

Neuropatia periferica e sua associazione con le altre complicanze del diabete



C. Marino, A. Micheletti, V. Pasquini, A.R. Petrelli, A. Mastroianni, S. Arnone, L. Scionti
cecilia.marino@uslumbria1.it

Servizio di Diabetologia Alto Chiascio, Ospedale di Branca, ASL 1 della Regione Umbria

Parole chiave: Neuropatia periferica diabetica, Retinopatia diabetica, Nefropatia diabetica.
Key words: Diabetic peripheral neuropathy, Diabetic retinopathy, Diabetic nephropathy.

Il Giornale di AMD, 2014;17:220-225

Riassunto

Trecentottantasei persone con diabete mellito afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Ospedale di Branca, Gubbio, sono state esaminate allo scopo di documentare la prevalenza della neuropatia diabetica, la sua associazione con le altre complicanze microangiopatiche del diabete e i livelli di alcuni fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia. La presenza della neuropatia periferica è stata determinata con un insieme di metodiche cliniche e strumentali semplici, atte a valutare sintomi e segni indicativi di danno del sistema nervoso periferico. Il 36,2% di tutte le persone esaminate, il 38,8% di quelle con diabete di tipo 2 e il 17,4% di quelle con diabete di tipo 1 è risultato affetto da neuropatia periferica. Un qualunque grado di retinopatia diabetica ed un rapporto albuminuria/creatininuria patologico erano documentabili rispettivamente nel 51,6% e nel 48,2% delle persone con neuropatia periferica. Rispetto alle persone senza neuropatia, quelle con questa complicanza erano più anziane, con una durata di malattia ed un peso corporeo maggiore e presentavano valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica e di uricemia superiori, mentre erano simili il grado di controllo metabolico, i lipidi plasmatici e l'abitudine al fumo di sigaretta. In conclusione, la neuropatia periferica diabetica è frequente e si associa in circa il 50% delle persone che ne sono affette con le altre complicanze microangiopatiche del diabete; inoltre, i valori più elevati di alcuni fattori di rischio per neuropatia fra i soggetti affetti autorizzano ad ipotizzare che la loro correzione possa essere utile per prevenirne lo sviluppo.

Summary

Three hundred eighty six individuals with diabetes referred to the Diabetes Clinic of the Branca Hospital, Gubbio (Italy), were examined to determine the prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its association with the other microvascular complications of diabetes and to measure some clinical and biochemical risk factors for neuropathy. Diagnosis of peripheral neuropathy was made by a set of simple clinical measurements and it was classified according to the recently published recommendations of the International Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Prevalence of peripheral neuropathy was 36.2% in the whole group, 38.8% in type 2 and 17.4% in type 1 diabetic subjects. Diabetic retinopathy and abnormal albumin/creatinine ratio were present in 51.6% and in 48.2% of the individuals with

neuropathy, respectively. Among the risk factors for neuropathy, age, BMI, duration of diabetes, systolic and diastolic blood pressure values and uric acid levels were significantly higher in subjects with neuropathy in comparison to those without neuropathy, where as lipids, HbA1c and smoking were similar in both groups. In conclusion, peripheral neuropathy is a frequent complication of diabetes and about half of neuropathic patients also suffer from retinopathy or nephropathy. Moreover the optimal treatment of some modifiable risk factors could help to prevent peripheral neuropathy in subjects with diabetes.

Introduzione

La neuropatia diabetica è una frequente e invalidante complicanza del diabete mellito. Indagini epidemiologiche eseguite in diverse nazioni, fra cui l'Italia, hanno dimostrato che circa il 30% delle persone affette da diabete mellito presenta questa complicanza⁽¹⁻¹³⁾. Anche la sua associazione con le altre complicanze microangiopatiche del diabete è stata oggetto di valutazione^(1,4,6,10,12,14,15). Gli studi epidemiologici hanno anche evidenziato quali sono i fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia diabetica, dimostrando il ruolo chiave svolto dal controllo metabolico, dalla durata della malattia e da molti dei riconosciuti fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il BMI e il fumo di sigaretta^(1-12,16-19).

