

La neuropatia diabetica: la complicità “anestetizzata”

Diabetic neuropathy: the “anesthetized” complication

G. Bax¹

¹ DIMED - Dipartimento di Medicina, Università di Padova.

Corresponding author: pino.bax@unipd.it

Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common complications of type 1 and type 2 diabetes. This microangiopathic complication is present in 50% of patients with more than 20 years of disease and approximately 18-30% of those who develop it produce painful neuropathy; it is present in 4%-18% of cases. The difficulty in the diagnosis of DPN is currently linked to the absence of a clinical-laboratory marker, such as microalbuminuria for nephropathy, and the need therefore for clinical evaluation by means of: history and objective examination analysed with a score; instrumental confirmation of the presence of fibre damage by studying the small and large nerve fibres. The clinical problem remains to diagnose as soon as possible: the absence of the complication; the presence of DPN in the dichotomous presentation of pain and anaesthesia, in most diabetic patients starting with those who have a longer duration of the disease. This would allow highlighting: patients at high ulcerative risk; those with the presence of important sensory-pain disorders to whom pain therapy should be best addressed.

The review will attempt to describe the most recent advances on DPN and therefore also of its diagnosis and its treatment, which starts with lifestyle modification, optimal metabolic control, achieved not too aggressively, intervention on other risk factors, and antioxidant therapy. A more precise and distinct sensory profile of patients with DPN and painful DPN may help to identify those who will respond to one treatment rather than another. Detailed sensory profiles will then lead to tailored treatment for subgroups of patients with painful DPN.

KEY WORDS: neuropathy; diabetes; MNSI; MNDS; pain medications.

Riassunto

La neuropatia periferica diabetica (ND) è una delle più comuni complicanze del diabete di tipo 1 e 2. Questa complicità microangiopatica è presente nel 50% nei pazienti con più di 20 anni di malattia e circa il 18-30% di quelli che la sviluppano presentano quadri di neuropatia dolorosa; l’anestetica è presente nel 4%-18% dei casi. La difficoltà nella diagnosi delle ND è legata al momento all’assenza di un marker clinico-laboratoristico, come la microalbuminuria per la nefropatia, e alla



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Bax (2021). La neuropatia diabetica: la complicità “anestetizzata”. JAMD Vol. 24/3

DOI 10.36171/jamd21.24.1.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2021

Accepted June, 2021

Published October, 2021

Copyright © 2021 Bax. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declare no competing interests.

necessità quindi della valutazione clinica tramite: anamnesi ed esame obiettivo analizzati con punteggio; conferma strumentale della presenza del danno delle fibre con lo studio delle piccole e delle grandi fibre nervose. Il problema clinico principale sta nel fare il prima possibile diagnosi alla maggior parte dei pazienti diabetici (iniziando da quelli che hanno una più lunga durata di malattia) di: assenza della complicanza; presenza della ND nella dicotomica presentazione di dolorifica e anestetica. Questo permetterebbe di evidenziare: i pazienti ad alto rischio ulcerativo; quelli con la presenza di disturbi sensitivi-dolorosi importanti ai quali impostare al meglio la terapia antidolorifica.

La revisione cercherà di descrivere le conoscenze più recenti sulla ND e quindi anche della sua diagnosi e alla sua terapia, che parte dalla modifica dello stile di vita, al controllo metabolico ottimale, raggiunto in modo non troppo aggressivo, all'intervento su gli altri fattori di rischio, e ai farmaci antiossidanti. Un profilo sensoriale più preciso e distinto dei pazienti con ND e ND dolorosa può aiutare a identificare quelli che risponderanno a un trattamento piuttosto che a un altro. I profili sensoriali dettagliati porteranno quindi a un trattamento sartoriale per i sottogruppi di pazienti con ND dolorosa.

PAROLE CHIAVE: neuropatia; diabete; MNSI; MNDS; farmaci per dolore.

Introduzione

Il medico diabetologo in questo periodo storico della pandemia del COVID-19 ha dovuto affrontare una serie di problemi organizzativi, burocratici e psicologici. Per la mia esperienza personale la risposta di tutti noi è stata rigorosamente professionale e attenta alle esigenze del paziente diabetico. Tuttavia, proprio per l'epidemia in corso devono essere pensati interventi organizzativi che includano accordi di lavoro flessibili, un migliore lavoro di squadra, riduzioni degli oneri amministrativi e burocratici e un uso ottimale della tecnologia⁽¹⁾. Pensare il futuro dell'assistenza dei nostri pazienti in questo periodo tormentato significa per esempio formare una consapevolezza in tutte le strutture diabetologiche italiane che fare sistematicamente diagnosi di neuropatia periferica⁽²⁾ e autonoma⁽³⁾ non deve essere considerato più impossibile o un'expertise di pochi centri, ma una necessità clinica del paziente diabetico a cui spesso non diamo risposta. Dal 2014 nella cartella diabetologica che usa circa il 90 % dei centri italiani vi sono tutti i criteri per fare la diagnosi di neuropatia² confermati anche recentemente dalle

linee guida internazionali⁽³⁾: basterebbe utilizzarle sistematicamente con la collaborazione preziosa degli infermieri, per i quali vanno implementati i corsi di aggiornamento strutturati. La prevalenza della neuropatia diabetica (ND) è simile a quella della retinopatia, ma l'attenzione alla diagnosi è molto differente. Lo scopo di questa review è rianalizzare alla luce della letteratura più recente e della mia personale esperienza le novità della ricerca di base e quelle cliniche per la diagnosi corretta di ND sensitivo motoria⁽²⁻⁶⁾, autonoma^(6,7) e dolorosa (NDD)⁽⁸⁾.

Definizione: una complicanza microangiopatica

La ND viene inserita dalla recente revisione dell'American Diabetes Association nelle microangiopatie, insieme alla retinopatia e alla nefropatia⁽³⁾. La ND è una polineuropatia sensitivo-motoria, simmetrica, lunghezza-dipendente con modalità di evoluzione centripeta con la sua caratteristica presentazione a guanto e a calza con la perdita della funzione sensoriale o motoria distale. La ND e la NDD insorgono nel paziente diabetico per la presenza di iperglicemia cronica e di vari fattori di rischio cardiovascolare che sono causa di un danno metabolico e microvascolare^(3,5); può essere definita come neuropatia delle grandi fibre, delle piccole fibre, o mista (delle piccole e grandi fibre nervose)^(6,7). I pazienti con DMT1 dovrebbero eseguire una valutazione della presenza di ND entro i primi 5 anni di malattia^(3,4). Nel DMT2 e nel LADA (Latent autoimmune Diabetes in Adult), che sono spesso diagnosticati con ritardo, lo screening deve essere effettuato subito. I controlli andrebbero poi fatti annualmente⁽⁷⁾. La neuropatia autonoma diabetica (NAD) è una patologia caratterizzata dalla disfunzione del sistema parasimpatico e simpatico che porta a una compromissione dell'apparato cardiovascolare, gastrointestinale, urogenitale e della funzione sudomotoria⁽⁷⁾. Tra i quadri clinici legati ai deficit d'innervazione del paziente diabetico vi è anche la NDD che è caratterizzata da una polineuropatia simmetrica, sensitivo-motoria, lunghezza-dipendente a cui si aggiunge il dolore neuropatico, anch'esso simmetrico e centripeto, spesso di difficile trattamento⁽⁸⁾.

Classificazione clinica della ND

La ND (Figura 1) si differenzia in tre macrocategorie:

- neuropatia diffusa o polineuropatia (PND) simmetrica distale;

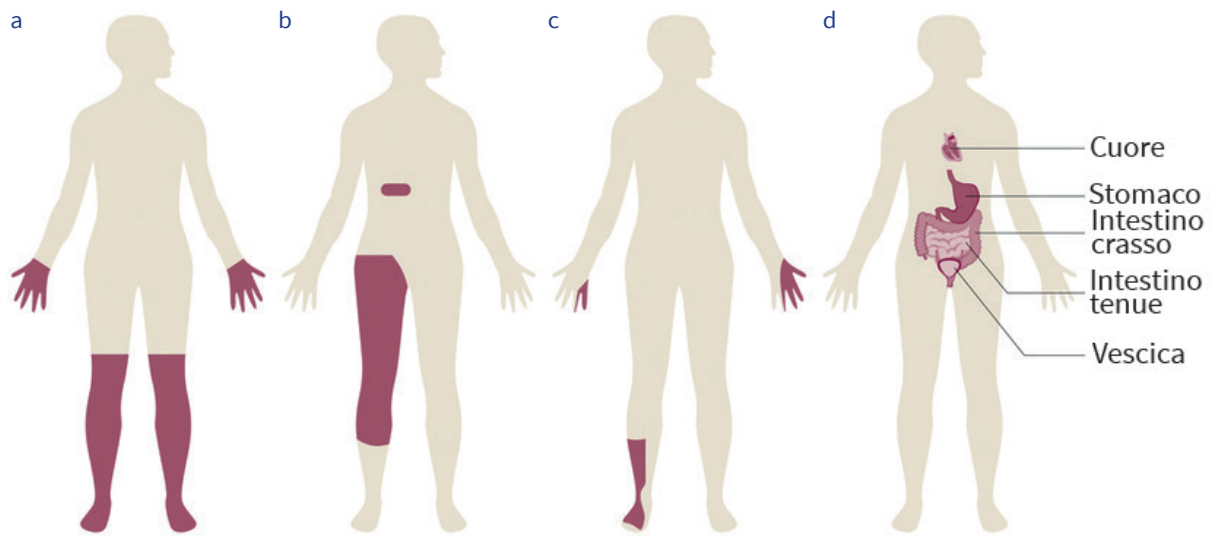


Figura 1 | Rappresentazione di NPD (a), di radicolopatia (b), di mononeuropatia (c) e di neuropatia autonoma (d). Adattata da:⁽⁴⁾

- mononeuropatia;
- radicolopatia o poliradiculopatia.

La polineuropatia è definita “tipica” poiché si riscontra più comunemente e comprende la neuropatia autonoma e la polineuropatia distale simmetrica (chiamata anche Neuropatia Diabetica Periferica), mentre la mononeuropatia e la radicolopatia sono definite “atipiche” in quanto sono più rare^(3,5).

