

# Neuropatia diabetica in Italia

V. Spallone

Prima di affrontare le evidenze epidemiologiche sulla neuropatia diabetica in Italia al fine di ottenere una stima della sua prevalenza, occorre fare alcune considerazioni per chiarire le ragioni delle limitazioni degli studi disponibili e della non uniformità dei loro risultati. La neuropatia diabetica è in realtà l'insieme di forme cliniche eterogenee. L'identificazione della sua forma più comune, la polineuropatia diabetica (non dolorosa e dolorosa), richiede una definizione e criteri diagnostici precisi e una diagnosi differenziale verso altre forme di neuropatia diabetica e verso cause non diabetiche di polineuropatia. Peraltro, l'approccio diagnostico ha subito una rivalutazione critica negli ultimi due decenni. Per queste ragioni, nel valutare gli studi disponibili occorre tenere conto di modalità e criteri diagnostici, accuratezza della diagnosi differenziale ed esclusione di fattori confondenti, insieme con le caratteristiche del campione esaminato e dell'ambito in cui lo studio è stato realizzato [ambulatori o casistiche di medici di medicina generale (MMG), oppure ambulatori diabetologici o specialistici del territorio, ospedalieri o universitari, ecc.]. Prima di entrare nel merito dei dati disponibili in Italia, è quindi opportuno fornire alcune precisazioni.

## ■ DEFINIZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI DELLA POLINEUROPATIA DIABETICA E DELLA NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA

Tra le neuropatie diabetiche si distinguono forme generalizzate e forme focali o

multifocali. La forma più tipica e più comune (oltre l'80% dei casi) è la polineuropatia sensitivomotoria (PND), di cui si può considerare una variante la neuropatia diabetica dolorosa (NDD). Forme diffuse e simmetriche sono anche la neuropatia dolorosa acuta e la neuropatia autonoma, mentre le mononeuropatie dei nervi cranici o degli arti, le radiculopatie toracoaddominali, la radiculoplessopatia lombosacrale o amiotrofia, e le multineuropatie multifocali sono forme più rare a distribuzione asimmetrica, focale o multifocale. Nei pazienti con diabete vi è anche una maggiore prevalenza di neuropatie periferiche non specifiche del diabete o possono presentarsi altre condizioni causa di sintomi neuropatici o simil neuropatici agli arti inferiori, come la poliradiculopatia infiammatoria demielinizante cronica o la stenosi spinale lombare.

La PND è stata ridefinita di recente come una polineuropatia simmetrica sensitivomotoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare<sup>1,2</sup>. Applicando la definizione di dolore neuropatico dell'*International Association for the Study of Pain* (IASP)<sup>3</sup>, la NDD è definita come la forma di polineuropatia simmetrica sensitivomotoria cronica in cui è presente dolore neuropatico (cronico, vale a dire da almeno 3-6 mesi), come diretta conseguenza delle anomalie del sistema somatosensitivo periferico in persone diabetiche.

Le modalità diagnostiche della PND includono la valutazione di sintomi e segni neuropatici, la valutazione quantitativa delle sensibilità con la misura delle soglie di percezione (particolarmente utile per la sensibilità termica), lo studio elettro-neurografico (ENG) e la biopsia di cute per lo studio delle piccole fibre intraepidermiche. Un approccio basato sulla gradazione della certezza o probabilità diagnostica di PND, considera che se sono presenti sintomi oppure segni di deficit sensitivi simmetrici e distali o di riduzione dei riflessi achillei la diagnosi di PND è possibile, quando coesistono sintomi e segni diventa probabile, e se si aggiunge l'anormalità dello studio ENG o delle piccole fibre (della biopsia di cute o delle soglie di percezione termica) la diagnosi è confermata<sup>1,2,4</sup>. L'identificazione del dolore neuropatico, necessaria per la diagnosi di NDD, avviene su base clinica e può utilizzare questionari di screening che favoriscono la discriminazione del dolore neuropatico da quello nocicettivo<sup>5</sup>.

### ■ PREVALENZA E INCIDENZA DI POLINEUROPATIA SENSITIVOMOTORIA

I dati di prevalenza della PND disponibili in letteratura sono influenzati dalle caratteristiche degli studi (modalità di campionamento) e della popolazione studiata, e dall'approccio diagnostico (è difficile trovare due studi che abbiano usato la stessa metodologia e gli stessi criteri diagnostici). Una stima affidabile di prevalenza della PND con diagnosi basata su criteri clinici (valutazione di sintomi e segni di deficit sensitivomotori) si colloca intorno al 30% in casistiche ospedaliere e intorno al 20% in pazienti con diabete noto in studi di popolazione o casistiche di medici di medicina generale (MMG) con range dal 13 al 54% nei pazienti con diabete di tipo 1 e dal 19 al 45% in quelli con diabete di tipo 2<sup>6</sup>. Gli scarsi studi longitudinali disponibili forniscono dati di incidenza annuali di PND clinica dal 1,7%<sup>7</sup> al 3,2%<sup>8</sup> nel

diabete di tipo 1, e dal 2% al 8% nel diabete di tipo 2<sup>9-12</sup>.

### ■ PREVALENZA DI POLINEUROPATIA SENSITIVOMOTORIA IN ITALIA

Gli studi di prevalenza della polineuropatia sensitivomotoria condotti in Italia sono sintetizzati nella tabella 15.I.

#### ► Studi di popolazione: studio SNES e studio ILSA

Nel 1993 è stata pubblicata una indagine epidemiologica sulla prevalenza di neuropatia diabetica (diverse forme cliniche) condotta dal *Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group* nella popolazione generale di due comuni siciliani Santa Teresa di Riva (Messina) e Terrasini (Palermo)<sup>13</sup>. Il 90% dei residenti dei due comuni (14.540 di 16.149) è stato sottoposto a somministrazione porta a porta di uno strumento di screening (questionario su alterazioni sensitive agli arti, deficit motori agli arti o deficit dei nervi cranici e valutazione della deambulazione e del mantenimento della stazione eretta a occhi chiusi) e nei casi positivi (796) a esame neurologico completo da parte di un neurologo. La diagnosi si basava su giudizio clinico del neurologo e sulla presenza di una precedente diagnosi di diabete ed esclusione di altre cause di neuropatia. La prevalenza di neuropatie diabetiche periferiche risultava essere di 268,2 casi su 100.000 abitanti, 39 casi complessivamente di cui 30 di PND e 9 di altre forme asimmetriche. Non essendo stata eseguita una indagine contestuale sulla prevalenza di diabete, il dato non consente la valutazione della prevalenza di PND nella popolazione diabetica locale. Per una prevalenza nella popolazione generale di diabete noto in Italia stimata intorno al 3% a metà degli anni '90<sup>14</sup> si otterrebbe una prevalenza di PND del 6,9% nella popolazione diabetica. La prevalenza di neuropatie diabetiche aumentava con l'età ed era nettamente mag-

**Tab. 15.1** Descrizione analitica degli studi epidemiologici di prevalenza della polineuropatia diabetica in Italia in ordine cronologico: autore (anno), disegno dello studio, città o regione dello studio, numero e tipo di diabete del campione studiato, metodi e criteri diagnostici, valori di prevalenza, correlati clinici ed eventuali commenti.

