

La Polineuropatia Diabetica (ND) è una delle più frequenti complicanze croniche microvascolari della malattia diabetica, interessando ben oltre il 30% dei pazienti. La sua patogenesi è multifattoriale essendo coinvolti sia lo stress ossidativo, sia anche la via dei polioli, la glicazione non enzimatica delle proteine e l'ipossia secondaria alla micro- e macroangiopatia. L'interessamento

funzioni somatiche quanto in quelle vegetative, costituisce una delle più frequenti complicanze croniche della malattia diabetica. L'importanza di una tale complicanza deriva dalla molteplicità dei quadri clinici ad essa correlati, tra i quali spicca per la sua estrema gravità il quadro del "piede diabetico", frequente causa di ricoveri ospedalieri dalla lunga durata e, soprattutto, di amputazione degli arti inferiori.

DEFINIZIONE

Una delle definizioni più appropriate della Neuropatia Diabetica (ND) è quella data dalla Consensus Conference di San Antonio (USA) del 1988 (1): "Disordine, sia clinicamente evidente che subclinico, che si manifesta nel corso della malattia diabetica in assenza di altre cause di neuropatia periferica. Tale disordine neurologico comprende manifestazioni a carico della funzione somatica e/o autonoma del sistema nervoso periferico". Più recente è invece la definizione data dalle Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy" (2): "Presenza di sintomi e/o segni di disfunzione nervosa periferica, dopo esclusione di altre cause", definizione che, al pari della precedente, sottolinea il concetto che la diagnosi di ND è di fatto una diagnosi di esclusione.

CLASSIFICAZIONE

Anche di classificazioni ne sono state proposte numerose. Tra queste ne riprendiamo due, le più rispondenti a criteri preminentemente clinici: quella di Watkins e coll. (3) (Tabella 1) e quella (2) proposta dalle linee guida europee (Tabella 2).

Terapia farmacologica nella neuropatia diabetica

Domenico Fedele

*Cattedra di Malattie del Metabolismo,
Università di Padova
UOC di Diabetologia e Dietetica,
ULSS 16, Padova*

di tutte queste vie è secondario all'iperglicemia cronica, che provoca il danno nervoso tramite il coinvolgimento del diacilglicerolo e della proteina chinasi C. È evidente pertanto che l'intervento teoricamente più efficace sia quello correttivo degli elevati livelli glicemici. Purtroppo però, mentre è dimostrato che un tale intervento sia utile nella prevenzione primaria della ND, non vi sono uguali evidenze per la prevenzione secondaria. Nessuna delle sostanze sperimentate per la correzione delle varie anomalie patogenetiche ha dato risultati soddisfacenti dal punto di vista terapeutico, ad eccezione dell'acido α -lipoico. Qualche risultato si può ottenere invece con uno dei numerosi farmaci proposti per la sintomatologia dolorosa.

INTRODUZIONE

La compromissione del Sistema Nervoso Periferico, tanto nelle sue

Corrispondenza:

Prof. Domenico Fedele,
Complesso Socio-Sanitario ai Colli,
Via dei Colli 4, 35143 Padova
E-mail: domenico.fedele@unipd.it

©2005, Editrice Kurtis

Tabella 1 – Classificazione della neuropatia diabetica di Watkins e coll. (3).

TABELLA 1	
Neuropatie	Caratteristiche
• Reversibili	- Esordio acuto, a volte all'esordio del diabete stesso - Non correlate alla durata del diabete e alle altre complicanze microvascolari - Comprendono le neuropatie focali, e le neuropatie acute dolorose (da cattivo controllo glicemico oppure da rapido controllo glicemico)
• Progressive	- Associate alla durata del diabete e alle altre complicanze microvascolari - Predominano i disturbi sensitivi; comune è la compromissione del sistema nervoso autonomo - L'esordio è graduale - Includono la polineuropatia simmetrica periferica, forma più frequente di neuropatia diabetica
• Da compressione	- Non specifiche ma solo più frequenti nel diabete - Non sono associate alla durata del diabete o alle altre complicanze microvascolari

EPIDEMIOLOGIA

La ND interessa dal 17 al 54% dei diabetici tipo 1 (4-6) e dal 35 al 40% dei diabetici di tipo 2 (4, 7), con costi annuali stimati di 1 miliardo di dollari per il diabete di tipo 1 e di ben 10 miliardi di dollari nel diabete di tipo 2 (8).