Epidemiologia della ND e della NDD

La ND è una patologia che ha una prevalenza molto variabile, si stima, infatti, che sia possibile riscontrarla dal 13 al 55% dei pazienti diabetici. La sua prevalenza, nel range di durata malattia di 10-20 anni è 50% dei pazienti sia DMT1 che DMT2^(6,7). Questa eterogeneità dipende da alcuni fattori tra cui: durata del diabete, tipo di diabete e differenti criteri utilizzati per la diagnosi, in quanto i pazienti possono avere la ND definita come possibile, probabile e confermata^(3,5,7).

Lo studio SEARCH che ha analizzato una popolazione di età uguale o inferiore ai 20 anni ha trovato la ND nel 7% dei pazienti affetti da DMT1 e nel 22% nel DMT2⁽⁹⁾.

La NDD, invece è presente nel 25-50% dei pazienti affetti da ND. Un recente studio danese in una coorte di 389 pazienti diabetici con vari gradi di neuropatia ha identificato una prevalenza più bassa circa il 13,7%⁽¹⁰⁾.

Nello studio di Hicks in USA i tassi d’incidenza (per 1000 anni-persona) di mortalità per tutte le cause sono risultati 57,6 negli adulti con diabete e ND, 34,3 negli adulti con ND ma senza diabete, 27,1 negli adulti con diabete ma senza ND. Nei modelli corretti la NP era significativamente associata nei partecipanti con diabete alla mortalità per tutte le cause (hazard ratio 1,49 [CI, 1,15-1,94]) e alla mortalità cardiovascolare (HR, 1,66 [CI, 1,07-2,57]).⁽¹¹⁾

Fattori di rischio modificabili

- 1) Glicemia. Si è potuto constatare che il rischio di insorgenza di polineuropatia diabetica aumenta di circa il 10-15% per ogni aumento dell’1% di HbA1c nei pazienti con DM di tipo 2. Una meta-analisi ha evidenziato che la riduzione della glicemia serve a prevenire la ND nei pazienti con DMT1, ma non nel DMT2 in quanto l’iperglicemia, anche a valori non diagnostici per il diabete, insieme all’insulino-resistenza e all’iperinsulinemia crea dei danni alle fibre nervose (Figura 2). Vi è una associazione tra la variabilità glicemica e l’aumento della mortalità generale nei pazienti con DMT2 e neuropatia.⁽⁷⁾
- 2) Dislipidemia. L’aumento del colesterolo (in particolare delle LDL) e dei trigliceridi correlano con un rischio più elevato nello sviluppo della ND nei pazienti con DMT1. Nei pazienti con DMT2,

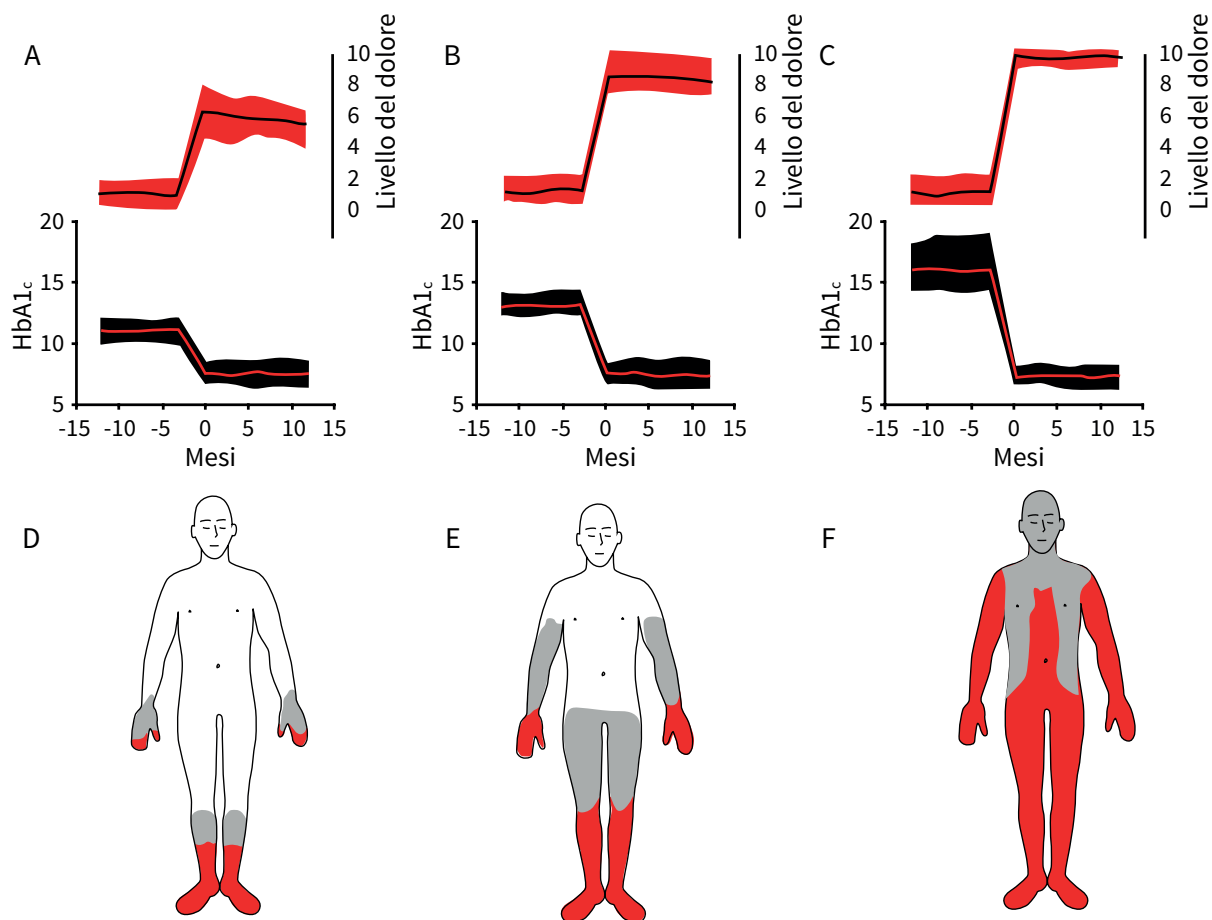


Figura 2 | Correlazione tra la riduzione di HbA1c e l'insorgenza della sintomatologia. Dalla figura si può notare che tanto più vi è una riduzione di emoglobina glicata in maniera repentina (curva nera), tanto maggiori sono i sintomi dolorosi percepiti (curva rossa) ed il danno corrispondente delle fibre nervose (nelle figure rispettivamente D, E, F). Adattata da:⁽²⁵⁾.

- invece, si è potuta constatare una riduzione del rischio dopo l'uso di statine e fibrati.⁽¹²⁾
- 3) **Obesità.** Vi è un'importante correlazione tra l'obesità patologica e la disfunzione delle piccole fibre nervose. In uno studio danese si è potuto constatare che elevati livelli di BMI (BMI >30 kg/m²) e di circonferenza vita (>88/102 cm rispettivamente in donne e uomini) sono riscontrabili nei pazienti in cui vi è una maggiore prevalenza di ND e NAD⁽¹⁰⁾.
 - 4) **Alcol.** Produce un danno diretto sul nervo ad alti dosaggi, ma non vi è consenso sul danno causato da un uso moderato.^(2,3)
 - 5) **Ipertensione arteriosa.** I valori pressori elevati del sangue sono un rischio noto per lo sviluppo di ND nei pazienti affetti da DMT1, mentre nei pazienti con DMT2 non vi sono ancora evidenze certe poiché alcuni studi sono contraddittori^(13,14). Uno studio danese evidenzia un legame tra l'insorgenza della ND e l'uso di farmaci antiipertensivi.⁽¹⁰⁾
 - 6) **Deficit della vitamina D.** Nei pazienti che hanno sviluppato ND si è evidenziata una concentrazione più bassa di vitamina D rispetto a chi ha valori di norma.^(13,14)
 - 7) **Scarsa attività fisica.** Ci sono evidenze a favore della relazione tra bassa attività fisica e insorgenza di ND.^(4,13)
 - 8) **Fumo.** Vi sono alcune prove a sostegno della relazione con la ND e NAD per il danno endoteliale causato.⁽¹⁴⁾
 - 9) **Fattori iatrogeni.** La terapia ipoglicemizzante del paziente diabetico può causare dei danni al nervo per cui è importante e clinicamente rilevante ricordare che: a) la metformina assunta da circa il 60 % dei pazienti diabetici riduce l'assorbimento della Vitamina B12 essenziale per la produzione e il mantenimento della guaina mielinica: una meta-analisi eseguita su 4 studi ha dimostrato un effetto complessivo di riduzione della Vitamina B12 media statisticamente significativo di 57 pmol/L dopo utilizzo di questo farmaco per un periodo

da 6 settimane a 3 mesi⁽¹⁵⁾. Per questo l'ADA ne prescrive un controllo annuale. L'anziano diabetico ha un rischio maggiore di avere questo deficit; b) il trattamento troppo aggressivo del diabete è noto che può portare alla neuropatia indotta da trattamento (Treatment Induced Neuropathy of Diabetes o TIND)^(16,17) (Figura 2)⁽¹⁷⁾. Questa complicanza iatrogena si manifesta nei pazienti che hanno avuto un calo di almeno 3 punti percentuali di HbA1c in 3 mesi, a causa di ipoglicemizzanti orali, terapia insulinica, ma anche di diete ipocaloriche estreme. La TIND (chiamata anche “neurite da insulina”)⁽¹⁸⁾ è una neuropatia acuta che dà contemporaneamente dolore e sintomi autonomici la cui patogenesi non è ancora molto chiara. È possibile che l'ischemia endoneurale e il danno microvascolare da rapido abbassamento glicemico siano implicati nel meccanismo patogenetico di base. Normalmente i nervi sopravvivono in presenza di iperglicemia e i meccanismi che permettono al glucosio di entrare a livello dei nervi periferici tramite i trasportatori GLUT-1 e GLUT-3 del nervo sono insulino-indipendenti. Una grave e duratura iperglicemia può causare edema endoneurale e aumento della distanza intercapillare, con conseguente ipossia: l'ischemia del nervo nell'uomo è irreversibile. Un tale microambiente endoneurale, con flusso sanguigno ridotto e ipossia, crea nel nervo una dipendenza sproporzionata dal metabolismo anaerobico per il proprio approvvigionamento energetico. Un microambiente caratterizzato da ipossia, ischemia e edema endoneurale può, se soggetto a una brusca riduzione del glucosio endoneurale, provocare una crisi energetica. Le fibre non mielinizzate, che hanno un rapporto superficie/dimensione molto più grande delle fibre mielinizzate, sono, infatti, suscettibili a un'improvvisa riduzione del glucosio o dell'ATP⁽¹⁹⁾. Più veloce è la normalizzazione della glicemia e dell'emoglobina glicata tanto maggiori saranno i danni corrispondenti delle fibre nervose e i sintomi dolorosi percepiti⁽¹⁷⁾. Recentemente è stato evidenziato il legame tra il dolore e la ricrescita delle fibre nervose nella TIND.⁽²⁰⁻²²⁾