Autore (anno)	Disegno studio	Paese	Numero (tipo)	Metodi diagnostici	Criteri diagnostici	Prevalenza (%)	Correlati clinici	Commenti
Savettieri per SNES Group (1993)	Studio di popolazione porta a porta	Santa Teresa di Riva (Messina), Terrasini (Palermo)	14540 di 16149 residenti (non nota prevalenza diabete) (soggetti di età ≤12 anni non screenati ma inclusi nei calcoli di prevalenza)	Screening con questionario ed esame deambulazione su punte e talloni e manovra di Romberg; esame neurologico	Positività allo screening confermato da esame clinico neurologico e diagnosi nota di diabete senza altre cause di neuropatia	Nella popolazione generale 0,268 (PND e neuropatie diabetiche focali); 0,206 (solo PND)	Età e sesso femminile	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico (neurologo) dei positivi. No ENG, questionario non specifico per i sintomi neuropatici della PND, probabile sottostima dei casi asintomatici; no dati su prevalenza del diabete
Veggio per GdS Neuropatia SID Piemonte (1993)	22 centri diabetologici, campione random	Alba, Alessandria, Biella, Carmagnola, Chieri, Chivasso, Cuneo, Fossano, Ivrea, Pinerolo, Rivarolo, Santhià, Torino, Torre Pellice, Valenza, Verbania, Vercelli (Piemonte)	379 tipo 1	Questionario sintomi motori, sensitivi, autonomici e disfunzione erettile; riflessi rotulei e achilles; presenza di ulcere; sensibilità vibratoria con diapason; 2 test cardiovascolari	Due anomalie tra: 1) questionario sintomi score >1 uomini, >2 donne; 2) assenza riflessi achilles e rotulei o presenza di ulcere pregresse o in atto; 3) assenza sensibilità vibratoria all'alluce o malleolo esterno destro; 4) anomalie del test del deep breathing o ipotensione ortostatica	28,5 neuropatia diabetica (somatica e autonoma); 7,2 non sintomatica; 21,3 sintomatica	Età e durata diabete	Ampia casistica rappresentativa popolazione tipo 1 Inclusa sia forma somatica sottostima; possibile randomizzato non partecipante di età e durata superiori a quelli del campione partecipante.
Scionti (1993)	2 centri diabetologici, ospedale, campione random	Perugia, Gualdo Tadino (Umbria)	44 tipo 1; 226 tipo 2 (età media 55 anni, durata diabete media 10,6 anni)	Questionario 10 sintomi; valutazione riflessi rotulei e achilles + forza e trofismo muscolare + ispezione piedi	Questionario sintomi score >4 (età ≤50 anni) e >5 (età >50 anni), esame neurologico score >3	34 (presenza di segni); 33,6 (presenza di sintomi); 8,1 (presenza di segni e sintomi)	Età e durata diabete	Non valutazione deficit sensitivi, no ENG; limiti di normalità derivati da gruppo di controllo e più restrittivi; sintomi autonomici inclusi nel questionario
Gentile per SIMSDN Group (1995)	13 centri diabetologici ospedalieri e territoriali	Salerno, Nola, Napoli, Cava dei Tirreni, Pompei, Torre Annunziata, Castellammare di Stabia, Portici, Nocera Inferiore, Benevento, Avellino, Caserta (Campania)	198 tipo 2, 6 tipo 1, età media 58 anni, durata diabete media 9 anni	ENG con conduzione sensitiva dei nervi mediano, ulnare, e surale; conduzione motoria dei nervi ulnare e peroneo	Due nervi alterati (almeno uno tra surale e peroneo)	23,8; 9 sintomatica	-	Esclusione accurata di confondenti e condizioni causa potenziale di PND. Dati di prevalenza forniti solo per diagnosi basata su ENG, malgrado valutazione sintomi, segni e VPT.
Tesfaye per EURODIAB IDDM Study Group (1996)	9 (su 26) centri diabetologici ospedalieri italiani dello EURODIAB IDDM Complications Study	Bari, Cagliari, Milano, Padova, Perugia, Pisa, Roma, Torino, Verona	989 (tipo 1)	Sintomi neuropatici e autonomici, riflessi rotulei e achilles, VPT, test del lying to standing e ipotensione ortostatica	Due alterazioni tra 1) sintomi neuropatici e autonomici, 2) riflessi rotulei e achilles, 3) VPT, 4) test dei riflessi cardiovascolari	28 neuropatia diabetica (somatica e autonoma)	Età, durata diabete, HbA1c, altezza, retinopatia, fumo, HDL, chetoacidosi, macroalbuminuria, trigliceridemia	Nella definizione di neuropatia diabetica anche neuropatia autonoma, non valutati tutti i deficit sensitivi; prevalenza nei 9 centri italiani dal 15 al 40%; no ENG.

(segue)

(continua)

**Tab. 15.1** Descrizione analitica degli studi epidemiologici di prevalenza della polineuropatia diabetica in Italia in ordine cronologico: autore (anno), disegno dello studio, città o regione dello studio, numero e tipo di diabete del campione studiato, metodi e criteri diagnostici, valori di prevalenza, correlati clinici ed eventuali commenti.

