

Rassegna

Attualità in tema di terapia della neuropatia diabetica

L. Scionti, F. Notarstefano

Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Perugia

Corrispondenza: dott. Luciano Scionti, Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale S. Maria della Misericordia, piazzale Menghini, 06129 Perugia
e-mail: luciano.scionti@unipg.it

G It Diabetol Metab 2009;29:131-139

Pervenuto in Redazione il 26-02-2009

Accettato per la pubblicazione il 03-07-2009

Parole chiave: controllo glicemico, inibitori della aldoso reductasi, antiossidanti, pregabalin, duloxetina

Key words: glucose control, aldose reductase inhibitors, antioxidants, pregabalin, duloxetine

RIASSUNTO

La neuropatia diabetica è una grave complicanza del diabete la cui patogenesi non è ancora chiarita. Le molteplici alterazioni metaboliche indotte dall'iperglicemia, che sono state dimostrate nel nervo periferico di modelli murini di diabete, hanno portato alla sperimentazione nell'uomo di diversi farmaci con risultati finora insoddisfacenti. Al momento l'unica misura efficace per prevenire l'insorgenza della neuropatia o arrestarne la progressione è l'ottimale controllo della glicemia. Al contrario sono adesso disponibili alcuni farmaci che consentono di trattare efficacemente il dolore neuropatico che è riferito da circa il 30-35% dei pazienti diabetici con neuropatia periferica. Recenti linee guida raccomandano l'uso della duloxetina o del pregabalin quali farmaci di prima scelta per la terapia del dolore neuropatico. Con questi farmaci è possibile ridurre del 50% l'intensità del dolore in circa la metà dei pazienti con neuropatia diabetica dolorosa.

SUMMARY

Therapy of diabetic polyneuropathy: an update
Diabetic neuropathy is a severe complication of diabetes. Many hyperglycemia-induced metabolic abnormalities have been demonstrated in the peripheral nervous system of rodents with experimental diabetes. Based on these findings, several drugs have been tested in clinical trials, but the results have been largely unsatisfactory. To date, the only way to prevent peripheral neuropathy and/or to halt its progression is to optimize blood glucose control. On the contrary, many drugs are available to decrease the intensity of neuropathic pain which is present in about 30-35% of diabetic patients with peripheral neuropathy. Recent guidelines recommend pregabalin or duloxetine as first-line therapy of neuropathic pain. These drugs can reduce pain intensity by 50% in about a half of diabetic patients with painful neuropathy.

Introduzione

La neuropatia diabetica è una temibile complicanza del diabete mellito che in Italia colpisce il 28% delle persone affette da questa malattia. Essa è definita come una patologia del sistema nervoso periferico che, in assenza di altre cause di neuropatia, è dimostrabile nelle persone diabetiche. Esistono diverse forme cliniche di neuropatia periferica diabetica che si differenziano per patogenesi, decorso e prognosi. La polineuropatia distale simmetrica (PNDS) rappresenta la forma clinica più frequente (oltre il 90% dei pazienti con neuropatia è affetto da PNDS) e nella grande maggioranza dei casi essa è responsabile di deficit di sensibilità e/o di alterazioni funzionali dell'innervazione autonoma di uno o più organi o apparati, che si evidenziano con l'esame clinico e/o con opportuni test strumentali. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che i principali fattori di rischio per lo sviluppo della PNDS sono la durata del diabete, il grado di controllo metabolico e l'età del paziente. La PNDS è rara nei primi cinque anni di malattia, specie nelle persone con diabete di tipo 1, mentre può raggiungere valori di prevalenza anche superiori al 50% dopo alcune decadi di durata del diabete.

La PNDS comporta un aumentato rischio di mortalità, specie se è presente una compromissione del sistema nervoso autonomo, ed è un importante fattore di rischio per lo sviluppo delle ulcere podaliche che, a loro volta, rappresentano assai spesso il primo di una tragica sequenza di eventi che si conclude con l'amputazione di parti più o meno estese degli arti inferiori.

Patogenesi della polineuropatia distale simmetrica

La patogenesi della PNDS non è ancora stata completamente chiarita, ma si ritiene che essa sia il risultato della combinazione del danno metabolico dei neuroni e delle cellule di Schwann indotto direttamente dall'iperglicemia e del danno ischemico delle strutture nervose conseguente alla diffusa patologia vascolare tipica del diabete. La maggior parte delle alterazioni metaboliche indotte dall'iperglicemia dimostrate nel tessuto nervoso periferico non sono esclusive di questo tessuto, ma sono riscontrabili anche negli altri organi sedi delle specifiche complicanze del diabete. In estrema sintesi le anomalie del metabolismo che sembrano rivestire un ruolo patogenetico nella PNDS sono le seguenti¹:

- attivazione della via dei polioli attraverso la quale il glucosio in eccesso viene trasformato dapprima in sorbitolo e quindi in fruttosio. Le conseguenze negative sulla funzione delle cellule nervose dell'attivazione della via dei polioli sono la diminuzione del contenuto intracellulare di mioinositolo e di taurina, la diminuita attività della $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasi}$, la deplezione di NADPH con aumento dello stress ossidativo e la formazione di fruttosio che ha capacità di glicare le proteine assai superiori al glucosio;
- attivazione della via metabolica della esosamina attraverso la quale il fruttosio-6-fosfato viene convertito a glucosamina-6-fosfato e quindi a *N*-acetil-glucosamina bifosfato. Questo composto provoca aumento dell'espressione di

diversi geni fra cui quelli che portano alla sintesi di *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) e di *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) che inducono aumento della produzione della matrice del collagene e proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni;