Le informazioni sin qui ottenute sulla prevalenza della neuropatia diabetica sensitivo-motoria sono spesso il risultato di indagini di screening in cui erano valutati i sintomi e/o una o più modalità sensitive. Di conseguenza, variabili da uno studio all'altro erano anche i criteri per la definizione di neuropatia sensitivo-motoria. Del tutto recentemente un panel internazionale di esperti nel campo della neuropatia diabetica ha definito i criteri per la diagnosi clinica di questa complicanza del diabete basati sui sintomi e sui segni definendone due categorie: la neuropatia possibile e la neuropatia probabile⁽²⁰⁾.

Gli scopi di questo lavoro sono stati quindi molteplici. Il primo è stato quello di determinare la preva-

lenza della neuropatia diabetica sensitivo-motoria in un servizio diabetologico di secondo livello utilizzando diverse metodiche di indagine della funzione nervosa periferica e classificando la neuropatia secondo i criteri di recente proposti dal panel internazionale di esperti. Altri obiettivi sono stati quelli di determinare il grado di associazione fra la neuropatia e le altre complicanze microangiopatiche del diabete e di valutare i livelli dei fattori di rischio cardiovascolare, sia biochimici che clinici, nelle persone con e senza neuropatia periferica sensitivo-motoria.

Materiali e metodi

Casistica

Sono state esaminate 386 persone affette da diabete mellito, afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Alto Chiascio presso l'Ospedale di Branca, Gubbio, per il loro periodico controllo diabetologico, le cui caratteristiche cliniche sono riportate nella tabella 1. Lo studio è stato condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki e ciascun soggetto ha fornito il consenso all'utilizzo in forma anonima dei propri dati clinici, laboratoristici e strumentali.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche delle persone esaminate suddivise per tipo di diabete.

| | Tutti (n= 386) | Diabete di tipo 1 (n= 46) | Diabete di tipo 2 (n= 340) |
|-------------------------------|----------------|---------------------------|----------------------------|
| Sesso (M/F) | 250/136 | 30/16 | 219/121 |
| Età (anni) | 62,4±0,4 | 48,2±1,7 | 64,3±0,3 |
| BMI (kg/m ²) | 28,6±0,2 | 24,3±0,4 | 29,2±0,2 |
| Durata del diabete (anni) | 15,0±0,5 | 23,0±1,8 | 13,9±0,4 |
| Fumo (no/si+ex) | 146/242 | 12/34 | 134/206 |
| HbA1c (mmol/mol) | 60,9±0,7 | 62,3±2,2 | 60,7±0,8 |
| Colesterolemia totale (mg/dl) | 189,6±2,3 | 198,8±7,0 | 188,5±2,4 |
| Colesterolemia HDL (mg/dl) | 44,6±0,7 | 53,0±3,0 | 43,6±0,7 |
| Colesterolemia LDL (mg/dl) | 115,6±2,0 | 124,3±6,0 | 114,6±2,2 |
| Trigliceridemia (mg/dl) | 150,1±5,8 | 107,3±15,9 | 155,2±6,1 |
| Uricemia (mg/dl) | 5,3±0,0 | 4,7±0,2 | 5,4±0,0 |
| P.A. sistolica (mmHg) | 137,4±0,9 | 122,4±2,8 | 139,5±0,9 |
| P.A. diastolica (mmHg) | 77,5±0,4 | 72,8±1,5 | 78,2±0,5 |

P.A.= pressione arteriosa (mmHg); BMI= Body Mass Index (kg/m²).

Metodi di indagine

All'arrivo in Ospedale ciascun soggetto è stato sottoposto a misurazione dei parametri antropometrici e della pressione arteriosa sistemica, ad un prelievo di sangue per gli esami ematobiochimici di routine e alla raccolta di un campione di urine per la determinazione del rapporto albuminuria/creatininuria.