Autore (anno)	Disegno studio	Paese	Numero (tipo)	Metodi diagnostici	Criteri diagnostici	Prevalenza (%)	Correlati clinici	Commenti
Beghi per ICGPSG (1997)	27 ambulatori di MMG, campione random	Varese, San Giovanni Rotondo (FG)	4191, ≥55 anni selezionati random da 19882 pazienti richiedenti visita nel corso di 1 anno, (347 con diabete noto)	Screening con questionario sintomi; conferma con esame neurologico	Screening positivo (≥2 sintomi) confermato da esame clinico neurologico (compromissione di 2 funzioni nervose tra forza, sensibilità e riflessi a distribuzione simmetrica distale)	19	Durata diabete, glicemia a digiuno e glicemia postprandiale	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico. No ENG; esclusione dei casi asintomatici; dati relativi a età ≥55 anni.
Fedele (1997)	109 ambulatori diabetologici	Italia Nord, Centro, Sud	8757 (14,6% tipo 1 e 85,4% tipo 2; 51,2% uomini); età media 55,8 anni	DNI (score ispezione piedi e deficit sensitivi); DNS (score esame neurologico + ENG 5 nervi)	DNI score >2; DNI>2 confermato da DNS (score esame neurologico >6 o ENG anormale in 1 nervo su 5)	32,3 (anormalità DNI) 28,2 (anormalità DNI e DNS)	Età e durata associati a gravità (classi di score DNS)	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico e ENG dei positivi. No valutazione dei sintomi con possibile sottostima.
Baldereschi per ILSA (2007)	Studio di popolazione	Casasmassima (BA), Fermo (MC), Impruneta (FI), Rubano-Selvazzano (PD), un quartiere di Catania, Genova, Milano, e Napoli	Campione di 5632 soggetti (di 44737); età media 74,3 anni (range 65-84); 49,9% uomini	Screening con questionario e breve esame neurologico; conferma con esame neurologico e valutazione clinica	Screening positivo (sintomi o diagnosi o 1 test neurologico anormale) confermato da valutazione clinica neurologica	Prevalenza nella popolazione con età fino a 79 anni e poi declina nei diabetici 22,35 (IC 95%, 18,98-25,72)	Prevalenza aumentata con età fino a 79 anni e poi declina nei diabetici	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening con sintomi e segni e 2. conferma clinica dei positivi. No ENG, no valutazione dei soggetti screening negativi; dati relativi a età ≥65 anni
Rubino (2007)	38 MMG e diabetologi selezionati da database nazionale, campione random di 10 pazienti >18 anni con diabete	Italia diverse regioni (distribuzione regionale omogenea)	51 tipo 1, 245 tipo 2	Non indicati criteri minimi	Criteri diversi: storia clinica, sintomi neuropatici, esame neurologico, esame ENG, esami di laboratorio	23,1	34% tipo 1 e 25% tipo 2 con PND presentavano storia di ulcere e amputazioni	Valutazione retrospettiva delle cartelle ambulatoriali; criteri diagnostici per PND non indicati; non screening universale dei pazienti asintomatici.
Bellavere (2008)	Centro diabetologico ospedaliero universitario	Verona	1260 tipo 1 e 2	Questionario sintomi, VPT, monofilamento	Sintomi neuropatici e autonomici anormalità della VPT; anormalità della sensibilità al monofilamento	Non ricavabile per PND; 52,7 (presenza di sintomi), 24 (anormalità VPT); 10 (anormalità monofilamento)	Alta numerosità, valutazione retrospettiva, indicata prevalenza delle anormalità autonome, inclusi anche sintomi autonomici. Dati preliminari.	
La Casa (2011)	8 ambulatori diabetologici e neurologici ospedalieri e universitari	Roma, Milano, Genova, Ferrara, Napoli, Verona	596 tipo 1 e 2	Esame neurologico, esame ENG, DN4	Presenza di segni neuropatici + alterazioni ENG +/- positività DN4	36 (13 per NDD)	Durata diabete e HbA1c per PND, non per NDD	Diagnosi accurata. Dati preliminari.

SNES: Sicilian Neuro-Epidemiologic Study; PND: polineuropatia diabetica; ENG: Esame elettro-neurografico; Gds: Gruppo di studio; SIMSDN: Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy; VPT: soglia di percezione vibratoria; ICGPSG: Italian General Practitioner Study Group; MMG: Medici di medicina generale; DNI: Diabetic Neuropathy Index; DNS: Diabetic Neuropathy Score; ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging; IC: intervalli di confidenza; DN4: Doleur Neuropatique en 4 Questions; NDD: neuropatia diabetica dolorosa.

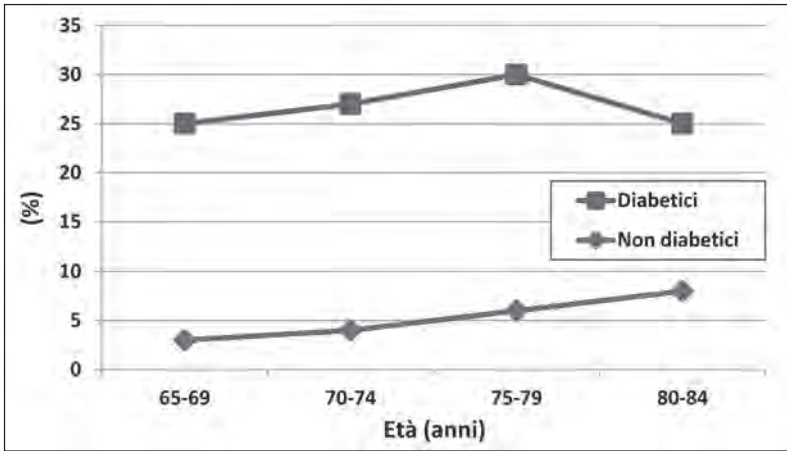


Fig. 15.1 Prevalenza di polineuropatia simmetrica distale nello studio ILSA in relazione alla presenza di diabete e all'età. Da Baldereschi *et al.*<sup>15</sup>).

giore - più che doppia - nel sesso femminile, per motivi non chiariti dallo studio (migliore sopravvivenza, maggiore prevalenza di diabete, maggior rischio di sviluppare PND, facilitazione alla diagnosi nel sesso femminile ecc.)<sup>13</sup>.

Le caratteristiche dello screening con un questionario dei sintomi e breve esame obiettivo non disegnato in maniera specifica per le polineuropatie simmetriche lunghezza-dipendente (non valutazione dei riflessi achillei e della sensibilità vibratoria) potrebbe aver escluso dalla diagnosi persone asintomatiche potenzialmente affette con sottostima della prevalenza.

La prevalenza di polineuropatie simmetriche distali (PN) è stata valutata all'interno dell'*Italian Longitudinal Study on Aging* (ILSA), uno studio italiano di popolazione sulle condizioni croniche invalidanti associate all'età, che ha interessato quattro comuni (Casamassima, Fermo, Impruneta e Rubano-Selvazzano) e quattro quartieri di diverse città (Catania, Genova, Milano e Napoli)<sup>15</sup>. Un campione di 5632 soggetti (dei 44.737 residenti di età compresa tra 65 e 84 anni) selezionato secondo la strategia dell'assegnazione equa è stato valutato in due fasi, una prima di screening con questionario su sintomi neuropatici (dolore urente distale, intorpidimento/parestesia), diagnosi precedente

di PN e farmaci assunti, e breve esame neurologico (marcia sui talloni, riflessi achillei, sensibilità tattile e dolorifica); e una seconda fase solo nei soggetti positivi allo screening (almeno un sintomo o diagnosi nota o almeno un test anormale all'esame neurologico) con conferma da parte di un neurologo con esame neurologico e storia clinica completi e giudizio clinico conclusivo. Confermata la diagnosi di neuropatia clinica si procedeva alla sua classificazione eziologica soprattutto in base alle informazioni cliniche disponibili. La prevalenza di PN è risultata in tutto il campione di 6,98% con il 39,2% di forme di PND, 51,5% di forme idiopatiche e lo 0,93% di forme a eziologia mista. La prevalenza quindi di PN nei diabetici era del 22,35% rispetto al 6,98% in tutto il campione. Nei diabetici la prevalenza aumentava con l'età ma solo fino a 79 anni perché dopo questa età si osservava un declino della prevalenza per supposto effetto della storia naturale del diabete o effetto sopravvivenza o altri effetti biologici (Fig. 15.1). Non si osservavano invece differenze di genere<sup>14</sup>. Lo studio ILSA includeva anche un follow-up di 3,9 anni riguardante 2845 soggetti dei 4144 risultati di base esenti da PN. L'incidenza di PN nei diabetici era di 32,2/1000 persone/anno (IC al 95%, 21,7-42,7) rispetto a 5,8 nei non diabetici, e complessivamente il 49% di nuo-

vi casi erano attribuibili a PND. Predittore della comparsa di PN nei diabetici era l'età (e non il sesso) con un RR per ogni anno di età di 1,07 (IC al 95%, 1,01 to 1,14)<sup>15</sup>.