Alcuni anni or sono abbiamo coordinato uno studio nazionale sulla prevalenza della ND, studio con il quale sono stati valutati circa 9.000 diabetici, 85% dei quali di tipo 2 e 15% di tipo 1 (7). La valutazione della ND veniva eseguita secondo il protocollo suggerito dalla Michigan University, consistente in una prima fase di *screening* eseguita dai diabetologi (Diabetes Neuropathy Instrument = DNI) ed una seconda fase di diagnosi eseguita dai neurologi con il conforto della valutazione elettrofisiologica (Diabetic Neuropathy Score = DNS) (9). La prevalenza della ND, valutata con il DNI e convalidata dal DNS, è risultata del 32,3%. In particolare il 28% dei diabetici presentava anomalie all'ispezione dei piedi, il 2,1% un'ulcera in atto, il 44% una ipo-areflessia e ben il 59% una riduzione della sensibilità

vibratoria valutata con il biotesiometro (7). La neuropatia risultava essere correlata positivamente e significativamente con l'età dei diabetici e con la durata della loro malattia (7).

PATOGENESI

L'ipotesi metabolica (Figura 1), che riconosce nella iperglicemia cronica il *primum movens* della sequela di eventi che conduce al danno neurologico, resta tuttora la più valida. Tale ipotesi è ben supportata dagli studi

prospettici relativamente alle complicanze microangiopatiche, delle quali fa sicuramente parte anche la neuropatia (10-12). I meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia può indurre il danno d'organo sono ormai ben noti e molto accuratamente descritti. L'ipossia tissutale (13), la formazione di prodotti finali di glicazione avanzata (AGE) (14), l'attivazione della via dei polioli con accumulo intracellulare di sorbitolo e riduzione del mioinositolo (15), lo stress ossidativo (16), sono infatti tutte in grado, attraverso l'attivazione del diacilglicerolo e la proteina chinasi C (17), di provocare un danno inizialmente qualitativo e poi anche strutturale dei vari tessuti insulino-indipendenti. La patogenesi della neuropatia, anche autonoma, è pertanto multifattoriale (Figura 1).