La eventuale presenza della neuropatia periferica sensitivo-motoria è stata determinata mediante la ricerca dei sintomi tramite il miniquestionario del Michigan Neuropathy Screening Instrument⁽²¹⁾, il Diabetic Neuropathy Index (DNI)⁽²¹⁾, l'analisi della soglia di sensibilità vibratoria misurata con Biotesiometro e delle sensibilità pressoria, dolorifica e termica mediante monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g, Neurotips® e Thio-Therm®, rispettivamente. Il DNI è costituito dalla valutazione dei riflessi achillei e della sensibilità vibratoria all'alluce mediante diapason da 128 Hz, dalla ispezione del piede per la ricerca di deformità, cute secca, infezioni, ipercheratosi e ulcere in fase attiva. Per la misurazione della soglia di sensibilità vibratoria la sonda del Biotesiometro è stata posizionata per tre volte alla base del letto ungueale di entrambi gli alluci e sui due malleoli laterali e la media delle tre misurazioni in ciascuna sede è stata considerata come valore della soglia per quello specifico sito. Il monofilamento di Semmes-Weinstein è stato applicato perpendicolarmente e per meno di 1 secondo per 10 volte (con almeno 3 stimoli falsi) alla base dell'unghia di ciascun alluce esercitando una pressione sufficiente a farlo curvare. Il Neurotips per la sensibilità dolorifica è stato anch'esso applicato alla base dell'unghia di ciascun alluce chiedendo al soggetto di riferire se avvertiva o meno la sensazione di puntura. Le due superfici del Thio-Term sono state applicate in sequenze variabili in più siti sul dorso di ciascun piede chiedendo al soggetto di riferire se avvertiva la differenza di temperatura fra i due stimoli.

Il DNI è stato considerato patologico se lo score finale ottenuto era superiore a 2⁽²¹⁾, mentre l'anormalità della soglia di sensibilità vibratoria misurata con Biotesiometro era definita dal confronto con i valori normativi per fasce di età ottenuti nella popolazione italiana⁽²²⁾. Il test del monofilamento è stato considerato normale se le risposte corrette erano più di 7, mentre da 1 a 7 risposte corrette indicavano una sensibilità ridotta e nessuna risposta corretta indicava l'assenza di sensibilità pressoria. I test con il Neurotips e con il Thio-Term venivano considerati anormali se il soggetto non forniva risposte corrette per più del 50% degli stimoli.

In base ai risultati degli esami suddetti il soggetto era quindi assegnato ad una delle due classi di neuropatia periferica sensitivo-motoria clinica (neuropatia possibile o probabile) come definite dal "Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy", di recente pubblicate⁽²⁰⁾ e riportate nella tabella 2, o veniva considerato non affetto da questa complicanza del diabete.

Tabella 2. Criteri per la Diagnosi di Polineuropatia Diabetica Sensitivo-Motoria (PDSM) proposti dal "Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy".

| Classe di Neuropatia | Criteri |
|----------------------|--|
| Subclinica | Non segni o sintomi di PDSM ma anomalità della conduzione nervosa |
| Possibile | Sintomi o segni di PDSM. I sintomi possono comprendere: diminuita sensibilità, sintomi sensitivi neuropatici positivi (per esempio: senso di intorpidimento, dolore pungente, lancinante, urente o continuo) prevalentemente a livello delle dita, dei piedi o delle gambe. I segni possono comprendere: diminuzione simmetrica della sensibilità distale o riflessi achillei sicuramente ridotti o assenti. |
| Probabile | Combinazione di sintomi e segni di PDSM con due qualsiasi o più dei seguenti: sintomi neuropatici, diminuita sensibilità distale, o riflessi achillei sicuramente ridotti o assenti. |
| Confermata | Studio di conduzione nervosa anormale e un sintomo o sintomi o un segno o segni di PDSM. |