- glicazione non enzimatica delle proteine con formazione di prodotti terminali della glicazione (*advanced glycation end-products*, AGE). A livello intracellulare vengono modificate la struttura e la funzione di proteine implicate nel trasporto assonale, mentre a livello extracellulare l'interazione degli AGE con i propri recettori (RAGE) provoca l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare kappa B (NF-κB). L'attivazione di questo fattore altera l'espressione di diversi geni implicati nei processi infiammatori e nell'apoptosi cellulare;
- attivazione della isoforma β della protein chinasi C (PKC) indotta dall'accumulo intracellulare di diacil-glicerolo (DAG). All'attivazione della PKCβ conseguono alterazioni del flusso ematico del nervo periferico dovute a vasocostrizione, aumento dello spessore della membrana basale e proliferazione endoteliale;
- attivazione dell'enzima poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP) indotta dallo stress ossidativo e che, a sua volta, produce un danno del DNA neuronale con modifiche dell'espressione genica;
- aumento dello stress ossidativo provocato da un lato dall'eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno a livello mitocondriale per un aumentato flusso attraverso il ciclo di Krebs, e dall'altro dalla diminuzione dei meccanismi di difesa cellulari provocati anche dall'attivazione della via metabolica dei polioli e dall'interazione AGE-RAGE. L'aumento dello stress ossidativo ha, a sua volta, un duplice effetto: 1) attraverso l'inibizione dell'enzima gliceraldeide deidrogenasi (GAPDH) porta all'accumulo di intermedi della glicolisi che a loro volta aumentano l'attività della via dei polioli, dell'esosamina e della PKCβ e favoriscono la formazione di AGE innescando così un circolo vizioso che tende a perpetuare e incrementare ulteriormente lo stress ossidativo; 2) il DNA, le membrane e le proteine dei mitocondri vengono danneggiati con conseguenze negative sulla normale funzione neuronale;
- carenza di espressione di alcuni fattori di crescita, in particolare di *nerve growth factor* (NGF), *neurotrophin-3* (NT-3) e *insulin-like growth factors* (IGFs), e difetto del loro trasporto assonale dalla periferia al corpo cellulare;
- alterazione del metabolismo degli acidi grassi e delle prostaglandine che causa anomalie della composizione strutturale delle membrane nervose e difetti funzionali a carico del microcircolo.

Terapia della polineuropatia distale simmetrica diabetica

Controllo dell'iperglicemia e dei fattori di rischio

Il cardine della terapia della PNDS è rappresentato dall'ottimizzazione del controllo metabolico, che per il momento è l'unica

modalità di intervento di provata efficacia in grado di interferire con la naturale evoluzione della PNDS. Il raggiungimento di un controllo metabolico adeguato consente di prevenire l'insorgenza o arrestare la progressione del danno neurologico indotto dal diabete sia nella componente somatica sia in quella autonoma del sistema nervoso periferico. Il DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ha definitivamente dimostrato che un buon controllo metabolico fin dai primi anni di malattia (prevenzione primaria) consente di ridurre del 71% il rischio di sviluppare una neuropatia clinica confermata dagli esami strumentali e del 59% quello di presentare a distanza di 5 anni anomalie della conduzione nervosa dei nervi sia motori sia sensitivi degli arti nei diabetici di tipo 1².

Risultati simili si sono ottenuti per quanto riguarda la neuropatia autonoma valutata a livello dell'apparato cardiovascolare. Nel DCCT la funzionalità del sistema nervoso autonomo è stata esplorata mediante l'analisi della variabilità dell'intervallo R-R durante la respirazione profonda e la manovra di Valsalva e l'analisi della variazione pressoria nel passaggio all'ortostatismo. La riduzione del rischio di sviluppare anomalie dei riflessi cardiovascolari sopra citati nel gruppo trattato in maniera intensiva è stata del 56% nella coorte di prevenzione primaria, del 51% in quella di prevenzione secondaria e del 53% nella globalità dei pazienti³.

Nei diabetici di tipo 1 è stato anche dimostrato che gli effetti di un lungo periodo di buon controllo della glicemia si mantengono per anni. Questo è infatti il messaggio che si può ricavare dai risultati dello studio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) che prevedeva la sola osservazione clinica, in assenza di qualsiasi specifico intervento terapeutico, dei pazienti precedentemente arruolati nel DCCT. La rivalutazione dei pazienti a distanza di circa 8 anni dalla conclusione del DCCT ha permesso di documentare che quelli precedentemente inclusi nel gruppo di terapia intensiva continuavano a presentare una minore prevalenza di neuropatia periferica pur se non era più documentabile alcuna differenza nel grado di controllo glicemico rispetto ai pazienti diabetici precedentemente trattati con la terapia insulinica convenzionale⁴.

I dati relativi ai pazienti con diabete mellito di tipo 2 possiedono invece una evidenza clinica di gran lunga inferiore. Nello UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) è stato dimostrato che il trattamento intensivo riduce l'incidenza delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) considerate come un end-point aggregato. Tuttavia, se vengono analizzati i dati relativi al parametro strumentale utilizzato per la valutazione della neuropatia periferica (soglia di sensibilità vibratoria), si evidenzia solo una tendenza favorevole al trattamento intensivo che non raggiunge però la significatività statistica prima del quindicesimo anno di osservazione⁵.