Da notare che i dati di prevalenza e incidenza nei diabetici riguardavano sia forme di PND sia forme di PN di diversa eziologia. Rispetto agli altri studi, questo prevedeva uno screening di tutto il campione di popolazione basato su valutazione di sintomi e segni, e forniva dati di incidenza per la prima volta in uno studio di popolazione. Altro dato di interesse è l'alta percentuale di casi prevalenti di PN (>85%) per i quali non era stata richiesta valutazione medica, la più alta tra le undici diverse patologie croniche indagate nello studio ILSA. Limiti dello studio erano la mancata conferma della diagnosi mediante esame ENG, la mancata valutazione dei soggetti negativi allo screening, ma la modalità di screening aveva una sensibilità del 94,7% e specificità del 70%, e infine l'applicabilità dei valori osservati a età  $\geq 65$  anni.

#### ► Studi condotti in ambulatori di MMG: studio IGPSG

Un'indagine sulla prevalenza di polineuropatie simmetriche croniche in età geriatrica ( $\geq 55$  anni) - l'*Italian General Practitioner Study Group* (IGPSG) - è stata condotta in due comuni italiani, Varese e San Giovanni Rotondo (FG) da 27 MMG, complessivamente 31685 assistiti<sup>16</sup>. Un campione (4191) degli assistiti, selezionato in maniera random tra quelli di età  $\geq 55$  anni (19882) richiedenti una visita nell'arco di un anno, è stato sottoposto a un questionario su 7 sintomi neuropatici (crampi, sindrome delle gambe senza riposo, piedi urenti, dolore muscolare, problemi nel maneggiare oggetti, compromissione dell'andatura e della stazione eretta, parestesie distali), e quelli risultati positivi allo screening (almeno due sintomi presenti) sono stati inviati dal neurologo per un esame neurologico completo. Per la definizione del caso occorreva la presenza di sintomi e di almeno due

funzioni nervose compromesse tra forza, sensibilità e riflessi agli arti superiori e/o inferiori con una distribuzione simmetrica e distale. A fronte di una prevalenza di polineuropatie simmetriche croniche (di diversa etiologia) nel campione studiato del 3,6%, quella di PND era di 1,6%, mentre nei 347 diabetici identificati nel campione (8,3% di tutti i soggetti studiati) la prevalenza risultava essere del 19% (odds ratio 8,8). Durata del diabete e glicemia a digiuno e post-prandiale erano i correlati clinici della PND<sup>16</sup>. In questo studio quindi lo screening era basato sulla presenza di sintomi neuropatici con conseguente esclusione di pazienti asintomatici dalla seconda fase dell'accertamento diagnostico, e quindi una possibile sottostima della prevalenza di PND.

#### ► Studi condotti in centri diabetologici

In uno studio multicentrico in 22 centri diabetologici, promosso dal Gruppo di Studio (GdS) Neuropatia della SID sezione Piemonte<sup>17</sup> a partire da una popolazione di 766 pazienti con diabete di tipo 1 di età 15-59 anni, un campione stratificato per età e durata di diabete è stato randomizzato (467 pazienti) e sono stati selezionati 379 pazienti in accordo con un campione calcolato di 27 pazienti per tre gruppi di età (15-29, 30-44, 45-59 anni) per un totale di 189 uomini e 189 donne. Sono stati valutati sintomi autonomici (tre domande), disfunzione erettile (quattro domande), sintomi motori (quattro domande) e sensitivi (quattro domande) ispirandosi al questionario strutturato a punteggio del *Neurological Symptom Score* (Dyck *et al.* 1988) con un *cut-off* per positività in ciascuna delle quattro sottosezioni  $>1$  per gli uomini e  $>2$  per le donne (in accordo al 95° percentile della distribuzione delle risposte riscontrate in una popolazione di 117 soggetti di controllo). La valutazione dei segni comprendeva i riflessi rotulei e achillei, la presenza di ulcere pregresse o in atto, la sensibilità vibratoria con



diapason all'alluce e al malleolo esterno di destra. Erano anche eseguiti due test cardiovascolari di neuropatia autonoma (*deep breathing* e ipotensione ortostatica). La prevalenza di sintomi sensitivi era del 16,9%, di sintomi motori del 24,01%, la prevalenza di neuropatia diabetica valutata come presenza di almeno due anomalie tra sintomi, esame neurologico, sensibilità vibratoria e test cardiovascolari era del 28,5%, con molte più forme sintomatiche (21,3%) che asintomatiche (7,2%)<sup>17</sup>. In questo studio viene seguita la valutazione diagnostica proposta nella San Antonio Conference sulla neuropatia diabetica del 1988 (<sup>18</sup>) a sua volta mutuata soprattutto dalla posizione di Peter J. Dyck<sup>19</sup> e quindi i dati di prevalenza riguardano la polineuropatia diabetica nelle sue forme sensitivomotoria e autonoma. Il vantaggio dello studio è nell'ampia casistica di pazienti con diabete di tipo 1 e nelle modalità della selezione del campione che dovevano garantire la rappresentatività rispetto alla popolazione di pazienti con diabete di tipo 1 del Piemonte. Tuttavia, come riconosciuto dagli autori, i pazienti randomizzati (88) che non avevano partecipato allo studio erano di età e durata maggiori di quelli partecipanti con possibile sottostima della prevalenza reale di neuropatia diabetica. Si osservava, infatti, un trend verso un'associazione tra prevalenza di neuropatia diabetica e sia età sia durata di diabete.

Nel 1993, Scionti *et al.* hanno valutato la prevalenza di PND in 44 diabetici di tipo 1 e 226 di tipo 2 (età media 55 anni, range 11-80, durata media del diabete 10,6 anni, 138 maschi) selezionati in maniera casuale tra quelli afferenti a due centri diabetologici ospedalieri (Perugia e Gualdo Tadino)<sup>20</sup>. Per lo studio dei sintomi e segni di PND erano utilizzati il questionario di 10 domande (cinque relative a sintomi somatici e cinque autonomici, range 0-20) e l'esame obiettivo (valutazione dei riflessi rotuleo e achilleo, trofismo e forza muscolare e ispezione del

pie, punteggio 0-24) del Protocollo di screening della neuropatia diabetica messo a punto dal GdS Neuropatia della SID nel 1989<sup>21</sup>. I *cut-off* per la positività del questionario e dell'esame obiettivo erano stati stabiliti in base al 95° percentile dei valori ottenuti in una popolazione di riferimento di 212 soggetti normali (età media 41 anni). Pertanto la prevalenza di PND era risultata del 34% (punteggio >3 all'esame obiettivo) e quella di PND sintomatica del 8,1% (positività all'esame obiettivo più punteggio al questionario >4 per età ≤50 anni e >5 per età >50 anni). La prevalenza aumentava con età (da 6.6% con età <30 anni a 37.8% con età superiore a 50 anni) e durata del diabete (da 23,8 con durata <11 anni a 53,6% con durata >20 anni)<sup>20</sup>. Occorre segnalare che la popolazione studiata era costituita da diabetici seguiti in centri diabetologici ospedalieri e che l'esame obiettivo non includeva una valutazione delle sensibilità, elementi che possono aver prodotto effetti di segno opposto sulla stima della prevalenza di PND. Inoltre, l'aver derivato i limiti di normalità del questionario da un gruppo di controllo e aver applicato *cut-off* più restrittivi di quelli originariamente proposti dal GdS Neuropatia (≥2) con una prevalenza di pazienti sintomatici che passava dal 68,8 al 33,6% (con un *cut-off* di quattro), insieme con la presenza di sintomi autonomici nel questionario, potrebbe spiegare la non concordanza tra presenza di segni e sintomi neuropatici e il fatto che solo un quarto dei pazienti con segni neuropatici avesse anche sintomi.