La neuropatia autonoma è stata ricercata mediante l'analisi di 4 riflessi cardiovascolari (Deep breathing, Lying to standing, Manovra di Valsalva, Ipotensione posturale) eseguiti come suggerito dal Gruppo di Studio della Neuropatia Diabetica della Società Italiana di Diabetologia⁽²³⁾ e analizzati tramite software dedicato. L'anormalità dei test basati sulle variazioni della frequenza cardiaca era determinata dal confronto con i dati normativi ottenuti nella popolazione italiana, mentre la variazione della pressione arteriosa sistolica nel passaggio all'ortostatismo veniva considerata anormale quando era registrata una diminuzione della stessa uguale o superiore a 30 mmHg. La presenza di almeno 2 test anormali permetteva di porre la diagnosi di neuropatia autonoma⁽²³⁾.

La presenza della retinopatia diabetica è stata ricercata mediante l'esame oftalmoscopico eseguito da due specialisti in oftalmologia. Il riscontro di qualsiasi grado di retinopatia consentiva di assegnare il soggetto al gruppo di coloro i quali erano affetti da tale complicanza.

Il rapporto albuminuria/creatininuria sul campione di urine ottenuto al mattino è stato utilizzato per la diagnosi di nefropatia diabetica. In particolare sono stati considerati affetti da tale complicanza coloro i quali presentavano un rapporto albuminuria/creatininuria $\geq 2,5$ mg/mmol se maschi e $\geq 3,5$ mg/mmol se femmine.

La presenza di ipertensione arteriosa sistemica è stata definita in base al riscontro anamnestico di questa condizione e/o all'uso giornaliero di farmaci anti-ipertensivi.

Analisi statistica

I valori delle variabili continue sono espressi come media \pm SEM. Per il confronto fra le medie di due va-

riabili continue è stato utilizzato il t-test per dati non appaiati, mentre per confrontare variabili categoriche è stato utilizzato il Fisher's exact test. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Come evidente dalla tabella 1, la grande maggioranza dei soggetti esaminati era costituita da maschi fumatori o ex-fumatori con diabete di tipo 2. Le persone con diabete di tipo 2 erano al limite dell'obesità e al di sopra dei valori target per quel che riguarda la colesterolemia LDL e la pressione arteriosa sistolica. Anche il valore medio della HbA1c è risultato leggermente superiore ai valori desiderati sia per le persone con diabete di tipo 1 che per quelle con diabete di tipo 2.

Considerando il gruppo delle persone con diabete nella sua globalità, la prevalenza della neuropatia possibile, secondo la definizione riportata nella tabella 2, è stata pari a 20,2%, mentre quella della neuropatia probabile era del 16,0%. Complessivamente, il 36,2% delle persone diabetiche afferenti al servizio presentava sintomi e/o segni clinici di neuropatia periferica sensitivo-motoria. La prevalenza della neuropatia autonoma cardiovascolare era invece pari al 16,0%.

Nelle sole persone con diabete di tipo 2, che rappresentavano quasi il 90% della popolazione da noi esaminata, la prevalenza della neuropatia possibile era pari al 21,8%, quella della neuropatia probabile al 17,0% e quella complessiva al 38,8%. Invece, nelle persone con diabete di tipo 1 la prevalenza della neuropatia possibile e probabile era per entrambe pari a 8,7% e quella complessiva al 17,4%.

Il 39,3% delle persone diabetiche esaminate presentava un qualsiasi grado di retinopatia diabetica, mentre il 38,0% aveva un rapporto albuminuria/creatininuria superiore ai limiti sopra indicati.

Per valutare l'associazione della neuropatia periferica con le altre complicanze microangiopatiche del diabete, le persone con neuropatia possibile e quelle con neuropatia probabile sono state considerate come un unico gruppo. Il 51,6% delle persone con neuropatia sensitivo-motoria aveva anche reperti oftalmoscopici di qualsiasi grado di retinopatia diabetica, mentre quest'ultima era presente solo nel 32,6% delle persone diabetiche senza neuropatia periferica ($p = 0,0006$). Un rapporto albuminuria/creatininuria patologico era invece presente nel 48,2% delle persone con neuropatia e nel 32,7% di quelle senza neuropatia ($p = 0,006$).