Maggiori informazioni sugli effetti del miglior controllo metabolico sull'insorgenza della neuropatia periferica nelle persone con diabete di tipo 2 sono state ottenute nel Kumamoto Study in cui sono state seguite per 8 anni 110 persone. In questo studio clinico è stato dimostrato che i pazienti allocati nel braccio di terapia intensiva (valore medio di HbA_{1c} negli 8 anni pari a 7,2%) avevano al termine del periodo di osser-

vazione valori di conduzione nervosa e di soglia di sensibilità vibratoria significativamente migliori dei pazienti nel braccio di terapia convenzionale (valore medio di HbA_{1c} pari a 9,4%). Risultati simili sono stati ottenuti per i parametri relativi alla neuropatia autonoma cardiovascolare (coefficiente di variabilità dell'intervallo R-R e ipotensione ortostatica), senza peraltro che le differenze fra i due gruppi raggiungessero la significatività statistica⁶.

Un buon controllo metabolico non è tuttavia essenziale solo per la prevenzione dello sviluppo della neuropatia, ma anche per arrestarne la progressione. Navarro e coll. hanno documentato in maniera inequivocabile che un lungo periodo di euglicemia ottenuto con il trapianto di pancreas è in grado di arrestare il peggioramento della neuropatia diabetica già conclamata⁷. Questi autori hanno seguito per 10 anni un'ampia casistica di pazienti diabetici sottoposti a trapianto di pancreas (isolato o in combinazione con quello di rene) che già al momento dell'intervento chirurgico presentavano una neuropatia periferica e che sono stati confrontati con un altro gruppo di diabetici non trapiantati e trattati con terapia insulinica convenzionale. Mentre nel primo gruppo i vari indici clinici e strumentali di neuropatia somatica si sono mantenuti stabili o con una lieve tendenza al miglioramento, nel gruppo di controllo si è assistito a un progressivo deterioramento di tutti i parametri esaminati. Anche i riflessi cardiovascolari sono ulteriormente e progressivamente peggiorati nei pazienti non sottoposti a trapianto, mentre si sono stabilizzati o hanno presentato un miglioramento in quelli con normalizzazione della glicemia successivamente al trapianto di pancreas.

In anni recenti è tuttavia emerso che anche altri fattori oltre all'iperglicemia possono condizionare l'insorgenza della neuropatia periferica nell'uomo. Esplicativo in tal senso è il lavoro di Tesfaye che ha preso in esame l'incidenza della neuropatia somatica nei pazienti dell'EURODIAB e ha dimostrato come essa sia associata, oltre che al grado di controllo metabolico, anche alla presenza di ipertensione, iperlipemia, obesità e abitudine al fumo di sigaretta⁸. Il ruolo dell'ipertensione arteriosa come importante fattore di rischio è stato individuato anche per la neuropatia autonoma cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 1⁹.

L'importanza clinica di questa associazione e la necessità di trattare in maniera aggressiva questi modificabili fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia diabetica sono indicate dai risultati dello studio Steno-2¹⁰. In questo trial clinico condotto in Danimarca 80 pazienti con diabete di tipo 2 e microproteinuria sono stati trattati in maniera intensiva con modificazioni dello stile di vita e con terapia plurifarmacologica mirata a portare la glicemia, la pressione arteriosa e i lipidi plasmatici a valori target indicativi di buon controllo di questi fattori di rischio vascolare. Dopo un follow-up di circa 8 anni, questo gruppo ha presentato una minore incidenza di complicanze microvascolari, fra cui la neuropatia autonoma, rispetto ad altri pazienti in cui queste misure non erano state implementate. Tutto ciò nonostante che il raggiungimento degli obiettivi glicemici prefissati fosse stato ottenuto in meno del 20% dei pazienti, mentre quelli della pressione arteriosa e dei lipidi fossero stati ottenuti in una proporzione

di pazienti di gran lunga superiore oscillante fra il 45 e il 70%. Per la prevenzione della neuropatia diabetica, almeno di quella autonoma cardiovascolare, e probabilmente anche per arrestarne la sua progressione, devono quindi essere attuate in ogni singolo paziente tutte le misure terapeutiche necessarie per ridurre tutti i fattori di rischio vascolare.

Terapia farmacologica

La difficoltà di ottenere e mantenere a lungo termine un controllo metabolico ottimale, che come è stato dimostrato dal DCCT e dai risultati del trapianto di pancreas è essenziale per la prevenzione e il trattamento della PNDS, ha portato alla sperimentazione di diversi composti appartenenti a classi farmacologiche differenti che hanno la capacità di interferire con i processi metabolici che sono ritenuti patogeneticamente importanti nella insorgenza di questa complicanza del diabete (Tab. 1). Per molti di essi è sicuramente dimostrata l'efficacia nei modelli sperimentali di diabete in termini sia di prevenzione sia di terapia della neuropatia periferica, ma per nessuno di essi è certa l'efficacia nell'arrestare la progressione e/o migliorare la neuropatia nell'uomo.

Gli inibitori dell'enzima aldoso reduttasi (*aldose reductase inhibitor*, ARI), che è il primo enzima della via dei polioli, sono quelli più ampiamente sperimentati. Più di una molecola (sor-

binil, ponalrestat, tolrestat, zenarestat) è stata testata in diversi studi clinici controllati, senza peraltro ottenere risultati sicuramente e significativamente positivi¹¹. Inoltre, per alcune di esse l'insorgenza di effetti collaterali importanti è stata la causa della sospensione definitiva della sperimentazione clinica. L'unico ARI attualmente disponibile per l'uso clinico è l'epalrestat che è commercializzato solo in Giappone e il cui uso per un periodo di 3 anni è stato in grado di rallentare la progressione della PNDS, come si può dedurre dai risultati di uno studio clinico multicentrico in aperto e non controllato condotto in quel Paese¹². Gli effetti maggiori sono stati ottenuti nei diabetici con un controllo glicemico discreto e senza complicanze microangiopatiche all'inizio del periodo di osservazione, come a indicare che tali farmaci sono più utili quando non vi siano danni strutturali consolidati del nervo periferico.

