

La terapia della neuropatia diabetica

Federico Bellavere

Divisione di Medicina Interna, Ospedale Classificato "Villa Salus", Venezia-Mestre

La terapia della neuropatia diabetica, nella forma sia somatica sia vegetativa (o autonoma), è argomento complesso e controverso, come è complessa e controversa la definizione di neuropatia diabetica. A tutt'oggi, infatti, sappiamo troppo poco su genesi, cause e progressione di questa temibile complicanza del diabete, seppure ben conosciamo la sua vasta diffusione (con stimata prevalenza in almeno 1/3 dei diabetici) e la sua associazione a scadente qualità di vita, ad alti costi di trattamento (Tabella 1) e a elevato tasso di mortalità per ogni causa (1-5). Della complessità dell'argomento se ne è avuta dimostrazione nel recente convegno di NEURODIAB 2012 in Dresda quando nella sessione dedicata alle ultime evidenze sul suo trattamento farmacologico si è scatenato un acceso dibattito, sostenuto persino da irrituale gestualità, tra le due anime scientificamente più attive in proposito: la "Scuola inglese" di Manchester e Sheffield e la "Scuola d'oltreoceano canedio-statunitense". Tutto ciò è stato di estremo interesse ed era ora che ci si confrontasse esplicitamente su due temi fondamentali strettamente correlati, i.e:

1. cosa si intende per neuropatia diabetica
2. quando (e come) questa debba essere trattata farmacologicamente.

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>

Sono così apparse chiare due posizioni: quella anglo-europea che considera la sussistenza di neuropatia principalmente in base alla presenza di sintomi correlabili e quella d'oltreoceano per cui ogni lesione del nervo nel diabete è da ritenersi foriera di neuropatia, quand'anche rilevata subclinicamente anche solo tramite studio elettrofisiologico (a quali parametri poi affidarsi rende ancor più intricato un discorso eminentemente tecnico che qui viene tralasciato). Ebbene, da quanto sopra, emerge che, in base alle due posizioni citate, la prevalenza di ciò che viene considerato come neuropatia diabetica è molto inferiore nel caso della prima assunzione (anglo-europea) rispetto alla seconda (canedio-statunitense), con ricaduta pratica, implicita e assai rilevante riguardante l'ordine numerico di pazienti che dovrebbero essere sottoposti a trattamento (molto inferiore nel primo rispetto al secondo caso). Qualcuno potrebbe obiettare che questa è una questione antica (e mai sopita da almeno vent'anni), tale da riproporre la questione sull'opportunità-necessità di trattare i diabetici con neuropatia solo in fase "clinica" o anche "subclinica" di malattia. Tuttavia, forse proprio in questi ultimissimi tempi qualche indicazione più affidabile sul "che fare", oltre alla diagnosi e alla "commiserazione del paziente" (come espresso in un famoso quanto pessimistico Editoriale *Lancet* degli anni '80) (6) è venuta alla luce anche grazie a un approccio che definirei più prudente nella diagnosi, più personalizzato nel trattamento e più cauto negli effetti individuali indesiderati dei farmaci prescelti (7).

Oltre alla commiserazione del paziente: a che punto siamo nella terapia della neuropatia diabetica?

In considerazione di quanto appena esposto, in questo, forse più che in altri campi della medicina, è da ritenersi imprescindibile un'accurata diagnosi per una conse-

Tabella 1 Costi della neuropatia diabetica in USA (valutazione annuale in milioni di dollari)

Costi comparati di diabetici	Senza neuropatia (55972)	Con neuropatia (2146)	X
Costi totali	\$ 24764	\$ 4919	5
Costi per ricovero	\$ 7282	\$ 1004	7
Costi extraricovero	\$ 14137	\$ 2548	5
Costi per emergenze	\$ 889	\$ 178	5
Costi per farmaci	\$ 5622	\$ 1098	5
Costi totali per diabete	\$ 5125	\$ 1296	5

