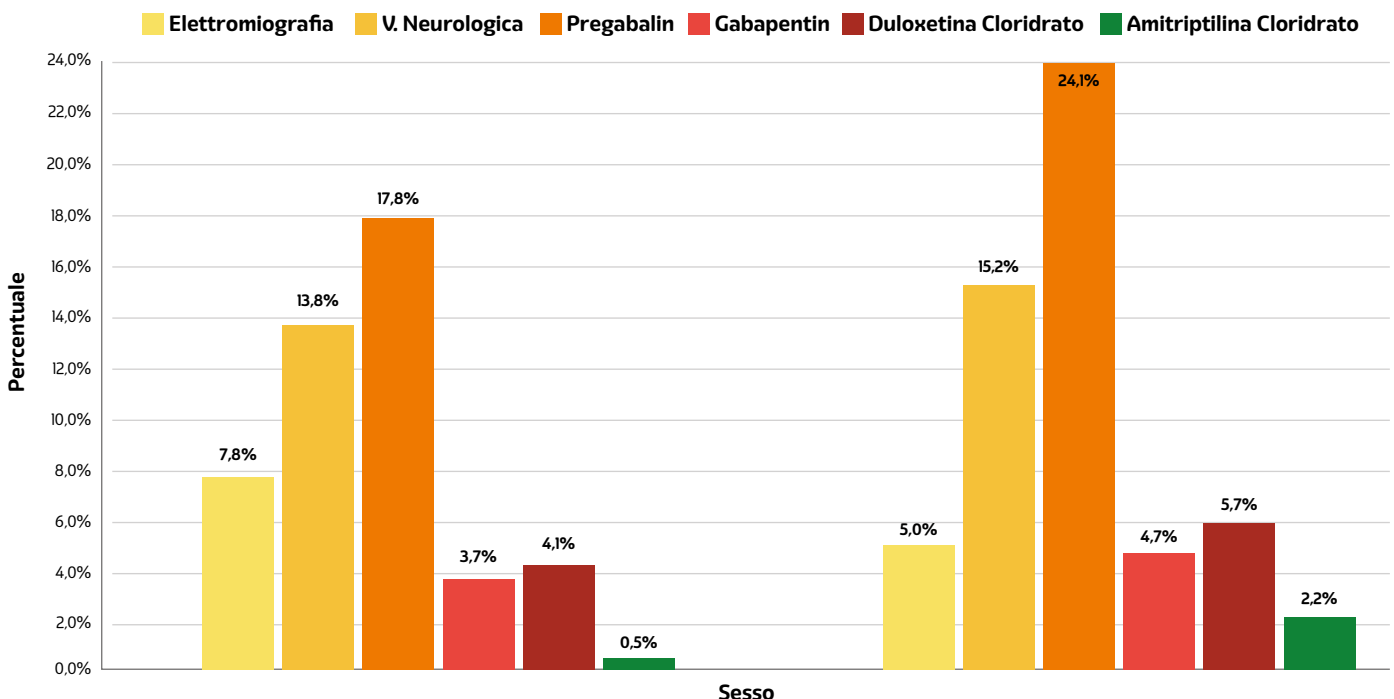


Figura 7 - Prevalenza d'uso di esami diagnostico-strumentali e della terapia nei pazienti con ND. Anno 2022. Risultati suddivisi per sesso

