

# Dolore neuropatico nel diabete

**Franco Carnesalli**

Medico di medicina generale  
Milano, AIMEF

La signora Vania è un'impiegata di 56 anni e da otto anni è portatrice di una neuropatia periferica. Due anni prima le era stato diagnosticato un diabete di tipo 2. Presenta obesità (peso 106 kg, altezza 162 cm), ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, lombalgia cronica da discopatia. Ripetutamente le ho consigliato programmi per ridurre il peso corporeo, con scarsa compliance e minimi risultati. Si presenta in ambulatorio per un peggioramento della neuropatia.

## Storia clinica

I sintomi della neuropatia sono iniziati circa otto anni fa con dolore alla pianta del piede sinistro.

Inizialmente visitata da un ortopedico, è stata inquadrata con diagnosi di fascite plantare e ha eseguito un ciclo di infiltrazioni di cortisone, che ha ridotto i sintomi.

Dopo poche settimane il dolore si è ripresentato, anzi si è esteso anche al piede destro. Ho deciso di fare eseguire uno studio della conduzione nervosa mediante una elettromiografia.

L'esame ha dimostrato una lieve riduzione sensoriale del nervo surale bilaterale, con velocità di conduzione normale, risultato coerente con una lieve polineuropatia assonale distale sensitivo motoria, probabilmente una neuropatia diabetica.

I sintomi neuropatici - intorpidimento, formicolio, dolore e bruciore bilaterale, crampi con difficoltà anche di deambulazione - sono peggiorati nel corso degli anni. La signora Vania riferisce che sembrano peggiorare quando il diabete è meno controllato.

Per i dolori ho prescritto una serie di farmaci, con moderato sollievo. L'amitriptilina ha però provocato secchezza alle fauci, mentre gabapentin e pregabalin sono risultati inefficaci.

## Visita ambulatoriale

Attualmente la paziente è in terapia con atenololo-idroclorotiazide 100+12.5 mg una volta al dì, lisinopril 20 mg, atorvastatina 20 mg, repaglinide 2 mg, metformina 1000 mg due volte al giorno. Per il dolore

assume ossicodone/paracetamolo (5 mg/325mg), 1 o 2 compresse al bisogno.

Nel corso degli anni i valori di emoglobina glicata sono stati a fatica tenuti attorno al 7%, con aumenti anche a 8-8.5%, nonostante una terapia costante.

Al controllo la pressione arteriosa è di 145/75 mmHg, FC 68/min. All'esame obiettivo, la forza muscolare nelle gambe e nei piedi è apparentemente normale. I riflessi osteotendinei discreti, ma con una riduzione evidente nella sensibilità puntoria e termica in entrambi i piedi.

Decido di prescrivere duloxetina alla dose di 60 mg/die.

## Decorso clinico

Attualmente la paziente sta assumendo la duloxetina con un discreto effetto. Autonomamente usa trattamenti alternativi, tra cui una crema all'arnica.

## Approfondimenti

Nei pazienti con diabete, la prevalenza di polineuropatia va dal 28% al 55% a seconda degli studi. Essa è spesso asintomatica e identificata solo dopo accertamento elettromiografico. Clinicamente va ricercata con la stimolazione puntoria, da strofinamento, termica, vibratoria e con lo studio dei riflessi tendinei profondi e di anomalie funzionali.

La neuropatia diabetica può essere distinta in due categorie principali: locale e diffusa.

La neuropatia locale include condizioni tipiche del diabete rispetto alla popolazione generale, come la

neuropatia al polso e al gomito, o la forma radicolare lombo-sacrale.

La forma generalizzata simmetrica, con funzione sensoriale colpita più che la funzione motoria, è la più comune e nota come polineuropatia infiammatoria cronica demielinizante.

Nella diagnosi differenziale vanno considerate la poliradiculopatia (stenosi lombo-sacrale), la sindrome del tunnel tarsale, la fascite plantare, malattie reumatiche, disfunzioni renali o gammopatie monoclonali, uso di farmaci con effetti collaterali neuropatici, alterazioni dei livelli di vitamina B12 e alterazioni tiroidee, ecc.