Nonostante i risultati finora poco positivi degli ARI, l'interesse per questa classe di farmaci è ancora vivo e altre molecole dotate di maggiore potenza sono attualmente in fase di studio. Fra esse il ranirestat che in uno studio pilota ha mostrato un'ottima capacità di inibizione *in vivo* dell'enzima aldoso reduttasi che si associava a miglioramenti clinico-strumentali significativi¹³. Nonostante quindi i precedenti negativi, il giudizio finale sugli ARI deve ancora rimanere sospeso.

Tabella 1 Farmaci proposti per il trattamento della polineuropatia distale simmetrica basato sui meccanismi patogenetici individuati nei modelli sperimentali di diabete e oggetto di sperimentazione clinica controllata di fase II-III.

Classe farmacologica	Composto	Commenti
Inibitori della via dei polioli	Sorbinil, tolrestat, ponalrestat, epalrestat, fidaestat, lidorestat, zopolrestat, zenarestat, ranirestat	Sperimentazione sospesa per effetti collaterali (sorbinil, tolrestat, zenarestat, lidorestat) o per inefficacia (ponalrestat, zopolrestat); epalrestat commercializzato solo in Giappone; in corso studi di fase III per ranirestat
Inibitori della via della esosamina	Benfotiamina	Effetti marginali sui sintomi in uno studio di fase III
Inibitori della glicazione proteica	Aminoguanidina	Sperimentazione sospesa
Inibitori della PKC β	Ruboxistaurin	Sperimentazione sospesa per risultati non soddisfacenti
Acidi grassi essenziali	Acido γ -linolenico	Sperimentazione sospesa; efficace in uno studio di fase II
Attivatori del metabolismo lipidico	Acetil carnitina	Effetti positivi su alcuni parametri nervosi in una analisi combinata di due studi clinici di fase III
Antiossidanti	Acido α -lipoico, vitamina E	Riduzione dei sintomi (acido α -lipoico); effetti positivi su due parametri elettrofisiologici in uno studio di fase II (vitamina E)
Fattori di crescita o neurotrofici	<i>Nerve growth factor</i> , C-peptide, <i>vascular endothelial growth factor</i>	Sperimentazione sospesa per inefficacia (NGF); risultati positivi in studi di fase II (C-peptide); in corso studi di fase III (VEGF)
ACE-inibitori	Trandolapril, quinapril	Effetti positivi su alcuni parametri nervosi in studi di fase II

Il razionale dell'impiego degli antiossidanti nella terapia della PNDS è basato sulla loro capacità di neutralizzare i radicali liberi di ossigeno formati in eccesso nel nervo periferico delle persone con diabete. L'acido α -lipoico (o acido tiottico) è il farmaco antiossidante più ampiamente testato in studi clinici controllati contro placebo. Dell'acido α -lipoico sono stati valutati gli effetti sia sui sintomi di neuropatia periferica sia sui parametri oggettivi di funzionalità del nervo periferico. Una recente meta-analisi, che ha analizzato i risultati di 4 trial clinici in cui erano stati arruolati oltre 1200 pazienti diabetici che erano stati trattati con infusione di 600 mg/die di acido α -lipoico per almeno 3 settimane, ha dimostrato che i sintomi di neuropatia periferica venivano significativamente ridotti dal trattamento¹⁴. Inoltre questo composto, alla dose di 600-1800 mg/die per 5 settimane, ha dimostrato effetti positivi sui sintomi di neuropatia anche quando assunto oralmente¹⁵. Gli effetti del trattamento orale prolungato per 4 anni con questo antiossidante su diversi parametri oggettivi di funzione nervosa periferica sono stati valutati nello studio NATHAN (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy) ormai concluso da oltre un anno, ma i cui risultati non sono stati ancora pubblicati.

Con gli ACE-inibitori sono stati condotti solo pochi studi clinici controllati e con una casistica di limitata numerosità. In uno studio in cui un gruppo di pazienti diabetici con neuropatia è stato trattato per un anno con un ACE-inibitore (trandalopril)¹⁶ è stato dimostrato un significativo miglioramento di alcuni parametri elettrofisiologici rispetto al gruppo placebo, mentre nessun effetto è stato riscontrato sull'obiettività clinica, sui test autonomici e sulla soglia di sensibilità vibratoria. Al contrario, in un altro trial in cui è stato usato il quinapril, un gruppo di ricercatori greci ha potuto dimostrare un effetto positivo di tale terapia sulla funzionalità del sistema nervoso autonomico¹⁷. Anche per altri composti (acetil-carnitina, acido γ -linolenico, C-peptide) vi sono alcune indicazioni di un loro possibile beneficio nella terapia della PNDS¹⁸⁻²⁰. Nel complesso, comunque, i risultati delle esperienze cliniche condotte con questi farmaci non possono al momento fornire niente di più che l'indicazione dell'opportunità di verificarne la loro utilità nella terapia della PNDS con studi policentrici controllati di più ampia portata e di più lunga durata.

Terapia del dolore neuropatico in pazienti con polineuropatia distale simmetrica diabetica

Una delle manifestazioni cliniche della PNDS è il dolore neuropatico che è un dolore indotto da una lesione del sistema nervoso periferico e/o centrale e che non richiede una stimolazione recettoriale periferica per la sua insorgenza. Circa un terzo dei pazienti diabetici con PNDS è affetto dalla variante dolorosa della PNDS.