Fattori di rischio non modificabili

- 1) Età. Diversi studi affermano la correlazione tra età e ND; è noto infatti che ogni 10 anni di vita il rischio di sviluppare la polineuropatia aumenta.
- 2) Fenotipi di diabete. Possono favorire o proteggere dallo sviluppo della neuropatia.⁽²³⁾
- 3) Prediabete. Una ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e/o un'alterata glicemia a digiuno (IFG) come segnalano i dati del KORA S4 aumentano il rischio di sviluppo della ND, soprattutto autonómica e delle piccole fibre.⁽¹³⁻¹⁴⁾
- 4) Altezza. Si stima che vi sia un aumento del 36% del rischio di sviluppare ND per ogni aumento di 5 cm in più rispetto alla media per età e sesso.
- 5) Metilglicosale. È stato anche dimostrato che un'elevata concentrazione di metilglicosale, metabolita della glicolisi causato dalla disfunzione dell'enzima gliossalasi⁽⁶⁾, nei pazienti è un importante fattore di rischio predittivo della neuropatia (OR=1,45) come evidenziato nello studio ADDITION⁽²⁴⁾. Il suo aumento nel sangue periferico provoca un aumento di eccitabilità elettrica depolarizzando i neuroni sensoriali e inducendo modifiche post-traslazionali del canale sodio dipendente NAV 1.8, il quale implementa l'attività dei neuroni nocicettivi^(25,26).
- 6) Inquinamento atmosferico. Lo stress ossidativo a base di ossidi di azoto è tra i fattori non modificabili, al momento, sia per l'insorgenza del DMT2 che della ND.

Fisiopatologia della ND e della NDD

Il Sistema Nervoso Periferico è costituito da fibre di vario tipo e differenti funzioni (Figura 3). Le fibre di classe A sono caratterizzate da rivestimento mielinico, hanno una larghezza variabile da 1 a 20µm e comprendono le sottoclassi Aα, Aβ, Aγ e Aδ che hanno larghezza rispettivamente decrescente; le fibre di classe B sono anch'esse mielinizzate ed hanno una larghezza di 1-3µm; le fibre di classe C sono prive del rivestimento mielinico e la larghezza è <1,5 µm.

Le informazioni sensitive vengono raccolte dalla periferia grazie ai terminali nervosi e vengono veicolate ai corpi cellulari dei neuroni sensitivi che si trovano nel ganglio della radice dorsale del midollo spinale; mentre i motoneuroni trasmettono gli impulsi in direzione contraria, ovvero dal corno ventrale del midollo spinale alla periferia.

La polineuropatia diabetica coinvolge soprattutto le fibre nervose amieliniche C, le Aδ scarsamente mielinizzate e le fibre Aβ mielinizzate. Le fibre Aδ e C raccolgono informazioni termiche e dolorifiche (in particolar modo le Aδ veicolano le sensazioni legate al freddo e le C quelle legate al caldo), mentre le Aβ

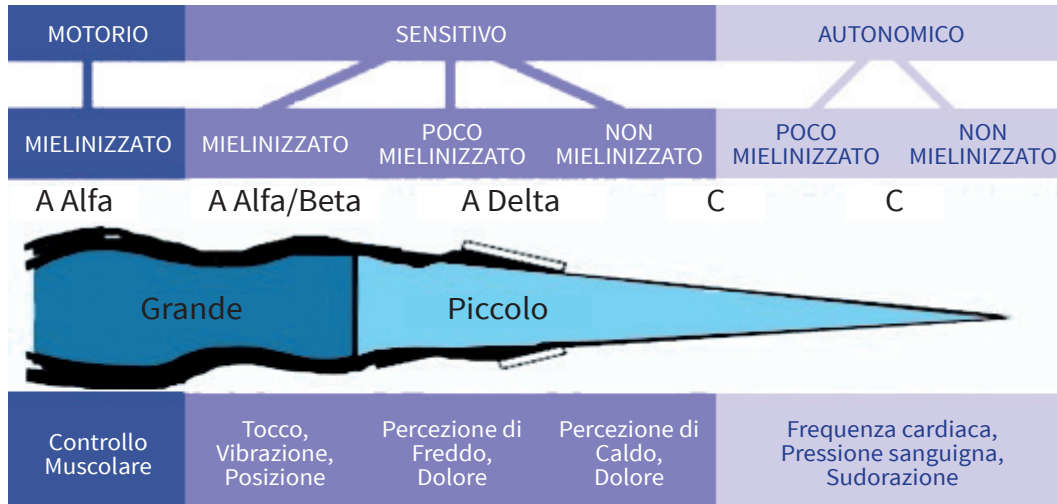


Figura 3 | Rappresentazione schematica delle fibre nervose del SNP e della loro funzione. Adattata da:⁽³³⁾.

sono grandi fibre e veicolano la sensibilità tattile e vibratoria.

Le fibre simpatiche e parasimpatiche sono alterate sia nell'alterata glicemia a digiuno che 2 ore dopo il carico di glucosio⁽²⁷⁻²⁹⁾ con una prevalenza del 13-18 %.

Come prediabete e diabete causano la ND

I principali meccanismi che producono lesione dei nervi periferici sono i seguenti.

- Iperglicemia;
- Dislipidemia;
- Alterazione del segnale dell'insulina.⁽⁴⁾

L'iperglicemia genera la formazione di alcuni prodotti di glicazione avanzata chiamati AGE (Advanced Glycation end-Product) che si localizzano prevalentemente a livello intracellulare. L'accumulo di questi prodotti sulle proteine, interagendo con i rispettivi recettori RAGE (Receptor for Advanced Glycation end-Product), portano a una alterazione del funzionamento enzimatico, ad un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e alla produzione di citochine pro-infiammatorie^(6,7) (Figura 4).

La dislipidemia contribuisce alla genesi della neuropatia in quanto, attraverso la β -ossidazione, gli acidi grassi vengono convertiti in 3-idrossi-acil-CoA da cui poi hanno origine le idrossi-acilcarnitine che, creano lesioni alle diverse strutture nervose coinvolte^(4,6) (Figura 4).

Alterazione del segnale dell'insulina. La relazione tra insulina e neuropatia diabetica deriva dalla dimostrazione che l'insulina, attraverso il legame con

i suoi recettori IRS-1 e IRS-2 (Insulin Receptor Substrate), riesce a favorire la crescita e la sopravvivenza di neuroni (Figura 4). La rigenerazione dei nervi periferici si sviluppa in modo direttamente proporzionale alla perdita delle fibre nervose intraepidermiche e coinvolge soprattutto i pazienti affetti da NDD^(21,22). Il processo di rigenerazione però non riesce comunque a fermare la neurodegenerazione tipica della malattia⁽²⁴⁾

Fisiopatologia della NDD

La genesi del dolore potrebbe dipendere dalle modifiche post-traslazionali che avvengono nei canali ionici dei terminali nervosi, in particolar modo nei canali del Na⁺ a voltaggio-dipendenti e nei canali del Ca²⁺ di tipo T^(24,25). I canali Nav1.9 e Nav1.7 servono a determinare la soglia del potenziale d'azione e ad amplificare il segnale, mentre il canale Nav1.8 è fondamentale per veicolare l'informazione dai nocicettori ai centri superiori⁽²⁶⁾.

Il metilglicosale è in grado di alterare il canale Nav1.8, generando ipereccitabilità neuronale e quindi un'aumentata sensibilità allo stimolo doloroso, ma agisce anche nel canale Nav1.7 che viene progressivamente inattivato. Inoltre il metilglicosale facilita il canale cationico TRPV1 e TRPA1 aumentando l'afflusso di calcio e riducendo così la velocità di conduzione nelle fibre nervose mieliniche periferiche, e favorendo il rilascio di neuropeptidi pro-infiammatori.^(30-32,34-35)

Anche i canali del Ca²⁺ di tipo T, in particolar modo i canali Ca²⁺v3.2, subiscono delle modifiche a causa dell'iperglicemia; questi canali vengono infatti gli-

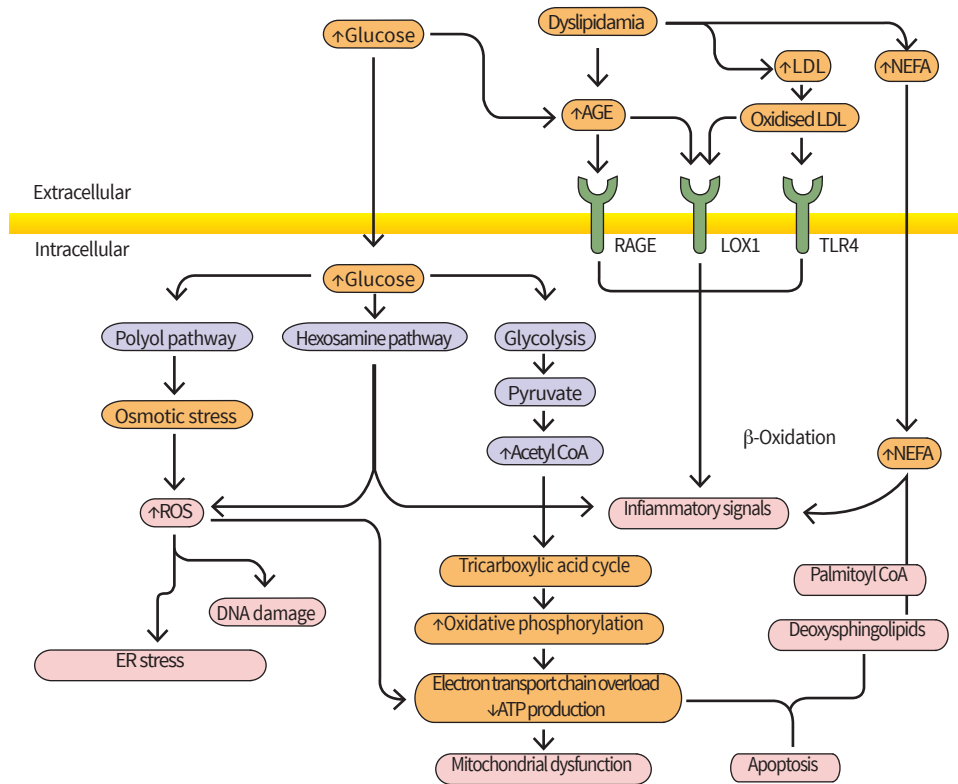


Figura 4 | Meccanismi fisiopatologici di danno alle fibre nervose causati da iperglicemia e dislipidemia. Da:⁽⁶⁾