Considerando solo i soggetti con diabete di tipo 2, il 49,6% di coloro i quali avevano la neuropatia periferica era anche affetto da retinopatia, mentre solo il 31,9% di quelli senza neuropatia presentava una retinopatia ($p = 0,002$). Inoltre, nel 28,5% dei soggetti con neuropatia e retinopatia, quest'ultima era di tipo proliferante, mentre questa percentuale scendeva a 8,1% in coloro

Tabella 3. Livelli dei fattori di rischio per neuropatia nei soggetti esaminati suddivisi per presenza/assenza di neuropatia periferica.

| | Con neuropatia (n= 140) | Senza neuropatia (n= 246) | p |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| Sesso (M/F) | 89/51 | 161/85 | NS |
| Età (anni) | 64,7±0,6 | 61,1±0,6 | 0,001 |
| BMI (kg/m ²) | 29,7±0,4 | 28,0±0,2 | 0,001 |
| Durata del diabete (anni) | 16,3±0,8 | 14,3±0,6 | 0,02 |
| Fumo (no/si+ex) | 56/84 | 90/156 | NS |
| HbA1c (mmol/mol) | 63,2±1,5 | 59,6±0,8 | NS |
| Colesterolemia totale (mg/dl) | 190,5±4,0 | 189,2±2,8 | NS |
| Colesterolemia HDL (mg/dl) | 44,0±1,2 | 44,9±0,9 | NS |
| Colesterolemia LDL (mg/dl) | 116,6±3,8 | 115,1±2,4 | NS |
| Trigliceridemia (mg/dl) | 158,5±10,9 | 145,6±6,7 | NS |
| Uricemia (mg/dl) | 5,6±0,1 | 5,2±0,0 | 0,02 |
| P.A. sistolica (mmHg) | 142,4±1,4 | 134,6±1,1 | <0,0001 |
| P.A. diastolica (mmHg) | 79,7±0,7 | 76,3±0,6 | <0,0001 |

P.A.= pressione arteriosa (mmHg); BMI= Body Mass Index (kg/m²)
no = non fumatori; si= attuali fumatori; ex= ex-fumatori

i quali soffrivano di retinopatia ma non di neuropatia (p = 0,004).

Viceversa il 46,4% delle persone con retinopatia erano anche affette da neuropatia, mentre solo il 28,2% di quelle senza retinopatia aveva segni di neuropatia periferica (p = 0,0006). Fra coloro i quali presentavano una alterazione del rapporto albuminuria/creatininuria, il 44,0% aveva anche una neuropatia periferica, mentre solo il 28,7% di quelli con normale rapporto albuminuria/creatininuria aveva segni di neuropatia (p= 0,006).

Nella tabella 3 sono riportati i valori di alcuni fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia periferica nelle persone con e senza questa complicanza del diabete. Sebbene i valori dei parametri presi in considerazione siano sempre risultati più elevati (o più bassi nel caso della colesterolemia HDL) nelle persone con neuropatia, la significatività statistica è stata raggiunta solo per alcuni di essi. Analizzando più in dettaglio i dati relativi all'ipertensione arteriosa sistemica abbiamo riscontrato che tale condizione era presente nel 72,3% delle persone con neuropatia periferica e nel 59,4% di quelle senza neuropatia (p= 0,01). Risultati analoghi sono stati ottenuti per quando riguarda il peso corporeo espresso come BMI. Nelle persone con neuropatia periferica, un BMI elevato (>25) è stato trovato nel 83,6% dei casi,

mentre in quelle senza neuropatia esso era presente nel 71,5% dei casi (p = 0,009).