Prevalenza d'uso - Analisi per anno 2022

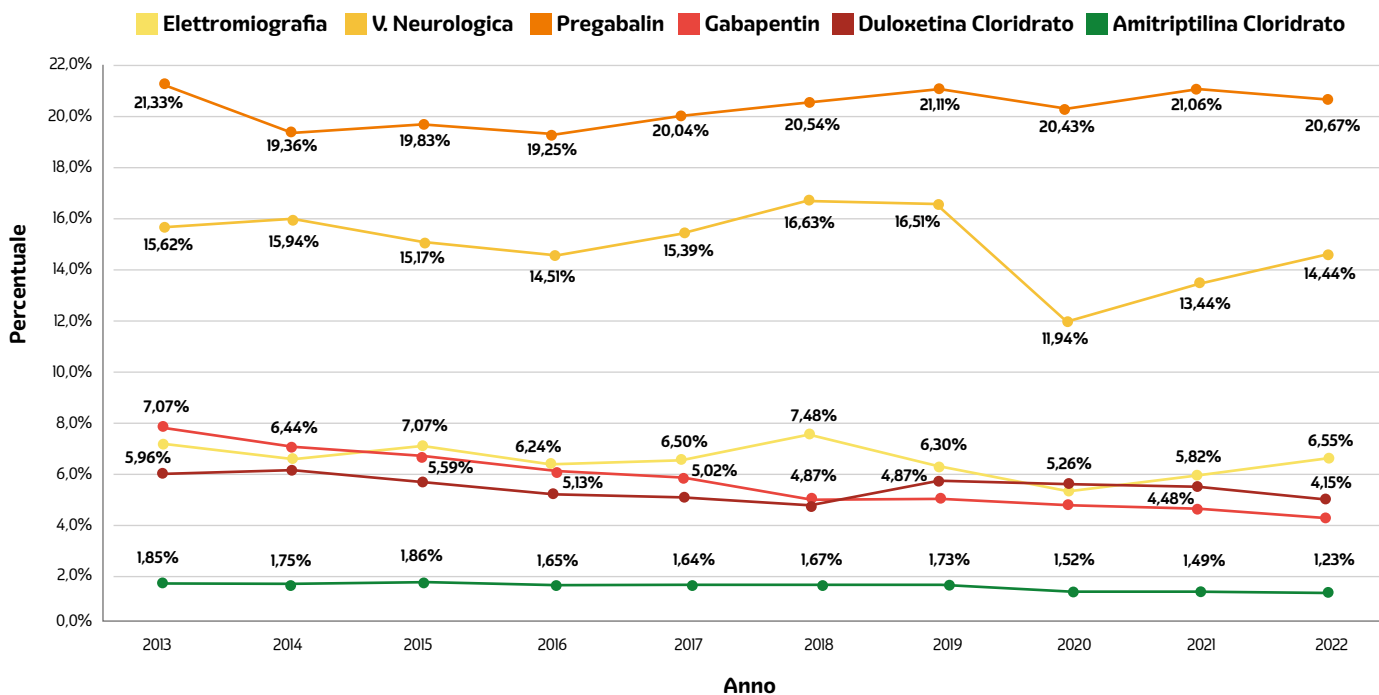


Figura 8 - Prevalenza d'uso di esami diagnostico-strumentali e della terapia nei pazienti con ND. Anni 2013-2022

sulla prevenzione della ND nei pazienti con T1DM, mentre nei pazienti con T2DM l'effetto è molto più modesto, ma comunque rilevante.

L'esercizio fisico si sta affermando come una strategia promettente per prevenire la ND. Uno studio ha rilevato un aumento della densità delle fibre nervose intraepidermiche (IENFD) distali delle gambe di 1.5 fibre/mm nei pazienti diabetici (senza neuropatia) sottoposti a un programma settimanale di esercizio fisico strutturato e supervisionato, mentre la IENFD è rimasta pressoché invariata nei pazienti che hanno ricevuto solo consulenze sullo stile di vita (-0.1 fibre/mm; $P = 0.03$)¹⁰. Questo studio suggerisce il potenziale dell'esercizio fisico non solo nel prevenire danni ai nervi, ma anche nel promuovere la loro rigenerazione, benché lo studio non fosse randomizzato e l'impatto sugli esiti clinici orientati al paziente non sia ancora chiaro. Al momento, l'esercizio fisico regolare è raccomandato per tutti i pazienti diabetici, anche se non esistono raccomandazioni definitive sul suo ruolo specifico nella prevenzione della ND.

Finora, nessuno studio si è focalizzato sull'efficacia della perdita di peso, sia attraverso metodi medici che farmacologici,

ci, nella prevenzione della ND. Esiste una forte necessità di interventi nel campo della ND. Poiché la pandemia di diabete e obesità continua a crescere, sono urgenti terapie efficaci per la prevenzione e il trattamento della ND. I costi sociali di questa condizione sono secondi solo ai costi indiretti, che includono incapacità lavorativa, scarsa qualità della vita, ricoveri per ulcere e possibili amputazioni.

Sebbene la ND rappresenti il principale indicatore di mortalità nel T2DM, rimane l'unica complicanza microvascolare del diabete senza un trattamento specifico. Tuttavia, le ricerche cliniche e precliniche attualmente in corso potrebbero cambiare questo panorama nei prossimi anni.

Bibliografia

1. Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:41.
2. Partanen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
3. Andersen ST, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION Denmark.

Diabetes Care 2018;41:1068-75.

4. Pop-Busui R, et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* 2013;36: 3208-15.
5. Tesfaye S, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-50.
6. Stuijver DJF, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study.
7. Cakici N, et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy *Diabet Med* 2016;33:1466-76. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Nov;96(11):3525-32. doi: 10.1210/jc.2011-1661.
8. Ilaria Calabrese, et al. La neuropatia diabetica: Algoritmo diagnostico e ruolo del complesso vitaminico B. *Rivista SIMG Società Italiana di Medicina Generale* 2/2016
9. Callaghan BC, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543.
10. Singleton JR, et al. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann Neurol* 2015;77:146-53.