cosilati nei residui extracellulari di asparagina e ciò contribuisce all'ipereccitabilità dei nocicettori nei gangli della radice dorsale del midollo spinale⁽³⁶⁾ È stato dimostrato che anche per il dolore neuropatico esiste un fenomeno chiamato “sensibilizzazione centrale” secondo cui anche gli stimoli innocui attivano “la via del dolore”, ovvero le informazioni vengono trasmesse dai nocicettori al midollo spinale, al tronco encefalico, al talamo e alla corteccia in maniera amplificata. Dunque, nella NDD l'ipereccitabilità neuronale fa sì che gli stimoli non dolorosi vengano percepiti come delle sensazioni dolorose esagerate^(32-34,36-40) Alcuni studi di neuroimaging hanno inoltre dimostrato che nei pazienti affetti da NDD vi è una riduzione della sostanza grigia talamica ed un'alterazione nella connessione tra talamo e corteccia. Queste modifiche sembrano quindi essere un'ulteriore spiegazione della percezione alterata del dolore che ha il paziente di fronte a uno stimolo non doloroso.⁽⁴¹⁾

Segni e sintomi della ND periferica

I segni e i sintomi della ND possono presentarsi in maniera molto differente tra i pazienti, infatti è

possibile che alcuni di essi abbiano già disturbi al momento della diagnosi, ma vi sono anche pazienti inizialmente asintomatici.

C'è inoltre una grande variabilità nella percezione dei sintomi in quanto per alcuni pazienti sono lievi, sopportabili e di breve durata, mentre per altri il dolore è talmente intenso da cronicizzare e limitare le attività di vita quotidiana.

I disturbi sono prevalentemente legati alla perdita della sensibilità, detti anche sintomi negativi, e alla sensazione di dolore, inteso come sintomo positivo.^(35,36)

I deficit somatosensoriali tipici della neuropatia diabetica periferica sono rappresentati dalla perdita della sensibilità tattile epicritica, dolorosa, vibratoria e termica. All'esame obiettivo è possibile capire se il paziente presenta un danno alle piccole fibre, alle grandi fibre o a entrambe. Se sono lesionate le grandi fibre Aβ il paziente presenta prevalentemente il piede “addormentato” con parestesie e formicolii, mentre quando il danno riguarda le fibre Aδ e /o C, ovvero le piccole fibre, i sintomi sono bruciori e dolori lancinanti (Figura 5)^(34,35,42,43).

La NDD si caratterizza per la presenza di dolore neuropatico che viene percepito nel territorio di innervazione delle fibre nervose lesionate; il dolore può

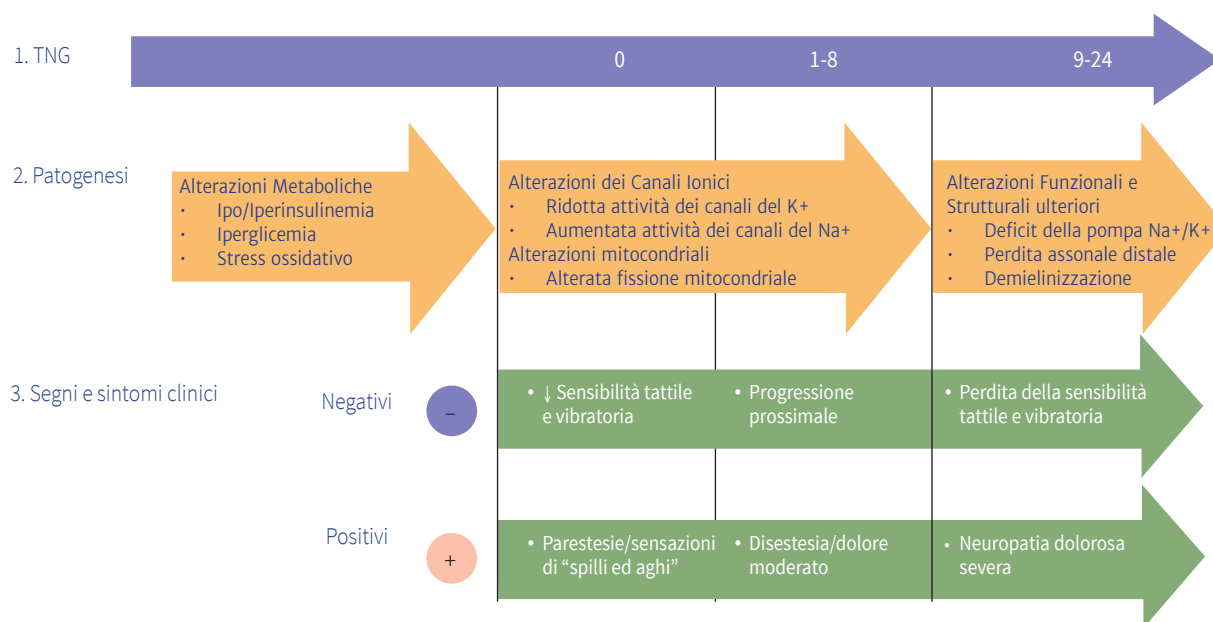


Figura 5 | Rappresentazione schematica della progressione della Neuropatia diabetica dal punto di vista fisiopatologico e clinico. 1 = La freccia indica i diversi stadi della neuropatia diabetica distinguendoli in tre gruppi di gravità crescente da sinistra verso destra secondo il valore del Total Neuropathy Grade score (TNG). 2 = Le frecce di questa sezione indicano i cambiamenti fisiopatologici a livello funzionale e successivamente strutturale che si realizzano nelle varie fasi di progressione. 3 = Vengono individuati i sintomi negativi e positivi che corrispondono ad ognuna delle fasi fisiopatologiche ed ai punteggi di TNG rilevati durante la progressione della neuropatia. Modificata da:⁽³⁴⁾.

essere sia spontaneo sia conseguente a uno stimolo. Nella NDD vi sono i nocicettori ipereccitabili che fanno percepire dolore al paziente anche se lo stimolo sottostante non è di tale intensità; i disturbi principali sono bruciore, allodinia (sensazione di dolore percepito di fronte ad uno stimolo non doloroso) o iperalgesia (percezione esagerata di dolore a causa di uno stimolo doloroso), dolore profondo compressivo, dolore “a puntura di spillo”, parestesie e formicolii^(36,40,43).

La copresenza di sintomi positivi e negativi aumenta il rischio di traumi ai piedi, soprattutto in presenza di vasculopatia, ciò può produrre ulcere e gangrena. Uno studio epidemiologico eseguito dal Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG)⁽⁴³⁾ della Società Italiana di Neurologia condotto su 8 centri ha studiato la frequenza e le caratteristiche della PND nei pazienti diabetici. Su 816 pazienti (123 con DMT1 e 693 con DMT2) di PND mista o a piccole fibre è stata ritrovata rispettivamente nel 36% e nel 2,5% dei pazienti. La prevalenza di PND era più alta nei pazienti con DMT2 rispetto al DMT1 (38% contro 23%). I pazienti con PND a fibre miste erano più anziani, avevano un diabete di più lunga durata, e avevano un valore più elevato di HbA1c e di BMI rispetto ai pazienti senza polineuropatia. Il coinvolgimento

delle fibre di diverso calibro è stato associato con complicanze come nefropatia, retinopatia e ipertensione arteriosa. La neuropatia a piccole fibre non era invece associata alle comuni variabili cliniche.

Comorbidità del paziente affetto da ND

I pazienti affetti da ND periferica hanno altre complicanze tipiche del diabete e altre comorbidità tra cui:

- 1) depressione,⁽⁴⁴⁾
- 2) nefropatia,⁽³⁾
- 3) retinopatia,⁽³⁾
- 4) sindrome delle apnee ostruttive notturne.

Queste possono peggiorare la qualità di vita e aumentare la mortalità legata soprattutto a cause cardiovascolari.^(20,66,67)

Diagnosi possibile, probabile e confermata

Nel 2009 la Consensus di Toronto⁽²⁾ ha proposto di classificare la PND periferica in diversi livelli di probabilità sulla base di segni e sintomi riscontrati.

- PND possibile: se il paziente avverte dei sintomi o dei segni associabili alla malattia.
- PND probabile: quando vi è una compresenza di segni e sintomi.
- PND confermata: quando vi sono segni e/o sintomi associati al riscontro di un’anormale conduzione nervosa o presenza di una biopsia cutanea che evidenzia un danno delle fibre nervose.^(2,3,5)
- PND subclinica: nel caso non vi siano né sintomi né segni, ma ci sia il riscontro di un’anomalia nella conduzione nervosa.^(2,3,5)

L’ADA³ suggerisce una semplice definizione per la pratica clinica di ND: «la presenza di sintomi e/o segni di disfunzione nervosa periferica in persone con diabete dopo l’esclusione di altre cause»; la diagnosi è clinica! Così, l’anamnesi è semplice, con la ricerca di sintomi negativi o positivi. I questionari dei sintomi analizzati con punteggio: Michigan neuropathic symptoms score questionnaire: MNSI (Tabella 1); Toronto, o Neuropathic symptoms score identificano la presenza o meno del disturbo sensitivo e/o motorio con riscontro di sintomi specifici. Un punteggio positivo (nel MNSI $q \geq 6$) è in molti casi sufficiente a determinare la presenza della patologia. Per una diagnosi clinica precoce altri autori¹⁶ hanno proposto valori meno specifici, ma più sensibili (rispettivamente MNSI $q = 1$ o 3).^(2,3,5)

Esame obiettivo

1) I riflessi osteotendinei: achilleo, rotuleo, tripitale e bicipitale, e la valutazione della forza muscolare (allargamento delle dita delle mani, dorso-flessione della caviglia ed estensione dell’alluce) studiano le vie nervose della motricità^(4,6,39).