Nel confronto fra le persone con neuropatia possibile e quelle con neuropatia probabile l'età è risultata significativamente maggiore nel secondo gruppo (63,3±0,7 anni vs 66,5±1,0, p = 0,005), mentre tutti gli altri parametri relativi a durata di malattia, peso corporeo, grado di controllo metabolico, assetto lipidico e pressione arteriosa non erano statisticamente differenti.

Conclusioni

Il risultato principale di questo lavoro è aver dimostrato che la neuropatia periferica sensitivo-motoria, valutata con una batteria di strumenti clinici semplici e classificata secondo le più recenti indicazioni internazionali, è diagnosticabile nel 36,2% delle persone diabetiche afferenti ad un servizio di diabetologia di secondo livello. La neuropatia possibile era leggermente più frequente della neuropatia probabile sia quando i soggetti esaminati venivano considerati come un unico gruppo che quando venivano suddivisi per tipo di diabete. La prevalenza di sintomi e segni di neuropatia era inoltre più elevata nelle persone con diabete di tipo 2 che in quelle con diabete di tipo 1. I nostri dati sono in linea con quanto fin qui dimostrato dalle altre indagini in questo campo. Volendosi limitare alle sole persone con diabete di tipo 2, che costituivano quasi il 90% della popolazione da noi esaminata, i nostri risultati sono assai simili a quelli ottenuti negli studi più recenti che avevano avuto come oggetto di studio una popolazione esclusivamente o in grande maggioranza composta da persone con questo tipo di diabete^(10,12,13).

La peculiarità del nostro lavoro risiede nell'utilizzazione per la prima volta in una indagine epidemiologica dei criteri proposti dal panel di esperti internazionali per la definizione su base esclusivamente clinica della neuropatia periferica in corso di diabete mellito⁽²⁰⁾. Essi non permettono di stabilire un gradiente di gravità della neuropatia, ma esprimono esclusivamente la maggiore o minore probabilità che una persona sia affetta da questa complicanza in base alla variabile associazione fra presenza di sintomi e alterazione dei riflessi osteotendinei e/o di una o più modalità sensoriali. Non è quindi possibile affermare che i soggetti con neuropatia possibile siano affetti da una forma più lieve di danno neurologico. Solo una eventuale indagine prospettica potrà eventualmente fornire informazioni utili in tal senso.

La presenza di retinopatia e/o nefropatia in un soggetto con diabete affetto da neuropatia periferica è un elemento che rafforza l'ipotesi di una eziologia diabetica della neuropatia, anche se non può darne la certezza dato che l'associazione fra le complicanze microangiopatiche del diabete non è assoluta. Nel Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study la retinopatia proliferante era presente nel 58% di quanti erano affetti da neuropatia e solo nel 19% di quanti invece non lo

erano, mentre la nefropatia manifesta era riscontrabile nel 44% dei neuropatici e solo nel 18% dei non neuropatici⁽¹⁾. Anche nello studio EURODIAB⁽⁶⁾ e nel Rochester Diabetic Neuropathy Study⁽⁴⁾ è stato indagato questo aspetto della associazione fra le complicanze del diabete, dimostrando una significativa correlazione fra neuropatia periferica e retinopatia background e proliferante e nefropatia diabetica. Nel San Luis Valley Diabetes Study in cui sono state esaminate 277 persone con diabete di tipo 2, il 36% di quelle con neuropatia presentava anche una retinopatia pre-proliferante o proliferante, mentre solo il 13% di coloro i quali erano senza neuropatia aveva una retinopatia di quel grado⁽¹⁶⁾. Il 65,7% dei soggetti arruolati nello studio ABCD che soffrivano di neuropatia periferica avevano anche una retinopatia di qualsiasi grado, mentre ciò avveniva solo nel 43% di quelli senza neuropatia⁽¹⁸⁾. In questo stesso studio una macroproteinuria era presente nel 21,5% dei soggetti con neuropatia e solo nel 8,0% di quelli senza⁽¹⁸⁾. Anche nello studio di Kärvestedt et al.⁽¹²⁾ la retinopatia di qualunque grado e la macroproteinuria erano presenti rispettivamente nel 37% e nel 16% delle persone con neuropatia e nel 25% e nel 5% di quelle senza. Anche nella nostra casistica il livello di associazione fra neuropatia e retinopatia e neuropatia e nefropatia è risultato statisticamente significativo, avendo potuto constatare che circa il 50% delle persone con neuropatia era anche affetto da retinopatia o nefropatia. Inoltre abbiamo documentato che la retinopatia di tipo proliferante era significativamente più comune fra le persone con neuropatia rispetto a quelle senza. L'implicazione pratica di questi rilievi è che diagnosticare la neuropatia diabetica in una persona con diabete impone di ricercare l'eventuale presenza anche delle altre complicanze della malattia diabetica.