Mod. da (3)

guente efficacia terapeutica. Infatti, ciò che noi andiamo a curare è relativo a cosa noi evidenziamo come neuropatia in termini qualitativi (tipo di neuropatia) e quantitativi (grado di gravità di neuropatia). In questo senso le recenti indicazioni sulla definizione di neuropatia diabetica emerse dal Toronto *Consensus Expert Panel* possono aiutarci non poco nella diagnostica (e nella positiva ricaduta terapeutica), magari tralasciando precedenti difformi e spesso contrastanti definizioni di questa affezione (Tabelle 2 e 3) (1).

In particolare, la citata *consensus* adotta per la prima volta in maniera definita un criterio nosografico duplice e basato cioè su:

1. grado di probabilità di sussistenza
2. grado di compromissione (gravità) dell'affezione.

Inoltre, nella *consensus* compare una qualche classificazione "tipologica", utile a un conseguente e più focalizzato approccio terapeutico, da non riservare alla forma definita "atipica" che richiede un trattamento "a sé stante", essendo sostenuta da differenti ordini patogenetici (Tabella 3).

Così, ad esempio, alla diagnosi (e classificazione) di neuropatia dolorosa e non invalidante dal punto di vista motorio o autonomico corrisponderà un trattamento diversamente finalizzato rispetto alla neuropatia mo-

toria o autonoma ma non (o scarsamente) dolorosa, secondo un moderno principio di *tailored therapy*, recentemente accreditatosi più in generale nella cura del diabete e delle sue complicanze.

Tale nuovo approccio diagnostico (e classificativo) vuole indurre il curante a una maggiore attenzione all'individualità del trattamento, seppure basato su evidenze cliniche, quale in un recente passato si era un po' perduto forse sull'onda di eccessivi entusiasmi derivati da evidenze troppo generalizzate, con conseguenti linee guida generaliste poi risultate deludenti nella pratica clinica quotidiana.

Pertanto, con il preciso intento di mantenere più chiara possibile la successiva argomentazione sulla neuropatia diabetica, pur a fronte della complessità dell'oggetto, tenterei una prima sintesi sui canoni principali della sua terapia dividendo questa in: eziologica, quando indirizzata a contrastare le cause che la procurano e sintomatica, quando finalizzata a contrastare i sintomi.

Dal momento che questi ultimi sono sostanzialmente, quantomeno per la forma somatica periferica, dolore-disestesie-parestesie da un lato e impotenza funzionale dall'altro (rispondenti rispettivamente a disordini delle piccole-medie fibre nel primo caso e delle fibre a maggior diametro dall'altro), potremmo anche considerare una ulteriore suddivisione di intento terapeutico in queste due classi di sintomaticità che, rispettivamente, fanno appunto riferimento a lesioni di fibre a nullo o basso tasso di mielinizzazione e, di converso, ad alto tasso di mielinizzazione o, se vogliamo, a fibre a molto lenta-lenta conduzione da un canto e a elevata conduttività dall'altro oppure, ancora, a fibre prevalentemente sensitive o vegetative e, alternativamente, a fibre del tutto motorie.

Tabella 2 Classificazione "classica" della neuropatia diabetica

Neuropatia subclinica	- da rilievo strumentale
Neuropatia clinica	- somatica - autonoma - focale