2) La valutazione delle sensibilità vibratoria, tattile e dolorifica le afferenze di fibre di calibro diverso.

La sensibilità vibratoria viene esaminata grazie a un diapason da 128 Hz, che il diabetologo dovrebbe tenere con il martelletto e la Neuropen munita di monofilamento e ago smusso⁽⁵¹⁾ nel suo camice. In Tabella 2 è rappresentato il questionario MDNS che serve a valutare la sensibilità, la forza muscolare e i riflessi. Lo score massimo è 46, punteggio minimo 0. Nessuna neuropatia ≤ 6 ; neuropatia iniziale 7-12; neuropatia moderata 13-29; neuropatia severa >30 . Il diapason non è il biotesiometro in quanto la modalità di attivare i recettori della sensibilità vibratoria è differente. Mentre il diapason crea uno stimolo massimale che poi decresce, il biotesiometro crea uno stimolo crescente da 0 a 50 volt. L’applicazione dello stimolo è fatta sulla sede dorsale dell’alluce. La risposta del paziente dopo che è stato addestrato con una prova precedente fatta sul suo polso potrà essere:

Tabella 1 | Questionario Michigan (MNSI).

Questionario Michigan (MNSI)	SÌ	NO
1. Sente le gambe e/o i piedi addormentati?		
2. Ha mai bruciori alle gambe e/o ai piedi?		
3. I suoi piedi sono ipersensibili al tatto?		
4. Ha crampi alle gambe e/o ai piedi?		
5. Ha mai punture di spillo alle gambe e/o ai piedi?		
6. Le dà fastidio il contatto con le lenzuola sulla pelle?		
7. Quando entra nella vasca o nella doccia è incapace di distinguere tra acqua calda e fredda?		
8. Ha mai avuto ulcere ai piedi?		
9. Il suo medico le ha mai detto che lei ha la neuropatia diabetica?		
10. Si sente debole per la maggior parte del tempo?		
11. I suoi sintomi peggiorano di notte?		
12. Le fanno male le gambe quando cammina?		
13. Non è in grado di sentire i piedi quando cammina?		
14. La pelle dei suoi piedi è così fragile da rompersi?		
15. Ha mai avuto un’amputazione?		

- Domande 4 e 10, anche se risposta positiva punteggio = 0.
- Test positivo neuropatia = 1 (alta sensibilità).
- Test positivo neuropatia = 3 (media sensibilità e specificità).
- Test positivo neuropatia > 6 (alta specificità).

- normale, se sente fino a fondo scala, punteggio 0;
- ridotta, se il paziente non sente più la sensazione sull'alluce che invece viene avvertita dall'operatore sul suo polso per almeno 10 sec (in pratica contando lentamente fino a 10), punteggio 1;
- assenza della sensazione, punteggio 2.

La sensibilità tattile epicritica viene valutata con il monofilamento: si chiede al paziente di mantenere gli occhi chiusi e si appoggia il monofilamento da 10 grammi alla base dell'alluce sino a piegarlo; questa procedura viene ripetuta quattro volte in entrambi i piedi e successivamente incrociata random con due prove sotto falso stimolo. Il punteggio viene prodotto secondo lo schema della Tabella 2.

La sensibilità dolorosa si esamina con un ago dalla punta smussa (o uno stuzzicadenti) chiedendo al paziente se avverte il caratteristico sintomo “a puntura di spillo”, la risposta sarà dicotomica (presente o assente)

Tesfaye e coll.⁽³⁴⁾ ritengono che l'educazione del paziente a rischio di ulcerazione del piede in una fase di neuropatia preanestetica o anestetica passi dalla percezione da parte del paziente stesso di questa differente capacità di sentire di meno o non sentire in zone diverse dell'organismo e aumenti moltissimo la consapevolezza del problema⁽⁴⁸⁾. Ricordiamo che la sensibilità vibratoria alterata è riscontrabile anche in modo non simmetrico in pazienti che hanno avuto interventi di chirurgia alla colonna verte-

brale, sciatalgie, interventi ortopedici per protesi di anca, fratture o interventi di chirurgia vascolare venosa o arteriosa.

Manifestazioni motorie della ND

Le disfunzioni motorie possono essere dovute a cause diverse, tra cui la neuropatia e la miopatia. La neuropatia motoria appare clinicamente solo in una piccola percentuale di pazienti, principalmente in stadi più avanzati di ND. La neuropatia delle fibre motorie nella ND può portare a disfunzione del muscolo striato, con conseguente instabilità posturale, andatura compromessa, cadute frequenti e, in definitiva, una maggiore morbilità e mortalità.^(5,7,14)

La degenerazione assonale nella neuropatia motoria può portare anche alla denervazione delle fibre muscolari. Nel diabete spesso è ridotto il meccanismo di reinnervazione compensativo e quindi si sviluppa l'atrofia muscolare neurogena⁽⁷⁾. Studi più recenti indicano che il diabete può anche dare origine a una lieve miopatia che comporta una minore forza muscolare dovuta a una minore qualità dei muscoli. Le alterazioni morfologiche risiedono principalmente nell'infarcimento di grasso a livello muscolare, che induce una compromissione della funzione muscolare, della sensibilità all'insulina, dell'utilizzo del

Tabella 2 | È rappresentato il questionario MDNS che serve a valutare la sensibilità, la forza muscolare ed i riflessi. L'esame deve essere effettuato sia a destra che a sinistra in quanto possono esservi differenze⁽⁵⁶⁾. Punteggio massimo = 46, minimo = 0. Nessuna neuropatia < 6; neuropatia iniziale 7-12; neuropatia moderata 13-29; neuropatia severa > 30.

Compromissione sensitiva	Normale	Diminuto	Assente	
Vibrazione sull'alluce	0	1	2	
Monofilamento da 10g sull'alluce	0	1	2	
Puntura di spillo sul dorso dell'alluce	0	1	2	
Forza muscolare	Normale	Moderato	Severo	Assente
Allargamento delle dita	0	1	2	3
Estensione dell'alluce	0	1	2	3
Dorsiflessione della caviglia	0	1	2	3
Riflessi	Presente	Presente con sforzo	Assente	
Bicipite brachiale	0	1	2	
Tricipite brachiale	0	1	2	
Quadricipite femorale	0	1	2	
Achilleo	0	1	2	

glucosio e diminuzione delle riserve energetiche. La disfunzione motoria della ND è più tardiva rispetto alla sensitiva ed è multifattoriale.^(2,4, 6,7,14)

La diagnosi clinica della NDD

La diagnosi della NDD viene eseguita ponendo delle semplici domande al paziente attraverso il questionario DN4, Dolore Neuropatico in 4 domande, che ha una sensibilità dell’83% e una specificità del 90% (Tabella 3). Esso è composto da 10 domande di cui 7 rivolte al paziente e riguardanti le caratteristiche del

dolore, mentre 3 domande sono indirizzate al medico e riguardano la presenza o l’assenza all’esame clinico di ipoestesia, “punture di spillo” e allodinia. Il cut-off per discriminare la presenza di dolore neuropatico è di almeno 4 risposte affermative su 10.⁽⁴⁵⁾ L’esame obiettivo è invece molto utile per definire se la diagnosi di dolore neuropatico è probabile in quanto deve essere associata la presenza di segni e sintomi al dolore percepito in una sede neuroanatomica plausibile. Infine, per affermare con certezza che il paziente sia affetto da dolore neuropatico, è necessario eseguire dei test diagnostici di maggiore rilevanza (Figura 6). Vengono effettuati gli esami neurofisiologici (come il Medoc II e il Sudoscan)^(41,44),

Tabella 3 | Questionario DN4 è composto da 7 domande con valutazione clinica dell’ipoestesia al tatto, alla puntura di ago smusso, e del dolore da sfioramento della pelle dei piedi e delle gambe. Ad ogni “sì” viene assegnato 1 punto; al contrario se la risposta è “no” il punteggio è 0. Valore diagnostico ≥ 4.

Caratteristiche del dolore		Sì	No
1.1	Il dolore è bruciante e/o urente?		
1.2	Il dolore dà sensazione di freddo doloroso?		
1.3	Il dolore dà sensazione di scariche elettriche?		
2.1	Il dolore è associato, nella stessa area, a formicolio?		
2.2	Il dolore è associato, nella stessa area, a punture di spillo?		
2.3	Il dolore è associato, nella stessa area, a intorpidimento?		
2.4	Il dolore è associato, nella stessa area, a prurito?		
3.1	Il dolore è localizzato in un territorio in cui all’esame obiettivo vi è ipoestesia al tatto?		
3.2	Il dolore è localizzato in un territorio in cui all’esame obiettivo vi è ipoestesia alla puntura?		
4.1	Il dolore è provocato o accentuato dallo sfioramento della pelle?		

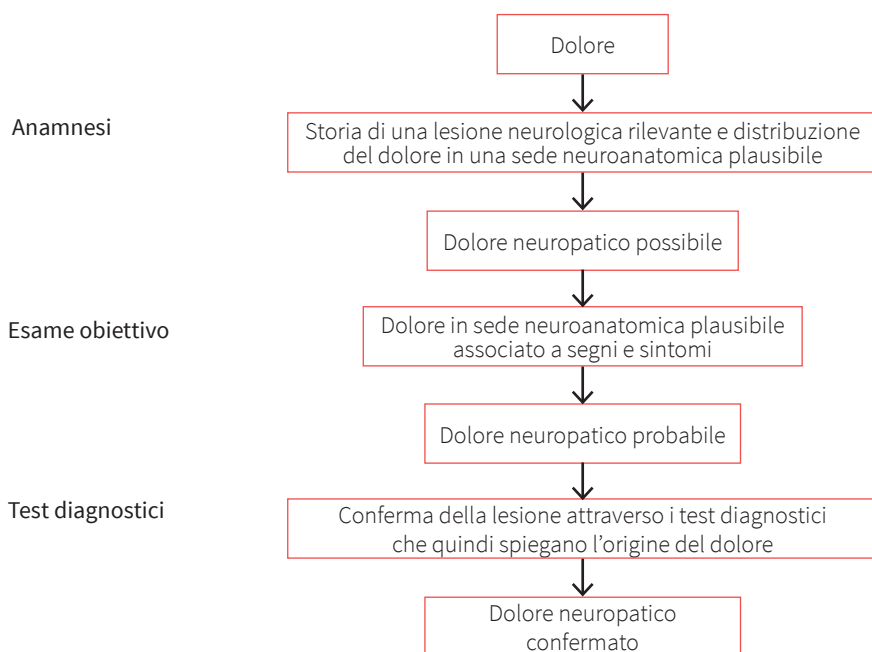


Figura 6 | Valutazione clinica di dolore neuropatico possibile, probabile e confermato. Adattata da:³⁷.

le biopsie cutanee o l'imaging spinale e cerebrale per evidenziare le cause demielinizzanti o ischemiche che possono implementare e/o causare la sintomatologia dolorosa.⁽⁶⁰⁾

Diagnosi di approfondimento

I pazienti che hanno una presentazione clinica atipica devono essere sottoposti a ulteriori accertamenti per poter avere una conferma della diagnosi, gli strumenti maggiormente utilizzati sono i seguenti.