Numerosi sono i fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia diabetica. Oltre al grado del controllo glicemico e alla durata di malattia è stato riconosciuto il ruolo importante dell'ipertensione arteriosa sistemica, dell'obesità, della dislipidemia e del fumo di sigaretta^(1-12,16-19). Nella nostra indagine abbiamo valutato anche i livelli di questi riconosciuti fattori di rischio vascolare nei soggetti con e senza neuropatia periferica e i risultati sono riportati nella Tabella 3. A differenza di altre indagini, non abbiamo riscontrato differenze significative nei valori dei lipidi plasmatici, probabilmente come conseguenza dell'uso abbastanza diffuso dei farmaci ipolipemizzanti fra i soggetti da noi esaminati, che può aver diminuito possibili differenze fra i due gruppi. Non abbiamo al momento dati numerici precisi sulla percentuale di soggetti in trattamento ipolipemizzante e sulla tipologia dei farmaci usati che, fra l'altro, possono avere essi stessi potenziali effetti negativi (le statine) e positivi (i fibrati) sulla funzionalità del nervo periferico. Queste informazioni sono in fase di raccolta e ci permetteranno di fornire spiegazioni più dettagliate ai nostri risultati. Significativa è invece risultata la differenza dei valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica e del peso

corporeo espresso come BMI fra i soggetti con e senza neuropatia, essendo essi più elevati nel primo gruppo. Abbiamo anche riscontrato che la percentuale di soggetti con storia di ipertensione e/o uso di farmaci antiipertensivi e quella di coloro che presentavano un BMI >25 erano significativamente maggiori fra i soggetti con neuropatia. Questi nostri dati, che ci sembra siano i primi ottenuti in Italia in questo campo, unitamente a quelli della letteratura internazionale, inducono a ipotizzare che il trattamento ottimale della ipertensione arteriosa e la riduzione ponderale possano condurre alla diminuzione della incidenza della neuropatia periferica nelle persone con diabete. Se ci si basasse esclusivamente sui risultati dello studio ABCD si dovrebbe concludere però che l'ottimale controllo pressorio non ha alcun effetto sulla neuropatia periferica. In questo studio, infatti, non è stata trovata alcuna differenza nella progressione della neuropatia periferica fra il gruppo in buon controllo pressorio e quello con un controllo pressorio meno stringente dopo un follow-up di 5 anni⁽²⁴⁾. È da rimarcare, tuttavia, che il controllo glicemico dei soggetti arruolati era pessimo al baseline ed è rimasto pessimo per tutta la durata del follow-up. Risultati simili sono stati ottenuti dallo UKPDS⁽²⁵⁾ in cui peraltro la neuropatia non era valutata in maniera dettagliata come le altre complicanze microangiopatiche. Lo STENO-2 ha invece dimostrato che un trattamento multifattoriale rivolto ad ottenere il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, unitamente al miglioramento del controllo glicemico, consente di ottenere una riduzione della incidenza della neuropatia autonoma cardiovascolare, ma non della neuropatia periferica somatica⁽²⁶⁾. Al contrario, lo studio DEMAND ha mostrato una riduzione della progressione della neuropatia somatica nelle persone diabetiche ed ipertese trattate con un Ca-antagonista di terza generazione e/o un ACE-inibitore, anche se non è del tutto chiaro se questo effetto sia da ricondurre ai farmaci di per sé anziché alla riduzione della pressione arteriosa peraltro del tutto simile nei tre gruppi di soggetti⁽²⁷⁾.