Tabella 3 Nuova classificazione della neuropatia diabetica

a. Per tipologia	
Tipica (DSPN)	Simmetrica, sensitivo-motoria lunghezza dipendente ad andamento cronico (da porre in relazione a danno metabolico o microvascolare per iperglicemia cronica)
Atipica (DPN)	Focale, radicolare, ad andamento fluttuante (da porre in relazione anche ad altro agente causale verso cui il diabete può essere concausa)
b. Per probabilità	
Possibile	Presenza di sintomi o segni
Probabile	Presenza di una combinazione di sintomi e segni
Confermata	Anormalità di conduzione nervosa (o indagine sulle piccole fibre) associata a sintomi o segni (uno o più)
Subclinica	Assenza di sintomi e segni con presenza di anormalità di conduzione nervosa (o indagine sulle piccole fibre)
c. Per gravità	
Grado 0	Assenza di anormalità di conduzione nervosa di sintomi, di segni
Grado 1a	Anormalità di conduzione nervosa, in assenza di sintomi e segni
Grado 1b	Anormalità di conduzione nervosa, presenza di segni (tipici di DSPN) ma assenza di sintomi
Grado 2a	Anormalità di conduzione nervosa, assenza o presenza di segni ma presenza di sintomi
Grado 2b	Anormalità di conduzione nervosa con segni di debolezza motoria (es. riduzione del 50% di dorsoflessione della caviglia) indifferentemente dalla presenza di sintomi

Proposta del Toronto Experts Panel 2009. Mod. da (1)

La terapia eziologica

La parte preponderante di questo obiettivo di trattamento è riservata al miglioramento dell'equilibrio glicemico (Tabella 4). Infatti, come dimostrato da molti studi, ma soprattutto da tre imponenti trial (DCCT-EDIC, NEURODIAB, UKPDS), seppure con assai diverso grado di evidenza, il calo della glicemia induce un miglioramento della funzionalità del nervo periferico e dei sintomi di neuropatia (8-14). Tuttavia, un'attenta lettura dei risultati di questi trial ci impone una valutazione forse meno pessimistica sul ruolo dell'iperglicemia come sola o principale causa della neuropatia diabetica,

in particolare nel tipo 2 e, di converso, sul ruolo che la correzione dell'iperglicemia comporta sulla funzionalità nervosa (12, 13). Quanto ora espresso è fonte di attuale accesissimo dibattito e di controverse indicazioni (esistono visioni diverse in proposito soprattutto tra la scuola europea e quella d'oltreatlantico come sopra accennato). Giusto per restare nell'ambito delle evidenze inoppugnabili al fine di fornire anzitutto indicazioni condivisibili, va da subito affermato che la correzione dell'iperglicemia si è dimostrata sì indubitabile mezzo per ottenere miglioramento della funzione nervosa e franca riduzione del rischio di contrarre neuropatia nel diabete tipo 1 (DMT1), ma non altrettanto nel diabete tipo 2 (DMT2). Infatti, secondo il DCCT tale rischio diminuisce di oltre il 60% nei pazienti DMT1 in stretto controllo metabolico rispetto a soggetti comparabili in trattamento ordinario e permane ridotto nei primi, seppure con graduale decremento, a ben 8 anni di distanza dall'abbandono del trattamento intensivo, così come emerge dallo studio epigono DCCT-EDIC (8, 9). Tutto ciò sottolinea che il beneficio raggiunto in questi pazienti con glicemia strettamente controllata dura nel tempo ed è frutto quindi di un miglioramento strutturale del nervo e non di una situazione funzionale meramente lega-

Tabella 4 Terapia «eziologica» (canoni principali)

Miglioramento glicemico
Correzione di eccesso di substrati (ARI)
Trofici del nervo: acido alfa-lipoico (ALA)
Ossigenazione tissutale: ACE-inibitori; superossidodismutasi (SOD), actovegina
Terapia non farmacologica