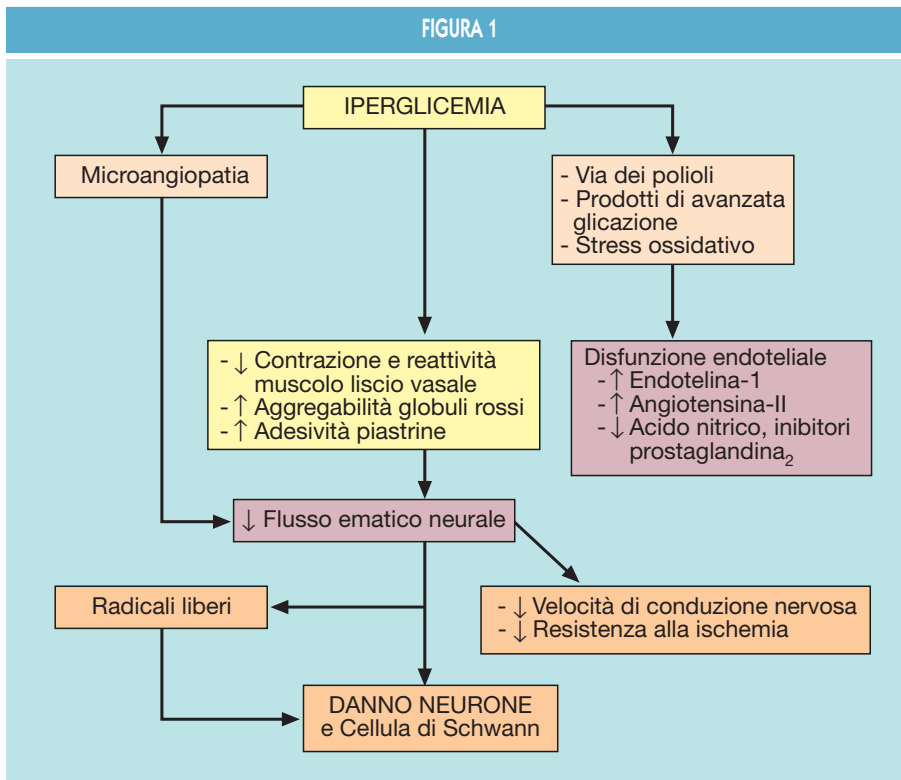
QUADRI CLINICI

La più frequente e tipica forma di ND è la Polineuropatia Simmetrica Periferica, forma che interessa bilateralmente gli arti, in particolare i piedi. È una forma prevalentemente sensitiva, anche se il coinvolgimento delle funzioni motoria e neurovegetativa è piuttosto frequente. I sintomi con cui si può presentare tale forma possono essere sia "negativi", secondari alla compromissione delle varie

Tabella 2 – Classificazione della neuropatia diabetica (2).

TABELLA 2	
Neuropatie	Caratteristiche
- No neuropatia	- No sintomi e segni
- Neuropatia clinica	
• Dolorosa cronica	• Dolori tipo bruciore, trafittivo, a pugnalata, con aumento di notte; ipoestesia; iporeflessia
• Dolorosa acuta	• Iperestesia; può seguire l'inizio della terapia insulinica
• Non dolorosa	• Intorpidimento dei piedi o assenza di sintomi; traumi indolori
	• Sensibilità ridotta o assente; areflessia
- Complicanze tardive	- Piede diabetico; amputazioni

Figura 1 – Ipotesi patogenetica multifattoriale della neuropatia.



sensibilità (dolorifica, termica, vibratoria, etc.), sia “positivi”, quali in particolare la presenza di iperestesia di varia entità e tipologia, dai formicolii, alla sensazione di bruciore, di pugnalata, al dolore vero e proprio.

L'interessamento neurovegetativo a sua volta può essere responsabile di tutta una serie di quadri a seconda della funzione coinvolta (Tabella 3).

Le neuropatie focali comprendono le non rare mononeuropatie degli oculomotori e le sindromi da intrappolamento quale in particolare la sindrome del tunnel carpale. Sono tutte forme caratterizzate da dolore, debolezza muscolare e paralisi.

Per quanto riguarda il sintomo dolore, elemento caratterizzante della neuropatia dolorosa, sia acuta che cronica, è importante poterlo distinguere in “nocicettivo”, che si manifesta in presenza di vie dolorifiche normali e risponde bene al trattamento con analgesici, e “neuropatico”,

tipico del diabetico, causato invece da vie dolorifiche danneggiate e spesso resistente al trattamento (18). Nonostante il suo rilievo clinico

co e socio-sanitario, sono piuttosto carenti i dati epidemiologici riguardanti la frequenza della neuropatia dolorosa tra i diabetici. Secondo uno studio inglese (19) tale forma di neuropatia riguarderebbe circa un terzo di tutti i diabetici con neuropatia (7,5%), mentre Ziegler riporta una prevalenza di sintomatologia dolorosa nell'11,6% dei diabetici di tipo 1 e nel 32,1% dei tipo 2 (4).

L'eziologia del dolore neuropatico del diabetico resta ancora oscura, nonostante siano stati proposti numerosi meccanismi (Tabella 4).