In condizioni fisiologiche le sensazioni dolorose sono veicolate dalla periferia al midollo spinale dalle fibre C non mielinizzate e dalle piccole fibre mielinizzate A δ . Nel midollo spinale lo stimolo doloroso viene poi trasmesso dalle fibre periferiche ad altre fibre e neuroni che si trovano nella parte esterna delle corna dorsali e da qui fino al talamo e alla corteccia cerebrale. Ai diversi livelli del sistema nervoso centrale lo sti-

molo doloroso non viene trasmesso in maniera passiva, ma è invece sottoposto a diversi processi di modulazione, sia facilitatori sia inibitori. Esistono diversi meccanismi che portano all'insorgenza del dolore neuropatico e la sede dell'alterazione morfologica e/o funzionale può risiedere in un qualsiasi punto delle vie nervose centrali e periferiche. A livello periferico vi è un'alterazione dell'espressione e della funzione dei canali per il calcio e il sodio con conseguente abnorme trasmissione di impulsi dolorosi al midollo, mentre a livello centrale è stato sottolineato il ruolo della riduzione dell'attività inibitoria sulla trasmissione del dolore esercitata dal sistema discendente noradrenergico e serotoninergico.

Al contrario del trattamento della PNDS, in cui è stato provato definitivamente che l'ottimale controllo metabolico protratto per anni è in grado di prevenirne l'insorgenza e rallentare l'evoluzione³⁻⁸, non vi sono prove ottenute con trial clinici randomizzati che normalizzare il controllo glicemico possa essere utile per ridurre l'intensità del dolore neuropatico in pazienti diabetici con PNDS. Esiste in letteratura una sola esperienza clinica, condotta tra l'altro su un ristretto numero di pazienti, che dimostra la riduzione del dolore dopo il miglioramento del controllo glicemico ottenuto con l'infusione continua sottocutanea di insulina²¹. Ottimizzare il controllo glicemico è importante per la prevenzione e per rallentare l'evoluzione della PNDS, ma non si può fare affidamento su di esso per trattare il dolore neuropatico nei pazienti diabetici.

Diverse classi di farmaci sono state utilizzate per il trattamento del dolore neuropatico in pazienti diabetici con PNDS (Tab. 2). In generale i trial clinici che stanno alla base dell'im-

Tabella 2 Farmaci utilizzati per il trattamento del dolore neuropatico in pazienti diabetici con PNDS in studi clinici controllati.

Classe farmacologica	Composto
Inibitori del <i>re-uptake</i> di noradrenalina e serotonina	Duloxetina, venlafaxina
Inibitori selettivi del <i>re-uptake</i> di serotonina	Fluoxetina, citalopram
Anticonvulsivanti	Pregabalin, gabapentin, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato
Antidepressivi triciclici	Amitriptilina, desipramina, imipramina, clomipramina, nortriptilina
Anestetici locali	Lidocaina (transdermica, endovena)
Antiarritmici	Mexiletina
Opiacei	Ossicodone, tramadolo
Alcaloidi vegetali	Capsaicina crema 0,075%
Antiossidanti	Acido α -lipoico
Vasodilatatori	Isosorbide dinitrato spray
Antagonisti recettoriali del N-metil-D-Aspartato (NMDA)	Destrometorfano

piego della gran parte di questi farmaci nella terapia della PNDS dolorosa sono stati condotti arruolando solo poche decine di pazienti. Solo per i due farmaci più recenti (duloxetina e pregabalin) la numerosità dei pazienti arruolati è stata più ampia conferendo così una maggior forza basata sull'evidenza dei risultati ottenuti.

La duloxetina è un inibitore selettivo del *re-uptake* della serotonina e della noradrenalina e quindi agisce aumentando il tono inibitorio centrale sulla trasmissione del dolore. La sua efficacia nella terapia del dolore neuropatico in corso di PNDS è stata dimostrata in tre studi clinici controllati verso placebo in cui sono stati arruolati più di 1000 pazienti diabetici che sono stati trattati con dosaggi variabili del farmaco (20, 60 e 120 mg/die) per un periodo di 12 settimane²²⁻²⁴. I risultati dei tre studi, nel loro complesso, indicano che: 1) circa il 50% dei pazienti trattati presenta una riduzione $\geq 50\%$ dell'intensità del dolore; 2) l'effetto analgesico della duloxetina è evidente fin dalla prima settimana di trattamento; 3) la dose di 20 mg/die è inefficace; 4) nella maggioranza dei casi la dose di 60 mg/die di duloxetina è quella in grado di ottenere risultati clinicamente rilevanti; 5) aumentare la dose a 120 mg/die può portare ulteriori vantaggi in quei pazienti con minore risposta clinica alla dose inferiore; 6) entrambi i dosaggi efficaci dal punto di vista analgesico sono ben tollerati dai pazienti.

In aggiunta a quelli degli studi clinici randomizzati verso placebo realizzati per valutare l'efficacia della duloxetina a breve-medio termine (12 settimane), sono anche disponibili i risultati di studi in aperto a 52 settimane che avevano lo scopo di valutarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine. Essi dimostrano che la duloxetina mantiene la sua efficacia ed è ben tollerata anche per lunghi periodi di tempo²⁵⁻²⁸. Sono anche stati analizzati gli effetti della duloxetina su parametri più squisitamente metabolici (glicemia, HbA_{1c}, assetto lipidico, peso corporeo) sia a breve sia a lungo termine. Da quest'analisi emerge che l'uso della duloxetina è associato a un modico incremento della glicemia a digiuno e della HbA_{1c} nel lungo termine, a minime modificazioni di alcuni parametri lipidici, mentre è sostanzialmente neutra per quanto riguarda il peso corporeo²⁹.