ta alla temporanea euglicemia. Qualche obiezione a tali deduzioni potrebbe essere posta, considerando che lo studio epigono EDIC in realtà non ha utilizzato gli stessi parametri di definizione di neuropatia precedentemente usati nell'originale studio DCCT, ma credo che, sostanzialmente, le evidenze appena esposte e le indicazioni conseguenti possano essere ampiamente condivise (15). Parimenti, in EURODIAB è stata dimostrata la forte relazione tra iperglicemia e maggiore prevalenza di neuropatia (10). Tuttavia, una serie di reanalisi dei dati provenienti da questo studio ha offerto spunti interessanti di dibattito, ponendo la questione se l'iperglicemia debba considerarsi la sola causa di maggior insorgenza di neuropatia o se a essa debba associarsi qualche altro fenomeno eziologico, quale una supposta carenza di ossigenazione del nervo per incompetenza dei *vasa nervorum*, a loro volta "vittime" di un alterato stato metabolico non solo legato a iperglicemia (12). In realtà, proprio da EURODIAB appare che in una considerevole quota (7%) di diabetici in eccellente controllo glicemico (emoglobina glicata, $HbA_{1c} < 7\%$) sussiste la neuropatia (11).

Quando poi si vanno ad analizzare i dati sulle complicanze neurologiche del diabete provenienti da un altro fondamentale studio, l'UKPDS, in questo caso però sul DMT2, contrariamente ai precedenti sopra citati che riguardavano il DMT1, si osserva che l'impatto dell'equilibrio glicemico sull'insorgenza e progressione di neuropatia è, pur qui, in qualche modo confermato, ma con assai meno eclatanza rispetto alle significatività evidenziate in DCCT ed EURODIAB. Anzi, aggiungerei, con differenze numeriche tra soggetti con equilibrio glicemico buono e scadente, non solo al di sotto di quanto ci si sarebbe atteso in base ai dati provenienti dagli studi sui tipi 1, ma con dati ai limiti della significatività, quando significativi, riguardanti un basso tasso di rischio di insorgenza (*hazard ratio* attorno a 1,1) (16, 17). È ben vero che i diabetici tipo 2 studiati sono notoriamente difforni clinicamente dai soggetti tipo 1 e caratterizzati da manifestazioni di complicanze diverse (si pensi all'apparato cardiovascolare). I tipi 2, quindi, paiono più prone ad altre interferenze eziologiche sulla neuropatia che va ad assumere così maggiori caratteri di patogenesi poliedrica (si pensi alla microangiopatia che nel tipo 2 risente di fattori come l'ipertensione arteriosa che risulta più pronunciata rispetto al tipo 1 ove, invece, la microangiopatia è eziologicamente maggiormente determinata da *noxa* metabolica). Nell'UKPDS emergono così altri fattori patogenetici di neuropatia diabetica, poco o nulla correlati all'equilibrio glicemico,