Un'ultima osservazione da fare è relativa ai livelli di uricemia. Nel nostro studio abbiamo riscontrato che i soggetti con neuropatia presentavano un'uricemia lievemente ma significativamente maggiore rispetto a quelli senza neuropatia. Risultati analoghi ai nostri sono stati ottenuti da un gruppo di autori greci, i quali hanno anche riscontrato una correlazione fra uricemia e gravità della neuropatia valutata mediante il Neuropathy Disability Score⁽²⁸⁾. L'ipotetico meccanismo di azione neurotossico dell'uricemia potrebbe essere legato all'incremento dello stress ossidativo che è riconosciuto essere una delle principali vie metaboliche che portano al danno del sistema nervoso periferico in corso di diabete mellito⁽²⁹⁾. Questi dati devono tuttavia essere confermati in altre coorti di soggetti con diabete.

In conclusione, questi dati indicano che poco più di un terzo dei soggetti afferenti al nostro Servizio di Diabetologia è affetto da neuropatia diabetica e che essa si as-

socia in maniera significativa alle altre complicanze microangiopatiche del diabete. Diagnosticare la neuropatia diabetica impone quindi di andare a ricercare la presenza anche delle altre complicanze.

Inoltre è stato documentato che nei soggetti con neuropatia periferica sono significativamente più elevati alcuni fattori di rischio modificabili (peso e pressione arteriosa sistolica e diastolica) per cui la loro correzione può essere utile anche per prevenire l'insorgenza della neuropatia, e forse per rallentarne l'evoluzione, anche se per questo specifico aspetto mancano solide prove basate sull'evidenza.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 38:1456-1461, 1989.
- Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, et al. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131:633-643, 1990.
- Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 36:150-154, 1993.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 43:817-824, 1993.
- Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes Metab* 19:143-151, 1993.
- Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39:1377-1384, 1996.
- Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabetes Care* 20:836-843, 1997.
- Cabezas-Cerrato J for the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 41:1263-1269, 1998.
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Ausburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 31:464-69, 2008.
- Davis TME, Yeap BB, Davis WA, et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 51:562-66, 2008.
- Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes & Metabolism* 35:206-13, 2009.
- Kärvestedt L, Mårtensson E, Grill V, et al. Peripheral sensory neuropathy associates with micro- or macroangiopathy. Results from a population-based study of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care* 32:317-22, 2009.
- Charles M, Ejskjaer N, Witte DR, et al. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes. The ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 34:2244-49, 2011.
- Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications – can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications* 20:228-37, 2006.
- Zhao Y, Ye W, Boye KS, et al. Prevalence of other diabetes-associated complications and comorbidities and its impact on health care charges among patients with diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 24:9-19, 2010.
- Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 17:1172-77, 1994.
- Forrest KYZ, Maser RE, Pambianco G, et al. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. A prospective study. *Diabetes* 46:665-70, 1997.
- Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, et al. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle & Nerve* 21:72-80, 1998.
- Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 32:1896-900, 2009.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 27:620-28, 2011.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17:1281-89, 1994.
- Bax G, Bellavere F, Cardone C, et al. La soglia di percezione vibratoria valutata con biotesiometro nei soggetti normali e nei diabetici. *G Ital Diabet* 9:9-16, 1989.
- Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab & Cardiovasc Dis* 21:69-78, 2011.
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 2):B54-B64, 2000.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-13, 1998.
- Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-93, 2003.
- Ruggenenti P, Lauria G, Iliev IP, et al. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension* 58:776-83, 2011.
- Papanas M, Katsiki N, Papatheodorou K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Angiology* 62:291-95, 2011.
- Matheus AS de M, Tibiriçá E, da Silva PB, et al. Uric acid levels are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 28:1188-93, 2011.