Gli effetti collaterali più frequenti della duloxetina sono nausea, sonnolenza, stipsi, vertigini e sudorazione eccessiva. La duloxetina è inoltre controindicata in pazienti in terapia con inibitori delle monoamino ossidasi e in quelli con glaucoma ad angolo chiuso. È anche importante evitare la sospensione improvvisa del farmaco e procedere invece a una sua riduzione graduale nell'arco di 1-2 settimane.

Il pregabalin si lega in maniera selettiva e con alta affinità a una subunità dei canali del calcio riducendone l'ingresso all'interno dei neuroni e quindi impedendo il rilascio di alcuni neurotrasmettitori implicati nella trasmissione del dolore. L'efficacia del pregabalin nella terapia della PNDS dolorosa è stata verificata in tre studi clinici controllati randomizzati verso placebo in cui 729 soggetti diabetici con PNDS dolorosa sono stati trattati per 5-8 settimane con dosaggi variabili da 75 a 600 mg/die³⁰⁻³². I risultati di questi tre trial clinici dimostrano che: 1) circa il 45% dei pazienti trattati con pregabalin ha sperimentato una riduzione $\geq 50\%$ del dolore;

2) i miglioramenti sono avvertiti fin dalla prima settimana di terapia; 3) le dosi efficaci del pregabalin sono comprese fra 300 e 600 mg/die; 4) a queste dosi il farmaco è ben tollerato; 5) come conseguenza della diminuzione dell'intensità del dolore anche alcuni parametri che incidono sulla qualità della vita (riposo notturno, umore, ansia) presentavano un miglioramento. Più di recente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio di minore casistica che aveva il duplice scopo di confermare da un lato l'efficacia analgesica del pregabalin e dall'altro di dimostrare che essa non era dovuta a un peggioramento della funzione del nervo periferico indotta dallo stesso farmaco. Alla fine delle 12 settimane di trattamento con 600 mg/die di pregabalin i pazienti trattati presentavano una riduzione dell'intensità del dolore senza che essa si associasse a una variazione significativa di diversi parametri elettrofisiologici³³.

In un altro studio, 338 pazienti con dolore neuropatico, il 74% dei quali era costituito da diabetici, sono stati trattati per 12 settimane o con pregabalin a una posologia variabile fra 150 e 600 mg/die in rapporto alla tollerabilità ed efficacia in ogni singolo paziente, o con una dose fissa di 600 mg/die. Per entrambe le modalità di trattamento è stata dimostrata una superiorità rispetto al placebo e la percentuale dei pazienti con riduzione $\geq 50\%$ del dolore era pari a 48,2 nel gruppo a dosaggio variabile e a 52,3 in quello a dosaggio fisso. L'efficacia nei pazienti diabetici era simile a quella ottenuta nei pazienti con altre cause di dolore neuropatico³⁴.

Gli effetti collaterali più frequenti del pregabalin, alle dosi risultate efficaci per il trattamento del dolore, sono vertigini, sonnolenza ed edema periferico; si può verificare anche un aumento del peso corporeo.

L'efficacia del gabapentin è stata valutata in uno studio clinico controllato, randomizzato verso placebo in cui sono stati arruolati 165 pazienti diabetici con neuropatia dolorosa³⁵. Al termine del periodo di trattamento (8 settimane) i pazienti trattati con gabapentin presentavano una riduzione del dolore superiore rispetto al placebo. In un altro studio di più piccole dimensioni il gabapentin è stato confrontato con l'amitriptilina risultando efficace quanto l'antidepressivo triciclico³⁶. Gli effetti collaterali più frequenti del gabapentin sono rappresentati da vertigini e sonnolenza. Lo svantaggio principale del gabapentin è la necessità di titolare la dose del farmaco, di utilizzare dosaggi elevati (1800-3600 mg/die) per avere l'effetto analgesico e di dover suddividere la dose totale giornaliera in più somministrazioni.

Gli antidepressivi triciclici, farmaci utilizzati comunemente e da lungo tempo per il trattamento del dolore neuropatico, agiscono bloccando i canali per il sodio e il *re-uptake* di serotonina e noradrenalina, facilitando quindi i processi di inibizione della trasmissione del dolore. L'amitriptilina e la desipramina sono gli antidepressivi triciclici più studiati nel trattamento del dolore neuropatico in pazienti con PNDS³⁷. Le dosi necessarie per ottenere un effetto significativo sono in genere intorno o superiori a 100 mg/die, e a questi livelli è frequente anche l'insorgenza di effetti collaterali. Questi ultimi sono correlati alla loro azione anticolinergica e sono rappresentati da secchezza delle fauci, stipsi, visione offuscata, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica e aritmie cardia-

che. Sono inoltre controindicati nei pazienti con glaucoma. Gli antidepressivi triciclici hanno il vantaggio del basso costo, ma anche l'importante fardello di un'alta incidenza di effetti collaterali, tanto che è stato valutato che fino a un terzo dei pazienti trattati interrompe la terapia per l'insorgenza di uno di essi.