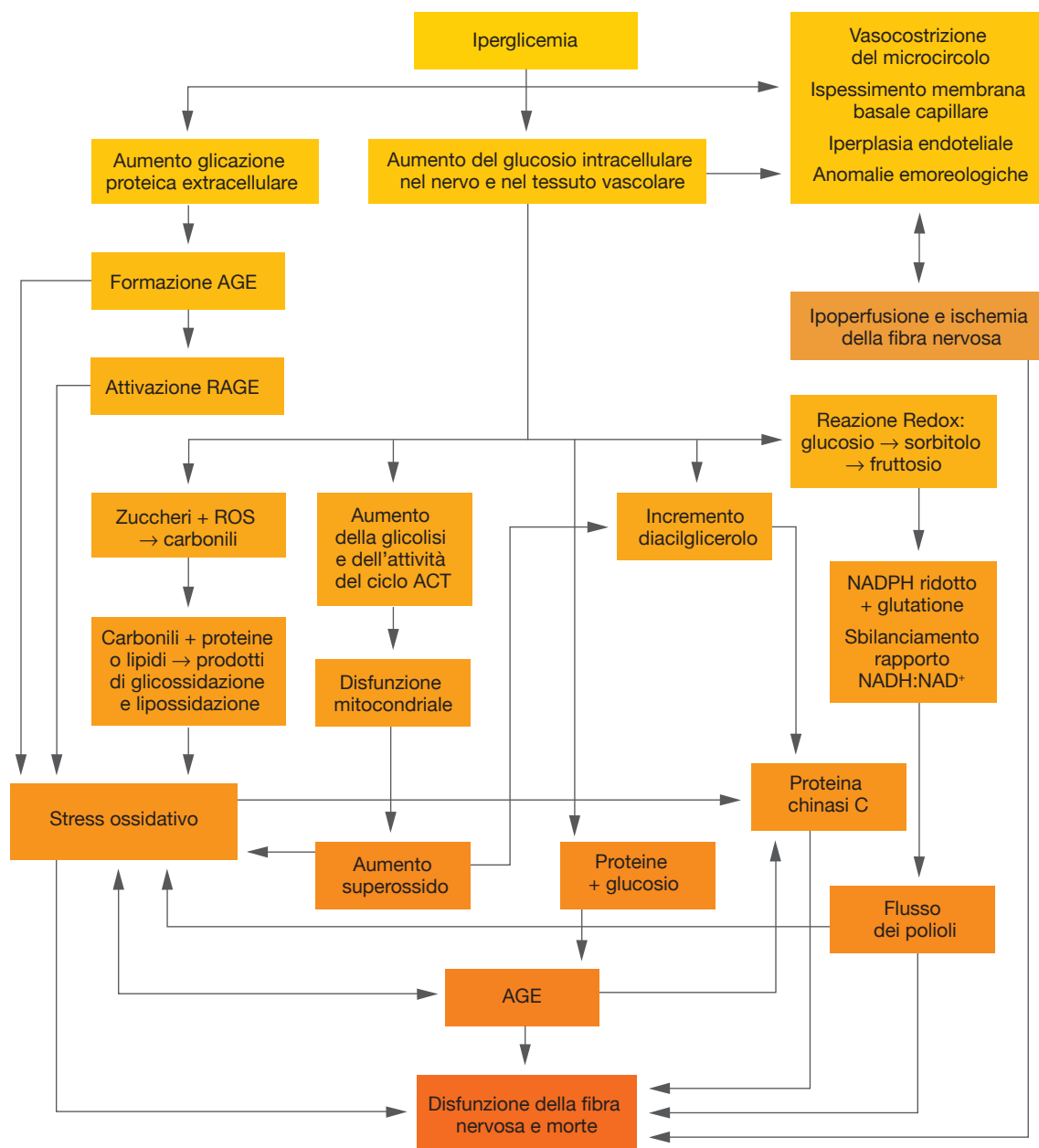
tali da far considerare ancor più, rispetto alle evidenze sopra citate in EURODIAB, come "rischio residuo" e/o "rischio alternativo" rispetto all'iperglicemia, essi stessi come (con)causali di sofferenza neurale. Peraltro, ulteriori importanti studi (Steno-2, VADT e ADVANCE) hanno confermato un sostanziale "ridimensionamento" della iperglicemia come causa principale di neuropatia (18–20). Quanto appena espresso ha, a mio avviso, una importanza clinica fondamentale per ben comprendere, su corretta base eziologica, il comportamento da tenere nel trattamento della neuropatia nel DMT2. È infatti esperienza comune e consolidata riscontrare nella nostra pratica quotidiana come con la correzione dell'equilibrio glicemico migliori solo in parte (quando migliora) la funzionalità nervosa dei nostri pazienti. Ciò trova ragione nell'attenta e disincantata lettura dei risultati dei grandi trial, quale si è appena tentata di proporre, seppure tale nuovo atteggiamento non deve essere inteso a conferma di un antico scetticismo (6) o, peggio, a invito a tralasciare il buon controllo metabolico, dato che comunque il suo raggiungimento è risultato utile, seppure con vario grado d'impatto, nella maggioranza dei trial riguardanti i tipi 2 e indiscutibilmente in quelli riguardanti i tipi 1. Si vuole qui semmai significare che la correzione dell'equilibrio glicemico è solo il primo dei passi possibili e l'unico fondato su chiare evidenze per un trattamento che è complesso, personalizzato, spesso incerto e corredato a volte da un blandito utile fideismo, ma sempre assolutamente doveroso.