Nello studio multicentrico del *Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy* (SIMSDN) Group condotto in tredici centri diabetologici campani<sup>22</sup>, 204 diabetici prevalentemente di tipo 2 (età media 58 anni e durata media del diabete di 9 anni) selezionati in maniera random ed escludendo accuratamente fattori confondenti o condizioni causa potenziale di neuropatia, sono stati sottoposti a esame ENG dei nervi ulna-

re (motorio e sensitivo), peroniero (motorio), surale e mediano (sensitivo). La prevalenza di PND diagnosticata sulla base dell'esame ENG (anormalità di almeno due nervi di cui uno tra surale e peroniero) risultava essere del 23%, con un 14% di forme asintomatiche. Lo studio finalizzato a individuare un protocollo diagnostico semplificato e a valutare rispetto al gold standard dell'esame ENG diverse modalità diagnostiche della PND [sintomi mediante il questionario del GdS Neuropatia della SID, esame neurologico con valutazione dei riflessi, trofismo e forza muscolare, ispezione del piede, e soglia di percezione vibratoria (VPT)] non forniva quindi i dati di diagnosi clinica basata su sintomi e segni e documentava una ottima sensibilità e specificità dell'esame neurologico (94% e 92% rispettivamente), buona sensibilità del questionario dei sintomi (87%) e buona specificità della VPT (97%)<sup>22</sup>.

Nove centri italiani hanno partecipato allo studio epidemiologico europeo sulle complicanze microangiopatiche del diabete di tipo 1 (*EURODIAB IDDM Complications Study*)<sup>23</sup> con un totale di 989 pazienti (età media 31 anni e durata media del diabete di 14 anni) sui 3250 complessivi. Erano valutati i sintomi neuropatici (intorpidimento ai piedi, formicolio ai piedi, dolore profondo od urente alle gambe, difficoltà inusuale a salire le scale) e autonomici (relativi a cistopatia, diarrea notturna, e disfunzione erettile), i riflessi achillei e rotulei, la VPT, e due test dei riflessi cardiovascolari (ipotensione ortostatica e test del *lying to standing*). Criterio per la diagnosi di PND era la presenza di almeno due anormalità tra sintomi, riflessi osteotendinei, VPT e test autonomici. La prevalenza di PND risultava globalmente in Europa del 28%, con valori nei 9 centri italiani che variavano dal 15% (Roma e Pisa) al 40% (Bari)<sup>23</sup>. Occorre anche osservare che nella definizione di PND era compresa la presenza di sintomi e test autonomici, con possibile sovrastima, mentre era incompleta la valutazione dei deficit sensitivi.

In una rivalutazione del dataset italiano dello studio *EURODIAB Prospective Complications Study* (Eurodiab-PCS) tra i 569 pazienti che avevano completato il follow-up di 6-8 anni la prevalenza era aumentata di circa il 7%, nelle femmine da 27,6% a 35,3% (IC al 95% 22,1-33,1) e nei maschi da 26,7% a 33,2% (IC al 95% 27,9-38,8) senza differenze significative tra i due sessi. Età, durata del diabete e controllo glicemico erano predittori dello sviluppo della PND come di retinopatia e nefropatia diabetica<sup>24</sup>.

Nel 1997 è stato pubblicato un vasto studio epidemiologico condotto in 109 ambulatori diabetologici sparsi sul territorio nazionale e riguardante 8757 pazienti diabetici reclutati in maniera consecutiva<sup>25</sup>. La diagnosi di PND e quindi la definizione dei casi avveniva in due fasi: una prima di screening, utilizzando il sistema strutturato a punteggio *Diabetic Neuropathy Index* (DNI) (ispezione dei piedi, esame della sensibilità vibratoria all'alluce e riflesso achilleo), mutuato dal *Michigan Neuropathy Screening Instruments* (MNSI)<sup>26</sup> e conferma dei casi positivi al DNI con esame neurologico [utilizzando il *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS) ribattezzato *Diabetic Neuropathy Score* (DNS), basato su valutazione della sensibilità vibratoria e alla puntura di spillo all'alluce, valutazione della forza muscolare e dei riflessi osteotendinei agli arti superiori e inferiori] ed esame ENG dei nervi mediano, ulnare, peroniero e surale. La prevalenza di PND è risultata uguale a 32% in base ai risultati del DNI e a 28% quando la positività al DNI era confermata nella seconda fase in base all'esame neurologico completo e all'esame ENG<sup>25</sup>. Da notare la mancanza di valutazione dei sintomi neuropatici e la possibile sottostima della prevalenza di PND determinata dall'uso del DNI come test di screening.

Dati di prevalenza della PND in Italia sono ricavabili da un'indagine condotta in Francia, Italia, Spagna e Gran Bretagna da un campione di 162 MMG e per Italia e



Spagna anche da diabetologi, selezionato da database nazionali e individuato in maniera da garantire una omogenea distribuzione regionale<sup>27</sup>. I partecipanti erano addestrati a utilizzare come fonte dei dati le cartelle ambulatoriali e a identificare un campione random di dieci pazienti di età >18 anni con diabete di tipo 1 o 2 da almeno un anno, e con diagnosi di PND. Finalità dello studio era oltre a quantificare le diagnosi di PND, anche descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti con PND e descrivere i sintomi. Dallo studio emergeva sia una sottodiagnosi della PND, sia una marcata disomogeneità nell'approccio diagnostico con ricorso all'esame ENG per la diagnosi che variava dal 10 al 50% dei casi e una percentuale di diagnosi attribuite in assenza di esame neurologico che variava dal 21 al 38% dei casi<sup>27</sup>. In particolare, in Italia erano coinvolti 38 medici, un campione di 51 diabetici di tipo 1 e 245 diabetici di tipo 2, con una prevalenza di PND del 23,1%, maggiore di quella riportata negli altri paesi europei (da 9,6% in Spagna a 14,1% in Gran Bretagna). Solo il 10,5% di questi medici riferivano di sottoporre a screening per la PND l'81-100% dei loro pazienti diabetici. La diagnosi era stata basata su storia clinica nel 66%, sintomi neuropatici 79,8%, esame neurologico 79,1%, esame ENG nel 45,8%, esami di laboratorio nel 8,1% dei casi, con differenze di approccio diagnostico tra i diversi paesi europei soprattutto per il ricorso all'esame ENG (di frequenza uguale alla Spagna, ma molto maggiore che in Francia e Gran Bretagna, 50,3%, 19,8% e 9,6%, rispettivamente). L'esame neurologico non era stato ritenuto necessario alla diagnosi nel 20,9% dei casi. Occorre però notare che il 34% e il 25% dei diabetici di tipo 1 e 2 con PND avevano storia di ulcere e amputazioni. Parestesie (formicolii e punture di spillo), intorpidimento, insensibilità e sensazione di piedi morti erano i sintomi più frequenti (68 e 69%) seguiti da bruciore (56%), disestesie (43,8%), dolore profondo (35,4%) e dolore parossistico

(27,6%). Ipertensione, nefropatia, retinopatia, dislipidemia, cardiopatia ischemica e depressione erano le più frequenti comorbilità della PND<sup>27</sup>.