Il ruolo del flusso glicemico e del controllo metabolico è testimoniato dai numerosi studi che mostrano come la ND sia correlata al controllo glicemico (7, 21) e da quelli prospettici sulla sua possibile prevenzione con un adeguato controllo metabolico (10,11). Vi è la dimostrazione che in presenza di iperglicemia il flusso glicemico si associ ad una riduzione della tolleranza al dolore, probabilmente attraverso una modulazione dei recettori oppioidi (22). Inoltre nel diabete sperimentale è possibile notare che scariche spontanee, sia nelle fibre C potenzialmente nocicettive che in quelle occasionali A delta, sono più

Tabella 3 – Funzioni compromesse dalla neuropatia autonoma e relativa sintomatologia.

TABELLA 3	
Funzione	Sintomi e Segni
Pupillare	Pupille piccole, perdita dell'hippus, ridotta risposta alla luce
Cardiovascolare	Tachicardia fissa, infarto indolore, QT lungo, ipotensione ortostatica
Gastrointestinale	Disfagia, bruciori, dolore, senso di pienezza gastrica, vomito, alitosi, diarrea
Vescicale	Aumento dell'intervallo fra le minzioni, esitazione, gocciolio, incontinenza
Sessuale	Disfunzione erettile, eiaculazione retrograda
Sudorazione	Ipo-anidrosi estremità inferiori, iperidrosi metà superiore, sudorazione gustativa
Termoregolazione	Inversione del gradiente termico cutaneo, ipertermia estremità inferiori, ipotermia
Ormonale-metabolica	Ipotensione posturale, ritardato recupero dalla ipoglicemia, ipoglicemia asintomatica

Tabella 4 – Meccanismi potenziali per il dolore nella neuropatia diabetica (20).

TABELLA 4
• Flusso glicemico
• Degenerazione/rigenerazione assonale
• Proprietà del neuroma - generazione impulsi ectopici - trasmissione efattica
• Malattia delle piccole fibre: A delta e C
• Coinvolgimento delle radici gangliari dorsali
• Sensibilizzazione centrale e plasticità neurale

frequenti negli animali iperglicemici (23). Infine, con il monitoraggio continuo della glicemia è stato possibile documentare che i diabetici con neuropatia sintomatica hanno un maggiore flusso ed un più precario controllo glicemico (24). Gli altri meccanismi sono riassunti nella *Tabella 4*.

DIAGNOSI

Il DNI proposto da Feldman e coll. (9) consente un rapido, ma accurato, *screening* della ND. Esso consiste nella ispezione di entrambi i piedi per il rilievo di eventuali deformità, infezioni, ulcere o secchezza della cute, e nella valutazione sia dei riflessi osteo-tendinei che della sensibilità vibratoria con un diapason. Uno score >2/8 suggerisce la possibilità della presenza di una ND. Le linee guida europee consigliano (2) un *assessment* basato su un'anamnesi accurata e su un'obiettività neurologica/vascolare (polsi). La valutazione obiettiva consiste essenzialmente nel rilievo delle sensibilità (*Tabella 5*).

Per la diagnosi della ND dolorosa l'anamnesi deve approfondire le caratteristiche del dolore neuropatico (distribuzione, carattere, possibile esacerbazione notturna, sinto-

mi associati), mentre l'obiettività deve mirare alla valutazione neurologica periferica, vascolare e psicologica oltre che all'accertamento della distribuzione della perdita sensitiva (18).

TRATTAMENTO

Come detto in precedenza la diagnosi di ND è una diagnosi di esclusione. Pertanto prima di pensare a come trattare il diabetico con neuropatia bisogna essere sicuri che la neuropatia in questione sia secondaria alla malattia diabetica. Secondo alcuni autori (25) circa il 5% delle neuropatie dei diabetici possono essere dovute a cause diverse dal diabete: tumorali, metaboliche, tossiche, infettive, iatrogene. Una volta sicuri della natura diabetica della neuropatia, si può procedere al trattamento che, in accordo con quanto suggerito da Boulton (20), dovrebbe prendere in considerazione, in sequenza, quattro aree importanti: l'iperglicemia cronica, causa prima anche se non unica del danno neurologico, la sintomatologia neurologica, i meccanismi fisiopatologici che stanno alla base del danno e, infine, l'educazione sanitaria volta alla prevenzione delle severe complicanze correlate alla ND. La *Tabella 6* riporta i suggerimenti

delle linee guida europee per una gestione corretta della ND.