Se la maggioranza delle evidenze dimostra che l'iperglicemia si associa a neuropatia, seppure in quota variabile di impatto, va da sé che, su principio fisiopatologico, ci si interessi di ciò che l'iperglicemia provoca come danno nelle fibre nervose, così da contrastarlo e prevenirlo. Si è a lungo sostenuto (e ancora oggi qualcuno sostiene) che la sofferenza neuronale nel diabetico derivi da un accumulo di substrati legati all'iperglicemia, che comporta l'attivazione di accumulo di sorbitolo nel nervo e, parimenti, un'alterazione del gradiente di mioinositolo intra/extracellulare. Su questo principio si è basato (e si basa) il trattamento con farmaci aldoso-reduttasi inibitori (ARI). Infatti, l'enzima aldoso-reduttasi entra nella formazione di sorbitolo da glucosio attraverso un meccanismo permissivo NADP(H) dipendente come prima tappa della via dei polioli che vede appunto il sorbitolo precedere la formazione di fruttosio. Si intende come in caso di iperglicemia in un tessuto come quello nervoso, non sensibile all'azione insulinica, possano accumularsi sorbitolo e fruttosio. Il sorbitolo, alcole il cui

catabolismo è lento, tende ad attrarre acqua nei tessuti ove viene a depositarsi, con conseguente riduzione funzionale del nervo. Il mioinositolo è un elemento trofico fondamentale del nervo, la cui concentrazione viene a diminuire intracellularmente anche per l'imbibizione della fibra nervosa operata dal ristagno di sorbitolo. Quindi, il razionale di un farmaco ARI è provocare l'inibizione della produzione di sorbitolo da glucosio bloccando l'enzima aldoso-reduttasi sopra citato. In realtà l'efficacia di tale azione è stata spesso criticata anche in passato proprio per il suo assunto teorico. Infatti, nelle situazioni di elevata iperglicemia per incompetenza insulinica, pur ammettendo che l'accumulo di sorbitolo endoneurale sia da considerare causa principale di neuropatia, è difficile credere che l'inibizione del solo enzima aldoso-reduttasi possa comportare salvaguardia dall'accumulo di sorbitolo a fronte di enormi incrementi glicemici in ordine del 100–200%, quali si rilevano in diabetici di difficile controllo metabolico. In ogni caso, ai non entusiasti di tale principio farmacologico è parso da sempre più opportuno e sensato indirizzare risorse verso il miglioramento dell'equilibrio metabolico che sta alla base effettiva della correzione dell'eccesso di substrati glicemici (quale il sorbitolo) piuttosto che attendere alla cura dei suoi nefasti effetti. In pratica, poi, dopo un iniziale entusiasmo per gli ARI negli anni '80-'90, questi sono stati abbandonati per palese scarsa efficacia. Di questi, solo l'*epalrestat* è attualmente utilizzato in Giappone e un recente tentativo di reintrodurre un nuovo ARI, *ranirestat*, dopo qualche positivo risultato iniziale, si è dimostrato non soddisfacente alla luce della recente evidenza che, pur a fronte di un suo (modesto) effetto sulla velocità di conduzione motoria, esso non produceva effetti significativi, rispetto a placebo, sulla funzionalità più complessivamente valutata tramite batterie composite di mTCNS (*modified Toronto Clinical Score*) e QST (*Quantitative Sensory Tests*) (21).

