

Terapia medica del dolore neuropatico del soggetto diabetico

Carlo Maria Rotella

Dipartimento di Scienze Biomediche e Sperimentali "Mario Serio", Unità di Endocrinologia, Università di Firenze, Firenze, Italia .

Autore Corrispondente

Dipartimento di Scienze Biomediche e Sperimentali "Mario Serio", Unità di Endocrinologia, Viale Pieraccini 6. 50125 Firenze.

email: carlomaria.rotella@unifi.it

Introduzione

L'epidemia globale del Diabete Mellito ha portato ad una epidemia delle sue complicanze croniche. Quella che presenta la maggiore prevalenza è la polineuropatia, di cui la più frequente è la polineuropatia simmetrica distale. La Neuropatia Diabetica [1] consiste principalmente in una perdita della funzione sensoriale che inizia nelle estremità inferiori e che è anche caratterizzata da parestesie, dolore e condizioni morbose rilevanti. Nel tempo, almeno il 50% dei pazienti diabetici sviluppano questa complicanza ed un buon controllo glicemico arresta l'evoluzione della neuropatia diabetica nei pazienti con Diabete di tipo 1, ma gli effetti sono meno rilevanti in quelli con Diabete di tipo 2.

Meccanismi del dolore

Il dolore neuropatico si definisce come un dolore causato da una lesione o condizione morbosa del sistema nervoso somatosensoriale. Circa il 30-50% dei pazienti con neuropatia diabetica sviluppano dolore, che più frequentemente è un dolore urente spontaneo ai piedi. I pazienti possono anche riferire una insofferenza allo sfregamento (es. lenzuola) e parestesie. Questi sintomi sensoriali sono spesso accompagnati da perdita della sensibilità ed i pazienti riferiscono come un paradosso che i loro piedi sono sempre dolenti benché insensibili al tatto. Il motivo per cui la neuropatia diabetica sviluppi dolore neuropatico non in tutti i pazienti rimane sconosciuto, benché questo rifletta un complesso equilibrio di vulnerabilità che comprende fattori genetici, i circuiti somatosensoriali, e fattori psicologici in risposta agli agenti stressanti come la disfunzione metabolica del diabete e la gravità della neuropatia.

Gli approcci attuali nel trattamento della neuropatia diabetica si basano sul miglioramento del controllo glicemico (soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 1) e sulla modificazione degli stili di vita (soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 2) 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.

Terapie che mirano a modificare la malattia

Quattro tipi di farmaci sono stati studiati per curare la patogenesi della neuropatia diabetica che se pur hanno mostrato una discreta evidenza di efficacia, per molti di essi mancano di evidenze inequivocabili con studi randomizzati e controllati in fase III. Solo l'acido alfa-lipoico, un potente antiossidante, mostra una buona efficacia nel rallentare la comparsa e l'evoluzione della patologia in fase asintomatica o paucisintomatica e per questa molecola esistono le maggiori evidenze

Terapia del dolore

Sulla base di molteplici linee guida ed articoli di revisione sistematica [2] si evince che i leganti dei canali del calcio $\alpha_2\delta$, gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRIs) e gli antidepressivi triciclici (TCAs) hanno la evidenza più forte per sostenere il loro uso nel trattamento del dolore nella neuropatia diabetica. Tuttavia non esistono studi di paragone sulla loro efficacia per scegliere il loro uso nella terapia del dolore neuropatico.

Tra gli anticonvulsivi, i leganti $\alpha 2\delta$ Gabapentina e Pregabalina sono ambedue efficaci nel trattamento del dolore. Gabapentina è il più efficace nella maggioranza dei casi, ma non in tutti gli studi. In considerazione del suo profilo farmacocinetico, richiede una titolazione del farmaco. Pregabalina ha un assorbimento dose dipendente all'interno del suo range terapeutico, ma l'efficacia si raggiunge nel 30-50% dei casi. Per ambedue le molecole esistono effetti collaterali, principalmente confusione e vertigini.

La Duloxetina è un SNRI selettivo che ha dimostrato una efficacia nel ridurre il dolore in molti trials randomizzati, controllati, con un miglioramento della qualità della vita. Anche la Velafaxina può essere efficace nel trattamento del dolore. L'uso degli SNRI è associato ad una gamma di effetti collaterali molto più gravi di quelli osservati con gli anticonvulsivi, quali vertigini, astenia, nausea ed insonnia.

Tra gli antidepressivi triciclici l'Amtriptilina è quello usato più frequentemente, ma la sua efficacia è stata dimostrata in piccoli studi randomizzati, controllati, ed anche questi farmaci non sono privi di effetti collaterali. Anche la Nortriptilina e la Desipramina sono stati usati sulla base di evidenze scientifiche meno convincenti.

Benché esista una certa evidenza che l'uso degli oppioidi possa portare ad un sollievo del dolore vi sono rischi di sviluppare dipendenza ed altre condizioni di sicurezza nell'uso. Lo stesso si applica per gli analgesici oppioidi atipici. Su questa base il più recente Position Statement della ADA non raccomanda l'uso di questi farmaci né come prima o seconda linea di intervento.

Conclusione

La polineuropatia diabetica distale è la complicanza cronica che presenta la maggiore prevalenza e molto frequentemente porta ad una sintomatologia dolorosa molto invalidante. Purtroppo, a fronte di queste osservazioni, la terapia del dolore non presenta al momento una possibilità di intervento terapeutico che garantisca una risoluzione certa della sintomatologia.

Conflitti di interesse L'autore dichiarano di non avere conflitti di interesse

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

Studi sugli animali L'autore non hanno eseguito studi sugli animali

Lecture Consigliate

1. Stuijver DJF, van Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Feldman et al, Diabetic Neuropathy, Nature Reviews, Disease Primers, 5: 41-59, 2019
2. N. Cakici, et al, Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy Diabet. Med., 33, 1466-1476, 2016