Il controllo dell'iperglicemia è sicuramente il primo provvedimento da prendere, tenendo presente che un rapido miglioramento del controllo metabolico può causare un'intensificazione della sintomatologia dolorosa (neuropatia dolorosa acuta). In realtà, a parte le dimostrazioni derivanti dagli studi prospettici (11, 26) sulla possibilità di una riduzione del rischio (-70% in prevenzione primaria e -58% in prevenzione secondaria) con una terapia antidiabetica in grado di raggiungere un controllo glicemico ottimale, è esperienza comune che, in presenza di una ND clinicamente manifesta, la normalizzazione dei valori glicemici raramente è seguita da un miglioramento delle condizioni neurologiche. D'altronde neanche la normoglicemia ottenuta mediante trapianto di pancreas, al di là di un miglioramento modesto della velocità di conduzione motoria e sensitiva, è stata in grado di dare risultati clinici soddisfacenti (27). Sicuramente più soddisfacente è invece la precoce normoglicemia ai fini di una prevenzione e riduzione del rischio di ND.

In presenza di sintomi, in ogni caso, si impone il ricorso ad una farmacoterapia sintomatica. Tutti i farmaci ad azione analgesica sono stati

Tabella 5 – Valutazione obiettiva della neuropatia diabetica, proposta dalle linee guida europee (2).

TABELLA 5	
Valutazione	Metodo
- Ispezione di entrambi i piedi	
- Sensibilità dolorifica	- Usa uno spillo e chiedi "fa male?"
- Sensibilità tattile	- Usa un batuffolo di cotone
- Sensibilità vibratoria	- Usa un diapason a 128Hz
- Sensibilità pressoria	- Usa un monofilamento da 10g
- Riflessi osteotendinei	

Tabella 6 – Linee guida per una corretta gestione della neuropatia diabetica (2).

TABELLA 6		
Neuropatia	Obiettivi	Elementi chiave
Assente	- Ridurre il rischio di progressione - Normalizzare la glicemia	- Educazione - Controllo della glicemia - Valutazione annuale
Clinica	- Gestione dei sintomi - Prevenzione dell'ulcera al piede	- Controllo della glicemia - Trattamento dei sintomi
Complicanze tardive	- Prevenzione di nuove lesioni e amputazioni	- Consulenze specialistiche

proposti ed utilizzati: dai semplici analgesici, agli antinfiammatori non steroidei, agli oppioidi. È in ogni caso da tener presente che molti dei farmaci utilizzati per la terapia del dolore nei diabetici vanno prescritti con molta cautela in considerazione dei numerosi loro effetti collaterali e del fatto che frequentemente la funzione renale nei diabetici può essere compromessa. Nella pratica, dopo aver tentato con i più semplici analgesici, si può provare con gli antidepressivi, che pure vengono impiegati per la loro azione anti-dolorifica, in particolare i triciclici e gli Inibitori del *Reuptake* Selettivo della Serotonina (SSRI). Tra i triciclici, i più utilizzati sono l'amitriptilina, l'imipramina e la desipramina. Il limite di queste sostanze è dato dai loro effetti indesiderati: sonnolenza, letargia, secchezza delle fauci, stipsi, vertigini, ritenzione urinaria, tachicardia. Altri farmaci utilizzati sono gli anticonvulsivanti, spesso preferiti agli antidepressivi per la minore incidenza di effetti collaterali, ma probabilmente meno efficaci, e anche alcuni antiaritmici, tra cui la mexiletina, che data la nota azione sul cuore, necessita di controlli elettrocardiografici.