Una valutazione retrospettiva di un periodo di 15 anni nel centro diabetologico ospedaliero universitario di Verona ha consentito di raccogliere dati da 1260 diabetici consecutivi, nei quali la PND era stata valutata con questionario dei sintomi (tra cui parestesie, ipoestesia, dolore profondo e urente, sintomi ortostatici), VPT e sensibilità al monofilamento<sup>28</sup>. Sintomi erano presenti nel 52,7% dei soggetti (parestesie nel 24%, anestesia nel 20,2%, dolore profondo nel 14,4%, dolore urente nel 14,2%, sintomi ortostatici nel 9%), VPT alterata nel 24% e alterata sensibilità al monofilamento nel 10%. Non erano forniti dati di prevalenza di PND come coesistenza di sintomi e deficit sensitivi<sup>28</sup>.

## ■ PREVALENZA E INCIDENZA DI NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA

I dati di prevalenza della NDD in letteratura variano tra il 3,3 e il 65,3%, anche in questo caso in base ai criteri diagnostici usati (forme sintomatiche di PND, dolore neuropatico associato e riferibile a PND, dolore neuropatico senza valutazione di PND ecc.), alle modalità di indagine e di valutazione neurologica (dall'intervista telefonica alla valutazione di sintomi e segni neuropatici con uso di sistemi strutturati a punteggio e questionari di *screening* per il dolore neuropatico), e al rigore usato nel distinguere il dolore neuropatico da NDD da quello da altra causa o non neuropatico o misto. Calcolando la mediana dei valori di prevalenza ottenuti applicando come criteri diagnostici la presenza di dolore neuropatico e di segni di PND (16,2%<sup>29</sup>, 19%<sup>30</sup>, 13,3%<sup>31</sup>, 14,1%<sup>32</sup>, 10,8%<sup>33</sup>, 21%<sup>34</sup>) si ottiene un valore intorno al 15%.

Un isolato dato di incidenza di NDD (15,3/100.000 persone/anno con un trend significativo a un suo aumento durante l'osser-

vazione) viene da un database di 686 MMG in Gran Bretagna (*General Practice Research Database*) relativo a 6.8 milioni di pazienti seguiti dal 1992 al 2002<sup>(35)</sup>. Erano considerati casi di NDD i pazienti con registrazione nel database di uno dei seguenti:

- NDD;
- PND insieme con trattamento stabile con farmaci analgesici o anticonvulsivanti (in assenza di epilessia) o antidepressivi;
- diabete e dolore neuropatico;
- diabete e nevralgia insieme con trattamento stabile con farmaci analgesici o anticonvulsivanti o antidepressivi<sup>(35)</sup>.

Era quindi possibile una sovrastima dell'incidenza di NDD per l'impossibilità di discriminare i diabetici con PND in trattamento con antidepressivi per depressione e non per dolore neuropatico.

### ■ PREVALENZA DELLA NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA IN ITALIA

È in corso uno studio multicentrico finalizzato alla stima della prevalenza in Italia di NDD e di dolore neuropatico associato a neuropatia focale (post-traumatica e postchirurgica), stroke e sclerosi multipla e a definire le caratteristiche qualitative del dolore. Sono coinvolti 8 centri diabetologici e neurologici ospedalieri e universitari e l'iter diagnostico prevede valutazione dei sintomi, esame neurologico (sensibilità alla puntura di spillo, al tatto, alla pressione con monofilamento 10 g, vibratoria con diapason, riflessi osteotendinei e forza muscolare agli arti inferiori), esame ENG su 4 nervi (due surali, uno ulnare motorio e sensitivo, uno peroniero) e in presenza di dolore la compilazione del questionario di screening per il dolore neuropatico DN4. Dati molto preliminari su un campione di 596 diabetici documentano una prevalenza di PND (diagnosi basata su esame neurologico e ENG) del 36% e di positività al DN4 del 13%<sup>(36)</sup>.

### ■ PREDITTORI DI POLINEUROPATIA SENSITIVOMOTORIA E NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA

Negli studi riportati sono risultati correlati clinici o predittori di PND soprattutto l'età e la durata del diabete, e nello studio Eurodiab anche HbA1c, altezza, retinopatia, fumo, colesterolo HDL, chetoacidosi, macroalbuminuria, e trigliceridemia<sup>(23)</sup>.

In uno studio trasversale in un centro diabetologico ospedaliero di Napoli in 294 diabetici di tipo 2, durata del diabete, età, circonferenza addominale e HbA1c erano predittori indipendenti di PND<sup>(37)</sup>. Nello studio di La Cesa *et al.*<sup>(36)</sup>, durata del diabete e HbA1c erano associati con la presenza di PND ma non con quella di NDD. In uno studio trasversale in un centro diabetologico universitario di Roma riguardante 191 pazienti diabetici, predittori indipendenti di NDD erano la gravità dei segni neuropatici, valutata con il MDNS, e l'indice di massa corporea, quest'ultimo con un odds ratio di 1,22 (aumento del 22% del rischio per ogni punto)<sup>(38)</sup>.

In uno studio di coorte di 471 diabetici di tipo 1 di un centro diabetologico ospedaliero in Piemonte, in cui il 35% presentava PND (diagnosi basata su presenza di sintomi neuropatici, anormalità dei riflessi e della VPT) o neuropatia autonoma, il tertile superiore dei valori di peptide C ( $\geq 0,06$  nmol/l) rispetto al tertile inferiore ( $< 0,06$  nmol/l) conferiva un effetto protettivo indipendente (-41%) sulle complicanze microangiopatiche compresa la neuropatia diabetica<sup>(39)</sup>.

### ■ CONCLUSIONI

Vi è un discreto numero di studi epidemiologici sulla PND in Italia. Questi presentano però le stesse limitazioni e criticità, in parte intrinseche alla PND, di altri studi epidemiologici, vale a dire la non uniformità delle modalità e dei criteri diagnostici e

**Tab. 15.II** Prevalenza di polineuropatia diabetica in Italia in relazione alle caratteristiche degli studi epidemiologici e a gradazione di certezza della diagnosi (possibile, probabile e confermata).