- Lo studio elettrofisiologico viene eseguito dal neurologo o per confermare la diagnosi di neuropatia periferica possibile o probabile eseguita precedentemente dall'ambulatorio diabetologico, o per casi più complessi come le neuropatie asimmetriche o forme più rare come la meralgia parestesica (neuropatia del nervo femoro-cutaneo laterale). Lo studio EMG dei nervi motori (solitamente lo sciatico popliteo esterno) e sensitivi (il surale) è eseguito sia alla gamba bilateralmente. Quantifica la velocità di conduzione (rispetto ai valori medi di riferimento per le decadi di età $\geq 48-55$ m/sec) e l'ampiezza del segnale registrato (numero delle fibre). Si possono identificare anche alterazioni anche di tipo compressivo e di patologia differente da quella diabetica (esiti traumatici, post infiammatori e compressivi).
- Il neurometro che è uno strumento meccanico, termico, non invasivo che valuta la funzionalità delle fibre nervose A β , A δ , C ed è in grado di rilevare rispettivamente la soglia di sensibilità vibratoria, termica al freddo e al caldo, e tattile. Un esempio è il Medoc II TSA, ovvero uno stimolatore termo-sensoriale avanzato. Nei pazienti con vari tipi di dolore neuropatico, indipendentemente dall'eziologia sottostante, è possibile delineare gruppi distinti di pazienti in base al loro profilo sensoriale. Baron e coll.^(48,49) hanno scoperto che potevano essere delineati tre diversi gruppi di pazienti da 13 diversi tipi di paradigmi di stimolazione sensoriale. Un cluster era dominato dalla perdita sensoriale, uno dall'iperalgia termica e uno dall'iperalgia meccanica. Questi diversi cluster possono rappresentare distinti meccanismi fisiopatologici che guidano il dolore. Per esempio, i pazienti con diabete e altre neuropatie hanno più segni di perdita sensoriale che ipersensibilità, suggerendo che la deafferentazione piuttosto che la sensibilizzazione periferica è il meccanismo più probabile in questo profilo.
- I potenziali evocati da stimolo laser (LEP) che, attraverso la stimolazione dei nocicettori, permettono di rilevare la conduzione nervosa a seguito di uno stimolo doloroso e quindi valutare se la conduzione è alterata (esame eseguito solo in centri di ricerca).
- La biopsia cutanea è l'esame che permette maggiormente di valutare il danno a carico delle piccole fibre nervose C e A δ perché valuta la densità delle fibre nervose intraepidermiche nei pazienti con forte sospetto di neuropatia diabetica. La procedura è semplice e consiste nell'iniettare un anestetico locale e prelevare un piccolo frammento di cute attraverso l'ago da biopsia (anche questa tecnica è utilizzata nei centri di ricerca). Con questa metodica Nolano e coll. hanno scoperto per la prima volta che, sebbene non ci fossero differenze nella densità delle fibre nervose intraepidermiche utilizzando il prodotto proteico del gene 9.5 tra i pazienti con e senza dolore, i pazienti con dolore avevano una maggiore densità di fibre peptidergiche dermiche contenenti sostanza P e peptide legato al gene della calcitonina rispetto ai pazienti con ND indolore e ai controlli sani.⁽²¹⁾
- La microscopia confocale corneale (CCM) permette di valutare se la malattia si è estesa anche alle piccole fibre nervose corneali. Grazie alle sempre più sofisticate tecnologie di software modulate da programmi di intelligenza artificiale è possibile valutare il numero e il tipo di fibre alterate con maggiore precisione e minore variabilità rispetto al tradizionale esame eseguito da un operatore. È un esame non invasivo che ha una sensibilità del 68-92% e una specificità del 60%.
- Il Sudoscan è un esame non invasivo che permette di valutare la disfunzione sudomotoria che è tipica della neuropatia distale delle piccole fibre autonome. I pazienti posizionano i palmi delle mani e le piante dei piedi sopra a degli elettrodi di acciaio inossidabile a cui viene applicata una tensione inferiore a 4 Volt e si valuta la reazione elettrochimica che avviene tra gli elettrodi e gli ioni cloruro del sudore. Secondo lo studio condotto da Selvarajah questo test ha una specificità del 76,2% e una sensibilità del 87,5% ed è quindi possibile utilizzarlo per riscontrare la presenza di neuropatia⁽⁴⁴⁾.
- Il gruppo di Sheffield ha recentemente confermato la MRI come biomarcatore per la DPN dolorosa utilizzando un approccio di apprendimento automatico d'intelligenza artificiale per

classificare gli individui in fenotipi sensoriali differenti: irritativi e non irritativi. La valutazione ha osservato una doppia dissociazione: il punteggio di dolore neuropatico autoriferito era associato con una maggiore connettività funzionale della corteccia talamo-insulare, mentre i deficit di funzione nervosa più gravi erano legati a una minore connettività talamo-funzionale della corteccia somato-sensoriale⁽⁴¹⁾.

- Dispositivi al punto di cura o Point-Of-Care-Device (POCD). La maggior parte dei test di approfondimento richiede tempo, alcuni sono invasivi e tutti richiedono competenze specifiche; pertanto, non sono adatti allo screening di routine. Più recentemente, è stata introdotta una serie di POCD non invasivi, facili e rapidi per facilitare l'esame della funzione nervosa nei pazienti con sospetto di neuropatia. Questi POCD includono l'esame della velocità di conduzione del nervo surale e dello sciatico popliteo esterno analizzata con successivo referto on line. In pratica l'infermiere posiziona gli elettrodi sulla cute, viene eseguito l'esame, che se effettuato correttamente viene inviato a un server. La risposta viene spedita per posta elettronica in tempo reale. Il costo è di circa 40 euro per la valutazione.

Diagnosi differenziale

È importante ricordare che la diagnosi di ND si fa dopo l'esclusione di altre cause, quindi la diagnosi rimane una diagnosi di esclusione rispetto a forme cliniche diverse, anche se meno frequenti della ND. La presenza di segni e sintomi atipici impone l'esecuzione di ulteriori accertamenti soprattutto laboratoristici come: vitamina B1, funzionalità tiroidea ed elettroforesi delle proteine sieriche.

Un consumo eccessivo di alcol nel tempo porta a un calo della vitamina B1 causa della degenerazione del nervo periferici e della conseguente neuropatia alcol-correlata; nel dubbio dosare insieme alla funzionalità epatica anche la CDT (carbohydrate-deficient transferrine).

L'ipotiroidismo è una causa poco frequente, ma possibile soprattutto nell'anziano diabetico, di disturbi neuromuscolari e di neuropatia periferica lunghezza-dipendente.

Le paraproteinemie sono presenti nel mieloma multiplo, nelle gammopatie monoclonali di incerto significato e nella neuropatia vasculitica in corso di panarterite nodosa, nella sindrome di Churg Strauss

(granulomatosi eosinofila con poliangiolite) e nella rara patologia immunomediata paraneoplastica anti HU che si sviluppa in corso di neoplasie polmonare a piccole cellule. I sintomi neurologici precedono di circa 6 mesi la scoperta della neoplasia polmonare. La presenza della neoplasia produce una risposta crociata verso le cellule nervose sensitive dei gangli creando una severa neuropatia sensitiva, in alcuni paziente vi è anche una encefalomyelite sempre verso gli antigeni leganti l'RNA (huD, HU C, Hel-N1).⁽⁵²⁾ Le neuropatie neoplastiche possono essere inoltre di natura iatrogena, come la neuropatia da radio o da chemioterapia.

Molto più rare le forme secondarie ad amiloidosi, malattia di Lyme⁽⁵³⁾, malattia di Fabry e le forme ereditarie, come la Charcot –Marie –Tooth, e quella in infezione da HIV⁵⁴, causata spesso dalle terapie antivirali.

Quadri clinici come l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica nelle prime fasi, e la fibromialgia vanno considerate nella diagnostica differenziale rispetto alla ND e NDD. Altre diagnosi differenziali da considerare sono: la mielopatia cervicale che si presenta con iperreflessia, alterazione vescicale ed interessamento sensitivo-motorio di arti e tronco; le fasi iniziali della sclerosi multipla anche con interessamento midollare, la stenosi lombare con asimmetria all'esame delle sensibilità e dei riflessi, lombalgia, e sintomi che peggiorano con l'esercizio; la sindrome del tunnel tarsale tipicamente monolaterale con segno di Tinel evocato al di sopra del nervo tibiale alla caviglia e perdita della sensibilità alla pianta del piede.

La terapia di prevenzione

Il controllo della glicemia riduce l'insorgenza e l'evoluzione della NDP e della NAD⁽⁷⁾. Ci sono evidenze a favore della relazione tra bassa attività fisica e insorgenza di NDP, ma è importante sottolineare che svolgere frequentemente sport non correla con una riduzione della prevalenza di malattia, nonostante aiuti a migliorare i sintomi^(4,15-17). L'attività fisica strutturata può avere effetti sui sintomi e anche sulle velocità di conduzione⁽²⁸⁾. Le incretine per un possibile effetto neurotrofico sono state utilizzate con qualche vantaggio, ma si tratta di studi di piccola numerosità e non lunga durata. L'iniziale neuropatia con sintomi irritativi può essere affrontata con antiossidanti come l'acido tioctico (studi Nathan e Sydney⁽⁵⁰⁾ o l'acetil-carnitina⁽⁵⁰⁾. L'uso della frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) non modifica le velocità di conduzione sensitiva e mo-

toria, ma sembra avere un ruolo sui sintomi dolorosi e sulla VAS (Visual Analogic Scale). Questo tipo di terapia è indicata soprattutto ai pazienti anziani intolleranti ai farmaci per la neuropatia dolorosa e che spesso sono in trattamento polifarmacologico.⁽⁵⁷⁻⁶⁾

La terapia antidolorifica

Secondo le linee guida internazionali possono essere delineati tre diversi livelli di terapia.