Il tramadolo, un agonista dei recettori μ degli oppioidi, si è dimostrato efficace nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa in uno studio clinico controllato della durata di 6 settimane in cui sono stati arruolati 131 pazienti diabetici esposti a un dosaggio medio del farmaco di 210 mg/die³⁸. Oltre che del dolore, il tramadolo ha portato a un miglioramento anche di alcuni aspetti della qualità della vita. L'estensione in aperto fino a 6 mesi di questo studio ha inoltre mostrato la persistenza, almeno fino a quel limite temporale, dell'effetto analgesico del tramadolo³⁹. Gli effetti collaterali più frequenti e significativi lamentati dai pazienti nel corso di entrambi gli studi sono stati stipsi, nausea e cefalea.

Due studi clinici della durata di 4 e 6 settimane rispettivamente hanno verificato l'efficacia dell'ossicodone nella terapia del dolore neuropatico in pazienti il cui dolore non era adeguatamente controllato con altre terapie. Dosi variabili fra 10 e 100 mg/die di ossicodone hanno permesso di ottenere un significativo miglioramento dell'intensità del dolore e della qualità della vita in questa tipologia di pazienti^{40,41}. Il fattore limitante l'uso a lungo termine degli oppiacei per questa indicazione è l'insorgenza di dipendenza e di effetti collaterali importanti. Un modo per ovviare a questo problema potrebbe essere quello di utilizzarli in combinazione con altri farmaci, come è stato realizzato nello studio di Gilron in cui la morfina è stata usata in combinazione con il gabapentin⁴². I pazienti trattati con morfina e gabapentin, pur utilizzando dosi inferiori di ciascuno dei due farmaci, hanno avuto una

maggiore riduzione del dolore rispetto a quella ottenuta quando curati con i due composti singolarmente.

Diversi altri composti sono stati utilizzati negli anni per il trattamento del dolore neuropatico (Tab. 3), ma le prove della loro efficacia sono tali che in genere vengono utilizzati come farmaci di terza scelta.

Alla luce dei risultati dei recenti trial clinici, le linee guida per il trattamento del dolore neuropatico formulate da più di una società scientifica sono state rielaborate negli ultimi anni. Nella tabella 3 vengono riportate in maniera sintetica le raccomandazioni formulate dall'American Society of Pain Educators (ASPE), dalla European Federation of Neurological Societies (EFNS) e dall'International Association for the Study of Pain (IASP) e si rimanda alle singole pubblicazioni per i dettagli⁴³⁻⁴⁵.

Un'alternativa alla somministrazione di farmaci per via sistemica è rappresentata dalle multiple applicazioni giornaliere di capsaicina allo 0,075% sulla cute delle zone dove si avverte il dolore⁴⁶. La capsaicina è un ingrediente del peperoncino rosso le cui proprietà antalgiche sembrano essere legate alla sua capacità di svuotare le terminazioni nervose delle piccole fibre amieliniche di tipo C, sia nella cute sia nel midollo spinale, dei granuli di sostanza P in esse contenute inibendo in tal modo la trasmissione del dolore.

Infine, nei casi di mancata risposta a più di un tipo di terapia farmacologica condotta per un tempo adeguato e a posologie corrette oppure nei casi di insorgenza di gravi effetti collaterali ai farmaci che ne impongano la sospensione oppure quando vi siano controindicazioni assolute che ne impediscano l'uso, possono essere usate terapie non farmacologiche quali l'agopuntura⁴⁷ e diverse tecniche di neuromodulazione elettrica^{48,49}. Del tutto recentemente è stata testata l'efficacia di una nuova modalità di terapia con elettrostimolazione, denominata FREMS (*frequency modulated neuro stimu-*

Tabella 3 Sintesi delle linee guida per il trattamento del dolore neuropatico.

Società (anno)	Farmaci di I ^a scelta	Farmaci di II ^a scelta	Farmaci di III ^a scelta
ASPE (2006)	Duloxetina Pregabalin Antidepressivi triciclici Ossicodone	Gabapentin Tramadolo Lamotrigina Venlafaxina Carbamazepina	Capsaicina Lidocaina topica Citalopram Topiramato
EFNS (2006)	Antidepressivi triciclici Pregabalin Gabapentin	Duloxetina Venlafaxina Tramadolo Ossicodone	Capsaicina Mexiletina Oxcarbazepina Topiramato Fluoxetina Citalopram
IASP (2007)	Duloxetina Venlafaxina Pregabalin Gabapentin Antidepressivi triciclici Lidocaina topica	Tramadolo Ossicodone	Lamotrigina Carbamazepina Oxcarbazepina Topiramato Citalopram Mexiletina Capsaicina

lation) completamente diversa nelle sue caratteristiche fisiche di applicazione dello stimolo da quelle finora disponibili. I risultati di uno studio pilota dimostrano un marcato effetto benefico sull'intensità del dolore così come su alcuni parametri di elettrofisiologia dopo solo 10 sedute di tale terapia⁵⁰. Un trial clinico policentrico internazionale, il cui protocollo prevede l'applicazione di tre cicli di terapia nel corso di un anno e che ha il duplice scopo di verificare i risultati dello studio precedente e di documentare eventuali effetti positivi sulle soglie di sensibilità cutanea oltre che sull'elettrofisiologia, è tuttora in svolgimento.