Autore (anno)	Prevalenza nella popolazione generale	Prevalenza nella popolazione diabetica	Commenti
<i>Studi di popolazione</i>			
Savettieri per SNES Group (1993)	0,2	6,9 (PND probabile: sintomi e segni)	14540 soggetti. Non dati su prevalenza diabete e stima PND nei diabetici ricavata da prevalenza di diabete noto del 3%
Baldereschi per ILSA (2007)	2,92	22,35 (PND probabile: sintomi e segni)	5632 soggetti, età ≥65 anni
<i>Studi in ambulatori di MMG</i>			
Beghi per IGPSG (1997)	1,6	19 (PND probabile: sintomi e segni)	4191 soggetti, età ≥55 anni
<i>Studi in ambulatori diabetologici (del territorio e ospedalieri)</i>			
Veglio per GdS Neuropatia Piemonte (1993)		28,5 (PND possibile: sintomi e/o segni); 21,3 (PND probabile: sintomi e segni)	379 con diabete tipo 1, età media 55 anni, durata media 15-59 anni. Inclusa nella PND la NAD.
Scionti (1993)		34 (PND possibile: segni); 33,6 (PND possibile: sintomi); 8,1 (PND probabile: segni e sintomi)	270 con diabete tipo 1 e 2, età media 55 anni, durata media 10.6 anni. Limitata concordanza tra sintomi e segni, non valutati deficit sensitivi.
Gentile per SIMSDN Group (1995)		23,8 (anormalità ENG); 9 (anormalità ENG e sintomi)	198 con diabete tipo 1 e 2, età media 58 anni, durata media 9 anni. Non dati sui segni.
Tesfaye per EURODIAB IDDM Complications Study (1996)		28 (range in Italia 14-40) (PND probabile: sintomi e segni)	989 con diabete tipo 1, età media 31 anni, durata media 14 anni. Inclusa nella PND anche la NAD.
Fedele (1997)		32,3 (PND possibile: segni); 28,2 (PND confermata: segni e ENG)	8757 con diabete tipo 1 e 2, età media 55,8 anni. Possibile sottostima per non valutazione dei sintomi.
Rubino (1997)		23,1	296 con diabete tipo 1 e 2. Non dati su combinazione tra sintomi, segni e anormalità ENG.
Bellavere (2008)		52,7 (PND possibile: sintomi); 24 (PND possibile: VPT)	1260 con diabete tipo 1 e 2. Non dati su combinazione tra sintomi e segni (dati preliminari).
La Cesa (2011)		36 (PND confermata: segni e ENG)	597 con diabete tipo 1 e 2 (dati preliminari)

SNES: Sicilian Neuro-Epidemiologic Study; PND: polineuropatia diabetica; ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging; IGPSG: Italian General Practitioner Study Group; GdS: Gruppo di studio; NAD: Neuropatia autonoma diabetica; SIMSDN: Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy; ENG: Esame elettroencefalografico; VPT: soglia di percezione vibratoria; NDD: Neuropatia diabetica dolorosa; DN4: Doleur Neuropatique en 4 Questions.

le differenze di campionamento. La tabella 15.II presenta i dati di prevalenza secondo le caratteristiche epidemiologiche degli studi (studi di popolazione, di casistiche da ambulatori di MMG o da ambulatori specialistici) e secondo un approccio di gradazione della certezza diagnostica (PND possibile, pro-

babile e confermata)<sup>1,2</sup>. Le figure 15.2 e 15.3 sintetizzano graficamente i dati di prevalenza di questi studi secondo i criteri diagnostici adottati dagli Autori (Fig. 15.2) e secondo quelli di gradazione della certezza diagnostica (Fig. 15.3).

Occorre segnalare che il dato di prevalen-

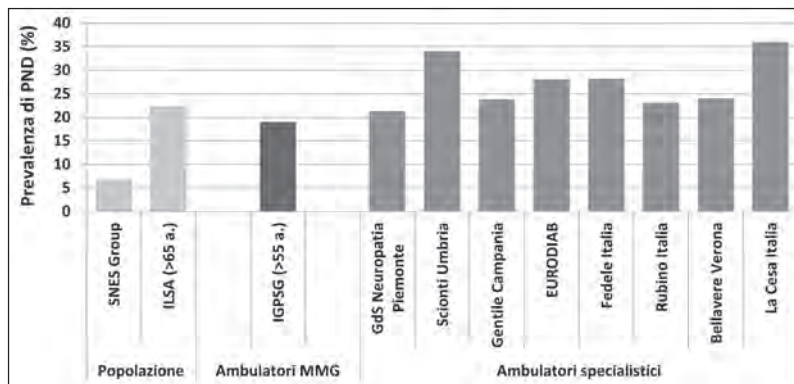


Fig. 15.2 Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) in studi epidemiologici di popolazione, da ambulatori di medici di medicina generale (MMG) e di specialisti diabetologi e neurologi.

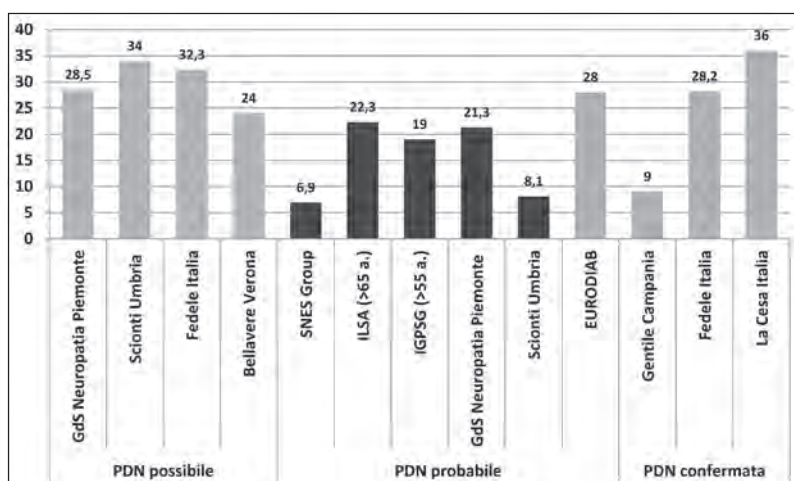


Fig. 15.3 Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) secondo i criteri di gradazione della certezza della diagnosi: possibile (presenza di sintomi o segni), probabile (presenza di sintomi e segni), confermata (presenza di sintomi e/o segni più anomalie elettro-neurografiche).

za di PND nella popolazione diabetica dello studio di popolazione dello SNES Group<sup>13</sup> è ricavato da una stima di prevalenza del diabete noto nei primi anni '90 intorno al 3% e fa riferimento all'intera popolazione diabetica di tutte le età. Essendo lo screening basato solo sui sintomi, lo studio può aver sottostimato i pazienti asintomatici. La prevalenza di PND corrisponde a circa un terzo di quella ottenuta nello studio ILSA. Lo studio ILSA del 2007<sup>15</sup> utilizza una modalità di screening affidabile – in quanto basata sulla valutazione sia di sintomi sia di segni pertinenti alla PND – e fornisce dati di prevalenza di PND probabile secondo la gradazione della certezza diagnostica proposta di recente<sup>1,2</sup>. I dati sono però riferibili a soggetti di età superiore a 65 anni. Lo studio IGPSG<sup>16</sup>, svolto da