- La prima linea di terapia è costituita dagli anti-convulsivanti (tra cui gabapentin e pregabalin) e gli antidepressivi, come i triciclici e gli SNRI (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors). Il gabapentin viene somministrato più volte al giorno a causa della breve emivita, dà pochi effetti collaterali e scarse interazioni farmacologiche. Il pregabalin, più pratico del precedente perché ha più lunga emivita, riesce anche ad agire sui disturbi del sonno e sull’ansia. Il farmaco più studiato e con maggiore efficacia tra gli SNRI è la duloxetina che, avendo minore azione sui recettori colinergici e istaminergici non ha gli effetti collaterali degli antidepressivi triciclici.^(61,63)
- La seconda linea di terapia è rappresentata dal tramadolo che è un farmaco con caratteristiche tipiche sia degli oppioidi “deboli” che degli SNRI. Il tramadolo è un farmaco che agisce

come agonista sui recettori μ degli oppioidi, ma inibisce anche il reuptake della serotonina e della noradrenalina. Anche il tapentadolo è sia un agonista dei recettori μ degli oppioidi, sia un inibitore del reuptake della noradrenalina. La sua efficacia analgesica è comunque minore del tramadolo perché non agisce sul reuptake della serotonina.⁽⁵⁴⁻⁶²⁾

- La terza linea di terapia è costituita da oppioidi⁽⁵⁷⁻⁶³⁾ e cannabinoidi^(56,57)(Figura 7). Gli oppioidi devono essere prescritti dopo aver considerato il tipo di dolore, gli effetti collaterali e le caratteristiche farmacocinetiche: si inizia infatti con un oppioide più leggero (come ossicodone o codeina) e poi eventualmente si passa a farmaci più forti come morfina o idromorfone⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Il principale cannabinoide utilizzato per il controllo del dolore è la cannabis che agisce modulando il controllo del dolore: può causare ipotensione, tachicardia.

Terapie emergenti per il controllo del dolore

Recentemente uno studio condotto da Alam⁽⁶²⁾ ha descritto delle terapie emergenti che possono essere assunte dai pazienti per controllare meglio i sintomi della neuropatia diabetica dolorosa. In particolar

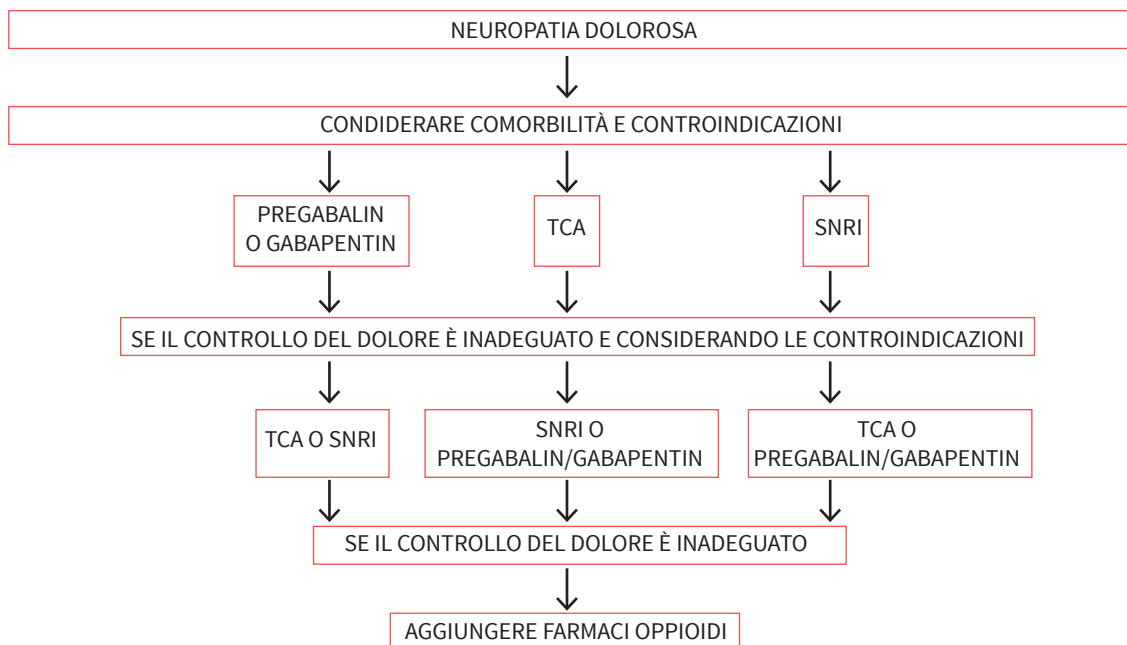


Figura 7 | Flow chart terapia neuropatia dolorosa. Adattata da:⁽⁶¹⁾.

modo i nuovi farmaci che possono essere considerati sono i seguenti.

- Il mirogabalin che si lega ai recettori $\alpha 2$ - δ dei canali del Ca^{2+} voltaggio dipendenti.
- Il destrometorfano che è un agonista del recettore $\sigma 1$ e antagonista del recettore NMDA del glutammato.
- Il cibinetide che promuove il riparo tissutale e si lega al recettore TRPV1 delle terminazioni nervose nei pazienti con NPDD.
- Il PL37 che è un inibitore dell'encefalina e aumenta la concentrazione di encefaline sui recettori μ e δ degli oppioidi.
- L'olodanrigan che è un antagonista del recettore II dell'angiotensina ed inibisce la fosforilazione di TRPV1.
- Vitamina D3 in grado di ridurre significativamente il dolore se somministrata per via intramuscolare.
- Anticorpi monoclonali anti-NGF (tanezumab) di cui sono presenti pochi studi clinici controllati.

Altri approcci terapeutici

Molti studi sono concordi con l'affermare che la migliore strategia per il controllo del dolore sia legata a un approccio multidisciplinare in cui vengono prescritti farmaci per via orale o per via topica, ma anche trattamenti fisici, riabilitativi e psicoterapeutici.⁽⁶¹⁾

La prescrizione di farmaci per via topica viene tendenzialmente consigliata ai pazienti che hanno avuto effetti collaterali importanti con la somministrazione orale; i farmaci maggiormente somministrati sono il cerotto con capsaicina all'8%, il cerotto di lidocaina al 5% e la tossina botulinica A. La capsaicina si lega ai recettori TRPV1 delle terminazioni nervose dei nocicettori e il cerotto viene applicato quattro volte al dì, mentre la lidocaina ha azione anestetica e secondo vari studi ha un'efficacia simile ai farmaci di prima linea. L'iniezione di tossina botulinica A può essere considerata un trattamento topico di seconda linea e ha dimostrato efficacia soprattutto nei pazienti con allodinia e dolore parossistico.⁽⁶¹⁾

I trattamenti non farmacologici possono essere utilizzati, ma ancora non vi sono dati a sufficienza per definirne la reale efficacia nella NDD; è emerso però che per il controllo del dolore refrattario è meglio combinare i farmaci con le terapie fisiche e riabilitative.^(39,61,64)

L'approccio non farmacologico comprende diverse tecniche tra cui: agopuntura, stimolazione del mi-

dollo spinale, stimolazione elettrica transcranica, stimolazione magnetica transcranica, stimolazione fotonica, stimolazione vibratoria e neuro-feedback.⁽⁶¹⁾

Spesso i pazienti affetti da neuropatia diabetica dolorosa hanno comorbidità come ansia, disturbi del sonno e depressione ed è per questo che il dolore può avere anche una componente psicologica. In questi casi la psicoterapia e l'esercizio fisico possono apportare al paziente dei significativi benefici, qualora non vi siano delle controindicazioni. La mortalità e la morbilità dei pazienti diabetici risulta essere aumentata sia per le comorbidità che la solitudine con cui molti pazienti devono affrontare il peso e la terapia della NDD.^(66,67)

Conclusioni

La necessità di fare una diagnosi di presenza/assenza di ND, NDD e NAD ai pazienti diabetici dei nostri servizi di diabetologia deve essere recepita creando spazi strutturati per la diagnosi e cura di questa complicanza, creando registri nei centri dei pazienti con ND, NDD e NAD, come avviene nei paesi anglosassoni, e pensando a un call center per i pazienti in trattamento con farmaci antidolorifici per aiutare la titolazione e controllare gli eventuali effetti collaterali. Molti pazienti affetti da NDD vivono da soli, sono anziani, con molte complicanze e un rischio di mortalità molto aumentato^(58,66,67,68). La scotomizzazione del problema neuropatico nei servizi di diabetologia significa “anestetizzare la complicanza” che poi parlerà clinicamente con costi umani e sociali troppo alti per essere accettati, soprattutto durante l'epidemia del COVID-19. Scriveva Francis Weld Peabody nel 1927 «Il segreto di curare bene un paziente è prendersi veramente cura di Lui»⁽⁶⁹⁾, frase adoperata come incipit delle Linee Guida di etica medica americane del 2018. Non affrontare la complessa complicanza neurologica dei nostri pazienti diabetici oggi significa disattendere questo insegnamento.

Bibliografia

1. Goddard AF, Patel M. The changing face of medical professionalism and the impact of COVID-19. *Lancet* 397:950-52, 2021.
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33:2285-93, 2010.

3. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(Suppl 1):S135-S151, 2020.
4. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim* 13:42-62, 2019.
5. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40:136-154, 2017.
6. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* 63:891-97, 2020.
7. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol* 17:400-20, 2021.
8. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, Andersen ST, Bennett DL, Tankisi H, Finnerup NB, Terkelsen AJ, Khan K, Themistocleous AC, Kristensen AG, Itani M, Sindrup SH, Andersen H, Charles M, Feldman EL, Callaghan BC. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain* 12:awab079, 2021.
9. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, Pettitt DJ, Saydah S, Pihoker C, Standiford DA, Dolan LM, Marcovina S, Linder B, Liese AD, Pop-Busui R, Feldman EL. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 19:680-89, 2018.
10. Christensen DH, Knudsen ST, Gylfadottir SS, Christensen LB, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sørensen HT, Andersen H, Callaghan BC, Feldman EL, Finnerup NB, Jensen TS, Thomsen RW. Metabolic factors, lifestyle habits, and possible polyneuropathy in early type 2 diabetes: A nationwide study of 5,249 patients in the danish centre for strategic research in type 2 diabetes (dd2) cohort. *Diabetes Care* 43:1266-75, 2020.
11. Caitlin W. Hicks, MD, MS; Dan Wang, MS; Kunihiro Matsushita, MD, PhD; B. Gwen Windham, MD, MHS; and Elizabeth Selvin, PhD M. Peripheral Neuropathy and All-Cause and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults. *Ann Intern Med* 174: 167-74, 2021.
12. Keech AC, Rajamani JK, Best JD, Hankey G, Donoghoe MW, Li L, Jenkins AJ, Ting R, Davis TME, Phillips P, Barter P. Predictors of peripheral neuropathy and effects of fenofibrate among 9,795 subjects with type 2 diabetes: the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 54:S81-S82, 2011.
13. Herder C, Roden M, Ziegler D. Novel Insights into Sensorimotor and Cardiovascular Autonomic Neuropathy from Recent-Onset Diabetes and Population-Based Cohorts. *Trends Endocrinol Metab* 30:286-98, 2019.
14. Bönhof GJ, Herder C, Ziegler D. Diagnostic tools, biomarkers, and treatments in diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Curr Diabetes Rev*, 2021.
15. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 42:316-27, 2016.
16. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 138:43-52, 2015.
17. Low PA, Singer W. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an energy crisis? *Brain* 138(Pt 1):2-3, 2015.
18. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, Ward JD. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 39:329-35, 1996.
19. Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes-Long term implications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:715-20, 2017.
20. Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, Zirie MA, Qazi M, Almuhammad H, Petropoulos IN, Khan A, Gad H, Migahid O, Megahed A, Al-Mohannadi S, AlMarri F, Al-Khayat F, Mahfoud Z, Al Hamad H, Ramadan M, DeFronzo R, Malik RA. Painful diabetic neuropathy is associated with increased nerve regeneration in patients with type 2 diabetes undergoing intensive glycaemic control. *J Diabetes Investig*, 2021.
21. Karlsson P, Provitara V, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Borreca I, Manganelli F, Santoro L, Jensen TS, Nolano M. Increased peptidergic fibers as a potential cutaneous marker of pain in diabetic small fiber neuropathy. *Pain* 162:778-86, 2021.
22. Bönhof GJ, Strom A, Püttgen S, Ringel B, Brüggemann J, Bódiss K, Müssig K, Szendroedi J, Roden M, Ziegler D. Patterns of cutaneous nerve fibre loss and regeneration in type 2 diabetes with painful and painless polyneuropathy. *Diabetologia* 60:2495-503, 2017.
23. Tang Y, Lenzini PA, Pop-Busui R, Ray PR, Campbell H, Perkins BA, Callaghan B, Wagner MJ, Motsinger-Reif AA, Buse JB, Price TJ, Mychaleckyj JC, Cresci S, Shah H, Doria A. A Genetic Locus on Chromosome 2q24 Predicting Peripheral Neuropathy Risk in Type 2 Diabetes: Results From the ACCORD and BARI 2D Studies. *Diabetes* 68:1649-62, 2019.
24. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T, Jensen TM, Finnerup NB, Jensen TS, Lauritzen T, Feldman EL, Callaghan BC, Charles M. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 41:1068-75, 2018.
25. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnölzer M, Lasitschka F, Neuhuber WL, Kichko TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwaninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 18:926-33, 2012.
26. Gylfadottir SS, Itani M, Krøigård T, Kristensen AG, Christensen DH, Nicolaisen SK, Karlsson P, Callaghan BC, Bennett DL, Andersen H, Tankisi H, Nielsen JS, Andersen NT, Jensen TS, Thomsen RW, Sindrup SH, Finnerup NB. Diagnosis and prevalence of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study of Danish patients with type 2 diabetes. *Eur J Neurol*. 27:2575-85, 2020.
27. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JPH, Cuthbertson DJ, Alam U. The prevalence of cardiac

- autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia* 64:288–303, 2021.
28. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, Travia D, Cacciatori V, Branganani C, Negri C, Perrone F, Pichiri I, Stoico V, Zoppini G, Rinaldi E, Da Prato G, Boselli ML, Santi L, Moschetta F, Zardini M, Bonadonna RC. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8:e001549, 2020.
29. Cheshire WP, Freeman R, Gibbons CH, Cortelli P, Wenning GK, Hilz MJ, Spies JM, Lipp A, Sandroni P, Wada N, Mano T, Kim HA, Kimpinski K, Iodice V, Idiáquez J, Thaisetthawatkul P, Coon EA, Low PA, Singer W. Corrigendum to “Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology” [*Clin. Neurophysiol.* 132(2) (2021) 666-682]. *Clin Neurophysiol* 132:1194, 2021.
30. Bax G. La neuropatia diabetica periferica e autonoma. *G Ital di Diabetol e Metab* 38:115–26, 2018.
31. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am.* 88:947-99, 2004.
32. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con) fusion of pathogenic mechanisms? *Pain* 161(Suppl 1):S65-S86, 2020.
33. Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain* 158:560-568, 2017.
34. Yang H, Sloan G, Ye Y, Wang S, Duan B, Tesfaye S, Gao L. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10:929, 2020.
35. Sung JY, Tani J, Chang TS, Lin CS. Uncovering sensory axonal dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic neuropathy. *PLoS One* 12:e0171223, 2017.
36. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 160:19-27, 2019.
37. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630-35, 2008.
38. Di Stefano G, Di Lionardo A, Di Pietro G, Truini A. Neuropathic Pain Related to Peripheral Neuropathies According to the IASP Grading System Criteria. *Brain Sci* 11:1, 2020.
39. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 13:924-35, 2014.
40. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiol Rev* 101:259–301, 2021.
41. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, Davies J, Sankar A, Bolland E, Gandhi R, Tracey I, Tesfaye S. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 37:1681-88, 2014.
42. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Prim* 3:1–19, 2017.
43. Truini A, Spallone V, Morganti R, Tamburin S, Zanette G, Schenone A, De Michelis C, Tugnoli V, Simioni V, Manganelli F, Dubbioso R, Lauria G, Lombardi R, Jann S, De Toni Franceschini L, Tesfaye S, Fiorelli M, Spagnoli A, Cruccu G; Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Society of Neurology. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain* 159:2658-66, 2018.
44. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, Pallai S, Gandhi R, Wilkinson ID, Tesfaye S. SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. *PLoS One* 10:e0138224, 2015.
45. Wright ME, Rizzolo D. An update on the pharmacologic management and treatment of neuropathic pain. *JAAPA* 30:13-17, 2017.
46. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, Peyrot M, Rubin RR, Ulbrecht JS, Garrow A, Waterman C, Cavanagh PR, Boulton AJ. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care* 28:2378-83, 2005.
47. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114:29-36, 2005.
48. Baron R, Förster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 11:999-1005, 2012.
49. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice ASC, Segerdahl M, Serra J, Sindrup S, Sommer C, Tölle T, Vollert J, Treede RD; German Neuropathic Pain Research Network (DFNS), and the EUROPAIN, and EUROPAIN consortia. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 158:261-72, 2017.
50. Burgess J, Frank B, Marshall A, Khalil RS, Ponirakis G, Petropoulos IN, Cuthbertson DJ, Malik RA, Alam U. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. *Diagnostics (Basel)* 11:165, 2021.
51. Aspinall SL, Leboeuf-Yde C, Etherington SJ, Walker BF. Feasibility of using the Neuropen for temporal summation testing. *Pain Manag* 9:361-68, 2019.
52. Querol L, Illa I. Paranodal and other autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 28:474-9, 2015.
53. Novak P, Felsenstein D, Mao C, Octavien NR, Zubcevic N. Association of small fiber neuropathy and post treatment Lyme disease syndrome. *PLoS One* 14:e0212222, 2019.
54. Benevides MLACSE, Filho SB, Debona R, Bergamaschi ENC, Nunes JC. Prevalence of Peripheral Neuropathy and associated factors in HIV-infected patients. *J Neurol Sci* 375:316-20, 2017.
55. Shillo P, Sloan G, Greig M, Hunt L, Selvarajah D, Elliott J, Gandhi R, Wilkinson ID, Tesfaye S. Painful and Painless Diabetic Neuropathies: What Is the Difference? *Curr Diab Rep* 19:32, 2019.

56. Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, Morrison S, Schuster A, Boulos F, Johnson K, Thakore NJ. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 105:dga394, 2020.
57. Bosi E, Bax G, Scionti L, Spallone V, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D; FREMS European Trial Study Group. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial. *Diabetologia* 56:467-75, 2013.
58. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Adv Ther* 37:4096-106, 2020.
59. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain* 24:3-18, 2020.
60. Balhara YPS, Singh S, Kalra S. Pragmatic Opioid Use in Painful Diabetic Neuropathy. *Eur Endocrinol* 16:21-24, 2020.
61. Spallone V. Trattamento del dolore neuropatico della polineuropatia diabetica. *G Ital di Diabetol e Metab* 38:127-41, 2018.
62. Finnerup NB. Nonnarcotic Methods of Pain Management. *N Engl J Med* 380:2440-48, 2019.
63. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs* 80:363-84, 2020.
64. Ballantyne JC. The brain on opioids. *Pain* 159 Suppl 1:S24-S30, 2018.
65. Fan J, Jeffery MM, Hooten WM, Shah ND, McCoy RG. Trends in Pain Medication Initiation Among Patients With Newly Diagnosed Diabetic Peripheral Neuropathy, 2014-2018. *JAMA Netw Open* 4:e2035632, 2021.
66. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain* 14:380-86, 2010.
67. Bax F, Chillelli N, Bassan S, Capovilla F, Bellavere F. Risk of death in patients with type 2 diabetes affected by moderate and severe diabetic neuropathy: a 10 years follow up. In: Book abstract *Neurodiab* 83, 2018.
68. Teh K, Wilkinson ID, Heiberg-Gibbons F, Awadh M, Kelsall A, Pallai S, Sloan G, Tesfaye S, Selvarajah D. Somatosensory network functional connectivity differentiates clinical pain phenotypes in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 64:1412-21, 2021.
69. Peabody FW. A medical classic: the care of the patient by Francis W. Peabody. *Jama*, 1927, 88: 877. *Med Times* 101:62-4 passim, 1973.