Terapia delle manifestazioni cliniche della neuropatia autonoma

La terapia delle manifestazioni cliniche della neuropatia autonoma si basa esclusivamente sull'uso di presidi e/o farmaci sintomatici. L'ipotensione ortostatica viene trattata con una dieta ricca di sale o provvedendo a innalzare la testa del letto; se tutto ciò non è sufficiente possono essere utili il fluoro-idrocortisone, l'eritropoietina o la midodrina. Spesso i pazienti diabetici con ipotensione posturale presentano ipertensione arteriosa in clinostatismo e particolare attenzione e cura dev'essere posta nel trattamento di questa condizione per non indurre un aggravamento iatrogeno dell'ipotensione ogni qual volta venga assunta la posizione eretta. La motilità gastrica può essere migliorata dalla metoclopramide, dal domperidone, dalla levosulpiride e dall'eritromicina per os, mentre le modificazioni dell'alvo risentono del trattamento con i comuni antidiarroidici o lassativi. Minzioni frequenti o, quando necessario, catectizzazione vescicale intermittente sono utili per trattare le alterazioni dello svuotamento vescicale, mentre gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) o l'iniezione intracavernosa di PGE1 forniscono in molti casi una soluzione al problema della disfunzione erettile dei pazienti diabetici.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. *Diabetic neuropathy: mechanisms to management*. Pharmacol Ther 2008;120:1-34.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy*. Ann Intern Med 1995;122:561-8.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. Diabetologia 1998;41:416-23.
- Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA et al. *Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion*. Diabetes Care 2006;29:340-4.
- 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 1998;352:837-53.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2000;23(suppl. 2):B21-9.
- Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. *Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy*. Ann Neurol 1997;42:727-36.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward J, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C et al. *Vascular risk factors and diabetic neuropathy*. N Engl J Med 2005;352:341-50.
- Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Kempler P, Fuller JH et al. *Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus*. Diabetologia 2005;48:164-71.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2003;348:383-93.
- Chalk C, Benstead TJ, Moore F. *Aldose reductase Inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD004572. DOI: 10.1002/14651858.CD004572.pub2.
- Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M et al. *Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy. The 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor – Diabetes Complications Trial*. Diabetes Care 2006;29:1538-44.
- Bril V, Buchanan RA, Ranirestat Study Group. *Long-term effects of ranirestat (AS-3201) on peripheral nerve function in patients with diabetic sensorimotor polyneuropathy*. Diabetes Care 2006;29:68-72.
- 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 2004;21:114-21.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA et al. *Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial*. Diabetes Care 2006;29:2365-70.
- Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W et al. *Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial*. Lancet 1998;352:1978-81.
- Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, Papageorgiou AA, Avramidis MJ, Mayroudi MC et al. *Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy*. Diabetes Care 1997;20:355-61.
- Sima AAF, Calvani M, Mehra M, Amato A for the Acetyl-L-Carnitine Study Group. *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 2005;28:89-94.
- Keen H, Payan J, Allawi J, Walker J, Jamal GA, Weir AI et al. *Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group*. Diabetes Care 1993;16:8-15.
- Ekberg K, Johansson B-L. *Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes*. Exp Diabetes Res 2008;2008:4579-12.
- Boulton AJM, Drury J, Clarke B, Ward JD. *Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy*. Diabetes Care 1982;5:386-91.

22. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. *Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy*. Pain 2005;116:109-18.
23. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S et al. *A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain*. Pain Med 2006;6:346-56.
24. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S et al. *A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain*. Neurology 2006;67:1411-20.
25. Wernicke JF, Raskin J, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S et al. *Duloxetine in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain: an open-label, 52-week extension of a randomized controlled clinical trial*. Curr Ther Res 2006;67:283-304.
26. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. *Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study*. Pain Med 2006;7:373-85.
27. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S et al. *Duloxetine vs routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain*. J Pall Med 2006;9:29-40.
28. Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, Smith TR, Raskin J, D'Souza DN et al. *An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain*. Pain Med 2007;8:503-13.
29. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJM. *Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control?* Diabetes Care 2007;30:21-6.
30. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. *Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial*. Pain 2004;110:628-38.
31. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. *Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. A randomized controlled trial*. Neurology 2004;63:2104-10.
32. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. *Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial*. J Pain 2005;6:253-60.
33. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. *Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial*. BMC Neurology 2008;8:33-45.
34. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. *Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens*. Pain 2005;115:254-63.
35. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M et al. *Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial*. JAMA 1998;280:1831-6.
36. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian DF. *Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain*. Arch Intern Med 1999;159:1931-7.
37. Saarto T, Wiffen PJ. *Antidepressants for neuropathic pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4, Art. No. CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2.
38. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P et al. *Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy*. Neurology 1998;50:1842-6.
39. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P et al. *Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy*. J Diab Complicat 2000;14:65-70.
40. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. *Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy*. Pain 2003;105:71-8.
41. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. *Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial*. Neurology 2003;60:927-34.
42. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. *Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain*. N Engl J Med 2005;352:1324-34.
43. Argoff CE, Backonja M, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE et al. *Consensus Guidelines: treatment planning and options*. Mayo Clin Proc 2006;81(suppl. 4):S12-25.
44. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T et al. *EFSN guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain*. Eur J Neurol 2006;13:1153-69.
45. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. *Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations*. Pain 2007;132:237-51.
46. Zhang WY, Li Wan Po A. *The effectiveness of topically applied capsaicin*. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:517-22.
47. Abuaisa BB, Costanzi JB, Boulton AJM. *Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study*. Diab Res Clin Pract 1998;39:115-21.
48. Kumar D, Marshall HJ. *Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation*. Diabetes Care 1997;20:1702-5.
49. Hamza MA, White PE, Craig WE, Ghoname EA, Ahmed HE, Proctor TJ et al. *Percutaneous electrical nerve stimulation. A novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain*. Diabetes Care 2000;23:365-70.
50. Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordoni MC et al. *Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy*. Diabetologia 2005;48:817-23.