La terapia patogenetica

Come la correzione della iperglicemia è spesso inefficace a ristabilire una corretta funzione neurologica, così anche l'intervento farmacologi-

co su una o più delle anomalie coinvolte nella patogenesi della ND è risultato inefficace poiché il danno nervoso è ormai strutturale.

I gangliosidi dopo anni di utilizzo nella terapia della ND sono stati ritirati dal commercio a seguito di segnalazioni di casi di Guillain-Barrè. Il loro impiego era motivato dalle dimostrazioni di una attivazione della $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ grazie alla quale i farmaci causavano un significativo incremento delle VCN sia motoria che sensitiva (28). Ben più articolata la storia dei numerosi Inibitori dell'Aldoso-Reduttasi (ARIs), sostanze in grado di correggere, attraverso l'inibizione dell'enzima AR un importante meccanismo patogenetico di danno neurologico, ovvero l'attivazione della via dei polioli, riducendo in tal modo sia l'accumulo del sorbitolo sia la conseguente riduzione del mioinositolo (15). Nonostante ciò, ad eccezione dell'Epalrestat, molecola ancora disponibile nel mercato Giapponese, tutte le altre molecole sono state ritirate o addirittura mai immesse in commercio, a causa della tossicità epatica (Alrestatin, Sorbinil, Tolrestat, Zenarestat, Lidorestat), o della scarsa efficacia (Ponalrestat, Zoprestat). Una meta-analisi di 13 *trial* clinici riguardanti gli ARIs mette in evidenza solo un marginale effetto sulla VCN motoria dei nervi peroneo e mediano (29). Nel nostro paese è stato utilizzato per un breve

periodo il Tolrestat. Tuttavia, la segnalazione di eventi avversi portò al ritiro dal commercio anche di tale sostanza. In aggiunta alle suddette classi di farmaci, è stato proposto l'acido- γ -linolenico. Tuttavia, anche in questo caso, la commercializzazione non è mai stata autorizzata.

L'ipotesi di intervenire sull'ipotesia del nervo, momento concausale patogeneticamente importante del danno neurologico, ha spinto a provare alcune sostanze ad azione vasodilatatrice, tra cui l'ACE-inibitore Tandolapril, alcuni analoghi della prostaciclina (PGE_2), e i derivati della prostaglandina (PGE_1). Tuttavia, sono ancora necessari studi adeguati prima di deciderne il loro utilizzo.

Il Nerve Growth Factor (NGF) espleta numerose azioni neurotrofiche. Per tale motivo, supportati anche dai risultati di uno studio di fase II (30), l'NGF è stato sperimentato in un *trial* di fase III (31), i cui risultati, tuttavia, non sono stati incoraggianti.

Sono invece ancora in corso studi sulla Ruboxistaurina, un inibitore della proteina chinasi C, la cui attività regola varie funzioni vascolari fra cui la contrattilità, l'emodinamica e la proliferazione cellulare, e che costituisce il passaggio obbligato attraverso il quale l'iperglicemia causerebbe il danno tissutale (12). Studi preliminari hanno evidenziato che il trattamento con tale sostanza, peraltro non ancora in commercio, è in grado di migliorare molti difetti neurologici della neuropatia sperimentale (32).

Circa la Carnitina uno studio policoncentrico nazionale della durata di 1 anno, dai risultati non del tutto incoraggianti, non è stato mai pubblicato. Sono stati invece recentissimamente resi noti i risultati di due studi controllati, riguardanti la morfometria del nervo surale, le VCN, la soglia di percezione vibratoria e le scale visive dei sintomi. Viene evidenziato un miglioramento del sintomo dolore nei

diabetici che assumevano 1.000 mg/die di carnitina (33).

La dimostrazione che la formazione di prodotti di avanzata glicazione (AGE) a livello del sistema nervoso centrale e periferico concorra al danno dei nervi nei diabetici (34), ha indotto a provare sostanze ad azione AGE-inibitrice (35, 36). I notevoli effetti indesiderati in particolare sulla funzione renale ne hanno però sconsigliato l'uso.