I comuni esami di laboratorio sono poco significativi, salvo il controllo metabolico glicemico, che può implicare un diverso livello di gravità della neuropatia. L'elettromiografia è indispensabile per definire la gravità, tenendo conto che nei pazienti in stadio iniziale di polineuropatia diabetica essa colpisce solo le piccole fibre nervose mieliniche e che le prove elettrofisiologiche avranno esito del tutto normale.

Test di funzionalità autonoma dovrebbero essere presi in considerazione se il paziente ha sintomi posturali o gastrointestinali (sazietà precoce, stitichezza). Per esempio il tilt test può evidenziare la variabilità della frequenza cardiaca con la respirazione profonda; utile anche il test del sudore.

Pertanto, la diagnosi di polineuropatia diabetica dovrebbe essere sulla base della storia clinica e dell'esame obiettivo, la diagnosi di diabete o di uno stato prediabetico, l'esclusione di altre comuni cause

e, se necessario, l'esecuzione di test elettrofisiologici.

#### ► *Basi biochimiche e metaboliche*

La causa più accreditata tra i molti meccanismi proposti nella eziologia della polineuropatia diabetica è quella di ischemia microvascolare e di lesioni provocate da molecole ossigenate reattive. Elevati livelli di glucosio portano anche allo sviluppo di sorbitolo attraverso l'attività della reduttasi; questo ha i più negativi effetti sul funzionamento dei neuroni, compreso lo sviluppo delle molecole ossigenate. L'attivazione della proteina C chinasi, la deposizione di complessi immunitari, lo sviluppo di prodotti di glicogenazione e la compromissione della normale trasformazione cellulare, compreso il trasporto assonale, possono svolgere un ruolo importante nello sviluppo della polineuropatia diabetica.

#### ► *Opzioni di trattamento*

Il trattamento può essere basato su un approccio di protezione o di azione sintomatica.

La terapia di protezione prevede uno stretto controllo della glicemia, che può rallentarne lo svilup-

po e la progressione. Tuttavia, è in corso una ricerca che mira a rallentare la sua progressione attraverso la produzione di sorbitolo attraverso l'aldoso-reduttasi. Sono disponibili molti trattamenti sintomatici: in primo luogo lo stretto controllo glicemico può anche migliorare i sintomi per brevi intervalli di tempo, ma prima di iniziare la terapia farmacologica i pazienti devono essere informati che non è di solito possibile eliminare totalmente il dolore, a prescindere dal trattamento scelto.

Tra i farmaci con molteplici studi clinici vanno segnalati la duloxetina, il pregabalin, gli antidepressivi triciclici e l'ossicodone. Anche la carbamazepina, il gabapentin, la lamotrigina, il tramadolo e la venlafaxina sono relativamente efficaci. Alcuni studi controllati hanno dimostrato che l'acido alfa-lipoico, un integratore antiossidante, riduce il dolore e anche le parestesie, con pochi effetti negativi. Dato il ruolo preminente dell'ischemia microvascolare nello sviluppo di polineuropatia diabetica, l'aggressiva gestione di altri fattori di rischio deve essere perseguita, pur non essendo stati dimostrati effetti evidenti sul decorso.

Il sistema nervoso periferico è in grado in una certa misura di autoripararsi, ma i pazienti con polineuropatia diabetica raramente recuperano completamente la funzione, anche se si normalizza il profilo metabolico attraverso dieta, esercizio fisico e farmaci. Anche se un buon controllo glicemico, in generale, può aiutare a rallentare la progressione della polineuropatia, la gravità della polineuropatia stessa può variare in modo marcato. Un paziente con un buon controllo può avere dolori debilitanti, mentre un altro con scarso controllo può avere solo lievi parestesie senza dolore. Tuttavia, le opzioni di trattamento sono le stesse per entrambi i tipi di pazienti.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Stamboulis E, Vassilopoulos D, Kalfakis N. *J Neurol* 2005; 252: 448-452.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
3. Smith AG, Singleton JR. *J Neurol Sci* 2006; 242: 9-14.
4. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-1384.
5. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR et al. *Diabet Med* 1999; 16: 1040-1043.
6. Tang J, Wingerchuk DM, Crum BA, Rubin DI. *Neurologist* 2007; 13: 164-167.
7. Harati Y, Gooch C, Swenson M et al. *Neurology* 1998; 50: 1842-1846.
8. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448-1454.