MMG nel 1997 in soggetti di età superiore ai 55 anni, applica uno screening basato sui sintomi che quindi potrebbe aver escluso dalla diagnosi i pazienti asintomatici. Di converso, il vasto studio del 1997 di Fedele *et al.* in ambito diabetologico<sup>25</sup> ha escluso la valutazione dei sintomi, e quindi, per quanto sia uno dei pochi studi a dare indicazioni di prevalenza di PND confermata (con studio ENG), è possibile che abbia sottostimato i pazienti sintomatici. I risultati preliminari dello studio di La Cesa *et al.*<sup>36</sup>, sempre in ambito specialistico e ancora in corso, offrono valori sensibilmente superiori di prevalenza di PND confermata. I dati nel diabete di tipo 1<sup>17,23</sup>, abbastanza omogenei tra loro, comprendono però la neuropatia autonoma insieme con quella periferica, con possibile sovrastima

dei casi di PND. I dati particolarmente bassi di prevalenza di PND probabile di Scionti *et al.*<sup>20</sup> corrispondono a una inusuale discrepanza tra segni e sintomi, per cui malgrado il 34% dei pazienti studiati presentasse segni e il 33.6% sintomi neuropatici, solo l'8.1% aveva compresenza di segni e sintomi. Le caratteristiche del questionario dei sintomi, che includeva anche sintomi autonomici, e i criteri di normalità adottati potrebbero spiegare in parte questo comportamento. La bassa prevalenza di coesistenza di anormalità ENG e di sintomi neuropatici nello studio di Gentile *et al.*<sup>22</sup> potrebbe dipendere anch'essa dalle caratteristiche del questionario per i sintomi adottato<sup>21</sup>. Lo studio di Bellavere *et al.*<sup>28</sup>, disponibile in forma preliminare, non fornisce dati di combinazione di sintomi e segni, per cui nelle Figure 15.2 e 15.3 è stato inserito il dato più solido della anormalità della VPT. Infine nello studio di Rubino *et al.*<sup>27</sup>, non è dettagliata la combinazione di sintomi, segni e anormalità ENG su cui era basata la diagnosi di PND e pertanto questo studio non è incluso nella figura 15.3. Molto scarsi sono i dati di prevalenza della NDD, con il solo dato preliminare del 13% fornito dallo studio di La Celsa *et al.*<sup>36</sup>, peraltro abbastanza vicino ai dati della letteratura.

In conclusione, i dati di prevalenza di PND in Italia si attestano intorno al 20% per casistiche non selezionate (studi di popolazione e di MMG) di età superiore a 55 anni e al 28% per casistiche provenienti da centri diabetologici (range da 21 a 36%). Lo studio di Rubino *et al.*<sup>27</sup> conferma la necessità di un approccio diagnostico condiviso per acquisire dati epidemiologici di maggiore affidabilità e omogeneità, alla luce delle indicazioni e proposte delle più recenti linee guida<sup>1,2,4</sup>. Lo studio ILSA richiama l'attenzione sulla sottovalutazione delle polineuropatie nella popolazione in età geriatrica, riportando che per più dell'85% dei casi non era stata richiesta alcuna valutazione medica. Questo risulta vero anche per la popolazione diabeti-

ca, potendo essere diversi in Italia rispetto ad altri paesi europei l'attenzione e l'approccio diagnostico a questa complicità nella pratica clinica<sup>27</sup>.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, *et al.*; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
2. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, *et al.*; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:620-8.
3. 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.
4. England JD, Gronseth GS, Franklin G, *et al.*; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64:199-207.
5. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, *et al.* Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012;29:578-85.
6. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, *et al.* Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds). *Textbook of diabetic neuropathy*. Thieme, Stuttgart New York; 2003. p.64-82.
7. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, *et al.*; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090-6.
8. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, *et al.* EURO-DIAB Prospective Complications Study Group.



- Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341-50.
9. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, *et al.* Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
  10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
  11. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, *et al.* Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:322-9.
  12. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, *et al.* Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997;20:1162-7.
  13. Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, *et al.* Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology* 1993;43:1115-20.
  14. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete non-insulino-dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, *et al.* (editors). *Il diabete in Italia*. Milano: Editrice Kurtis; 1996, p.17-30.
  15. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, *et al.*; ILSA Working Group. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology* 2007;68:1460-7.
  16. Beghi E, Monticelli ML. Diabetic polyneuropathy in the elderly. Prevalence and risk factors in two geographic areas of Italy. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). *Acta Neurol Scand* 1997;96:223-8.
  17. Veglio M, Sivieri R. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. *Diabetes Care* 1993;16:456-61.
  18. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1988;11:592-7.
  19. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988;11:21-32.
  20. Scionti L, Ciabattini P, Bottini P, *et al.* Validazione del questionario e dell'esame obiettivo proposti dalla Società Italiana di Diabetologia per lo screening della neuropatia diabetica. *Giorn Ital Diab* 1994;14:215-21
  21. Proposta di protocollo diagnostico da parte del Gruppo di Studio della SID sulla neuropatia diabetica. *Il Diabete* 1989;1:59-62.
  22. Gentile S, Turco S, Corigliano G, *et al.* Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. Preliminary data of a multicentre study in the Campania region. S.I.M.S.D.N. Group. *Acta Diabetol* 1995;32:7-12.
  23. 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*. 1996;39:1377-84.
  24. Reboldi GP per Gruppo di lavoro EURODIAB Italian Dataset. Dataset italiano dello Studio EURODIAB. *Il Diabete* 2004;16:358-67.
  25. Fedele D, Comi G, Coscelli C, *et al.* A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 1997;20:836-43.
  26. 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* 1994;17:1281-9.
  27. Rubino A, Rousculp MD, Davis K, *et al.* Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy among patients with type 1 and type 2 diabetes in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes* 2007;1:129-34.
  28. Bellavere F, Gemma ML, Zoppini G, *et al.* Analysis of neurological manifestations in a cohort of 1260 successive diabetic outpatients. 18th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (Neurodiab), Orvieto 4-7 September 2008, p. 33 (abstract).
  29. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, *et al.* Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004;21:976-82.
  30. Davies M, Brophy S, Williams R, *et al.* The prevalence, severity and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518-22.
  31. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, *et al.*; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464-9.

32. 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 Metab* 2009;35:206-13.
33. Erbas T, Ertas M, Yucel A, *et al.*; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:51-5.
34. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, *et al.* Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220-4.
35. Hall GC, Carroll D, Parry D, *et al.* Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006;122:156-62.
36. La Cesa S, Truini A, Schenone A, *et al.*, and the Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society. Prevalence of peripheral neuropathies and neuropathic pain in patients with diabetes. Preliminary results of an Italian multicentre study. XLII Congresso Società Italiana di Neurologia. Torino, 22-25 Ottobre 2011 (abstract).
37. De Simone R, De Feo EM, Piscopo G, *et al.* Obesità addominale: fattore di rischio per la polineuropatia nel diabete di tipo 2? *G It Diabetol Metab* 2010;30:158-64.
38. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, *et al.* Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. *Eur J Pain* 2011;15:153-60.
39. Panero F, Novelli G, Zucco C, *et al.* Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:301-5.