Numerose sono le evidenze che lo stress ossidativo, tramite la formazione dei radicali liberi, giochi un ruolo determinante nella eziopatogenesi delle complicanze croniche del diabete, ivi inclusa la ND (37). Non deve pertanto meravigliare che siano stati utilizzati antiossidanti nella terapia della ND. Tra questi la sostanza che è stata meglio studiata è sicuramente l'acido α -lipoico. Ben 4 trial, ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY e NATHAN II, per complessivi 1258 pazienti, equamente suddivisi tra farmaco e placebo, sono stati dedicati a tale antiossidante. I risultati sono stati riassunti in una recente meta-analisi (38). Le conclusioni sono che il trattamento a breve termine con acido- α -lipoico (600 mg e.v. per 3 settimane) è in grado di migliorare significativamente sia i sintomi che alcuni segni della ND. In Germania il farmaco è autorizzato per il trattamento della ND da molti anni. È tuttora in corso uno studio policentrico internazionale (NATHAN I) a lungo termine (4-5 anni), i cui risultati potranno consentire, se positivi, l'autorizzazione del suo utilizzo anche nel nostro paese.

CONCLUSIONI

A conclusione di questa breve rassegna sul trattamento farmacologico della ND è d'obbligo affermare che, nonostante la grande incidenza della complicanza ed, in particolare, nonostante le approfondite conoscenze sulla sua patogenesi, ben poche armi

sono a nostra disposizione per la sua terapia. Attualmente le nostre maggiori possibilità ci sono offerte dalla prevenzione mediante il precoce ottenimento di un controllo glicemico ottimale, che obbliga di fatto ogni medico che ha in cura un diabetico a cercare con ogni mezzo a sua disposizione, ed il più precocemente possibile, di raggiungere valori glicemici il più vicino possibile alla normalità. L'ADA consiglia quale obiettivo valori di $HbA_{1c} < 7\%$. Oltre a ciò altri interventi, purtroppo coronati non molto frequentemente da successo, sono quelli farmacologici rivolti al trattamento dei sintomi, in particolare il dolore. Tra i farmaci "patogenetici", attualmente sembra promettente l'acido- α -lipoico, che andrebbe però somministrato a dosi elevate (800-1200mg/die) e per periodi molto lunghi.

BIBLIOGRAFIA

1. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 11: 592-597, 1988.
2. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Med* 15: 508-514, 1998.
3. Watkins PJ, Edmonds ME: Clinical features of diabetic neuropathy. In: Pickup JC, Williams G (Eds.) *Textbook of diabetes*, 1997, vol. 2, p 1-50.
4. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diab Complications* 6: 49-57, 1992.
5. Veglio M, Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. *Diabetes Care* 16: 456-461, 1993.
6. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 45: 1115-1121, 1995.
7. Fedele D, Comi GC, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, Greene DA, Negrin P, Santeusano F. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabetes Care* 20: 836-843, 1997.
8. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the U.S. *Diabetes Care* 26: 1790-1795, 2003.
9. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17: 1281-1289, 1994.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 122: 561-568, 1995.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
12. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanism of diabetic neuropathy. *Diab Metab Rev* 11: 193-225, 1995.
13. Dyck PJ. Hypoxic neuropathy: does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? *Neurology* 39: 111-118, 1989.
14. Vlassara H, Brownlee M, Cerami M. Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 5190-5195, 1981.
15. Greene DA, Lattimer-Greene S, Sima AAF. Pathogenesis of diabetic neuropathy; role of altered phosphoinositide metabolism. *Crit Rev Neurobiol* 5: 143-219, 1989.
16. Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, Marx JJ, Gispen WH, Bravenboer B. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev* 11: 181-192, 1995.
17. Koya D, King GL. Protein Kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47: 859-866, 1998.
18. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diab Metab Res Rev* 19, S2-S8, 2003.
19. Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher DR, et al: Chronic pain in patients with diabetes mellitus: comparison with non-diabetic population. *The Pain Clinic* 3: 147-150, 1990.
20. Boulton AJM: Treatment of symptomatic neuropathy. *Diab Metab Res Rev* 19: S16-S21, 2003.
21. Perkins BA, Greene DA, Brill V: Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 24, 748-752, 2001.

22. Morley GK, Mooradian AD, Levine AS, Morley JE. Mechanism of pain in diabetic peripheral neuropathy: effect of glucose on pain perception in humans. *Am J Med* 77: 79-82, 1984.
23. Burchiel KJ, Russell LC, Lee RP, Sima AAF. Spontaneous activity of primary afferent neurons in diabetic BB/wistar rats: a possible mechanism of chronic diabetic neuropathic pain. *Diabetes* 36: 1210-1213, 1985.
24. Oyibo SO, Prasad YDM, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabetic Med* 19, 870-873, 2002.
25. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. Prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, nephropathy and retinopathy in a population-based cohort: the Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology* 43: 817-824, 1993.
26. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 122, 561-568, 1995.
27. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *New Engl J Med* 322: 1031-1037, 1990.
28. Crepaldi G, Fedele D, Tiengo A, Battistin L, Negrin P, Pozza G, Canal L, Comi GC, Lenti G, Pagana G, et al. Ganglioside treatment in diabetic peripheral neuropathy: a multicenter trial. *Acta Diabetol Lat* 20: 265-276, 1983.
29. Nicolucci A, Carinci F, Cavaliere D, Scorpiglione N, Belfiglio M, Labbrozzi D, Mari E, Benedetti MM, Tognoni G, Liberati A. A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Med* 13: 1017-1026, 1996.
30. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, Litchy WJ, Sanders C, Rask CA. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 51: 695-702, 1998.
31. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, Freeman R, Biton V, Rendell M, Vinik A, Giuliani M, Stevens JC, Barbano R, Dyck PJ. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy. *JAMA* 284: 2215-2221, 2000.
32. Nakamura J, Kato K, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, Nakashima E, Naruse K, Kasuya Y, Mizubayashi R, Miwa K, Yasuda Y, Kamiya H, Ienaga K, Sakakibara F, Koh N, Hotta N. A protein kinase C- β -selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 48: 2090-2095, 1999.
33. Sima AA, Calvani M, Mchra M, Amato A: Acetyl-L-carnitine improves pain. Nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care* 28: 89-94, 2005.
34. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A: Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 5190-5192, 1981.
35. Kihara M, Schmelzer JD, Poduslo JF, Curran GL, Nickander KK, Low PA. Aminoguanidine effect on nerve blood flow, vascular permeability, electrophysiology, and oxygen free radicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 6107-6111, 1991.
36. Wada R, Nishizawa Y, Yagihashi N, Takeuchi M, Ishikawa Y, Yasumura K, Nakano M, Yagihashi S. Effects of OPB-9195, anti-glycation agent, on experimental diabetic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 31: 513-520, 2001.
37. Nishikawa T, Edelstein D, Liang Du X, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 404: 787-790, 2000.
38. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Med* 21: 114-121, 2004.

QUADRO SINOTTICO DEI FARMACI CITATI

Principio attivo	Nome commerciale	Casa farmaceutica	Tipo di Preparazione	Dosaggio disponibile (mg)
Amitriptilina cloridrato	Laroxyl	Roche	Gocce 4% Compresse	20 ml 10-25 mg
	Adepril	Teopharma	Confetti	10-25 mg
	Triptizol	DMS Farmaceutici	Compresse	10-25 mg
Imipramina cloridrato	Tofranil	Mdm	Compresse	10-25 mg
Desipramina cloridrato	Nortimil	Chiesi	Compresse	25 mg
Mexiletina cloridrato	Mexitil	Boehringer Ingelheim	Fiale iv	250 mg
			Compresse	200 mg