Altro motivo di grande attenzione nel campo della terapia eziologica della neuropatia diabetica è stato ed è tuttora, seppure con entusiasmo più sopito rispetto agli inizi, quanto è emerso in questi anni da studi, principalmente di scuola tedesca, sull'uso di *acido alfa-lipoico* (ALA). Il principio eziologico su cui si basa questa terapia è che ALA interverrebbe come antiossidante antagonista nella formazione di radicali liberi e, rispetto ad altri noti antiossidanti (es. vitamina C), godrebbe di discreto grado di liposolubilità, oltre che di idrosolubilità e quindi sarebbe particolarmente adatto a interagire con le fibre nervose, in essenza,

aumentando il grado di ossigenazione mitocondriale. ALA, pertanto, si porrebbe come agente migliorativo di ossigenazione tissutale "per via metabolica", interpretando al meglio la teoria patogenetica di Brownlee che prevede appunto l'interazione tra via metabolica e vascolare nella patogenesi della neuropatia, inducenti entrambe, e comunque, una situazione di sofferenza "ossigenativa" della cellula nervosa (Figura 1). Oltre alla ben nota azione antiossidante, vanno riconosciute ad ALA altre funzioni, quali: la capacità di migliorare la degradazione ossidativa del glucosio e quella di aumentare l'attività della ossido nitrico sintetasi (NOS) (e quindi un'azione ossigenativa tissutale per arteriolodilatazione ossido nitrico (NO-indotta). Inoltre, diminuisce VCAM-1 e quindi lo stato "infiammatorio" e l'adesività endoteliale; pertanto, la sola funzione antiossidante originariamente attribuita ad ALA sembra essere ora da ritenersi eccessivamente riduttiva (22). Le prime evidenze di un possibile ruolo di ALA nel trattamento della neuropatia diabetica risalgono a fine anni '90 e numerosi studi hanno fornito risultati controversi sulla sua efficacia (ALADIN I II II, SIDNEY I II) su cui forse non è il caso di soffermarsi più di tanto dato che il più recente studio NATHAN 1 ha, in qualche modo, posto i precedenti in seria discussione. Quest'ultimo, per complessità e vastità di intervento, merita senz'altro un commento che però, anche in questo caso, non può dirsi conclusivo sull'utilità di questo farmaco. Infatti, seppure il suo *endpoint* primario non sia stato raggiunto, forse anche perché eccessivamente ambizioso e consistente nell'obiettivo di vedere migliorati i molti parametri scelti come score composito (NIS-LL+7; i.e. *Neuropathy Impairment Score* valutato su arti inferiori + 7 test strumentali di conduzione nervosa), da esso si ricava comunque l'evidenza, non trascurabile, di un miglioramento, seppure ai limiti della significatività, di singoli parametri costituenti NIS-LL, in particolare di quelli legati al miglioramento della funzione neuromuscolare (intesa come miglioramento della forza sia in intensità generale sia in numero di soggetti). Considerato il fatto che lo studio citato ha preso in esame soggetti con neuropatia forse troppo lieve e di breve durata per poterne apprezzare l'evoluzione in soli quattro anni (quanto è durato lo studio), i pur modesti risultati ottenuti rimangono comunque gli unici positivi su valutazione di coorte e con metodica di randomizzazione-controllo, a fronte di una congerie di altri studi scoraggianti riguardanti la terapia eziologica della neuropatia diabetica. Non di ultima consi-

Figura 1 **Terapia eziologica della neuropatia diabetica: le tappe metaboliche del danno neuronale**

Mod. da DUBY JJ et al. Am J Health Syst Pharm, 2004

derazione è poi l'evidenza che comunque ALA è stato assai ben tollerato al dosaggio di 600 mg/die (23).

Tra i farmaci che hanno trovato sostegno di evidenza positiva nel trattamento della neuropatia diabetica troviamo anche l'*actovigina*, forse ben più nota alla recente cronaca sportiva per il probabile non conces-

so suo contributo a memorabili vittorie (ora disfatte) ciclistiche. Il meccanismo d'azione della actovigina è paradossalmente non dissimile da quello sopra elencato a riguardo dell'ALA. In particolare, essa si presta a un miglioramento dello stress ossidativo, aumenta la captazione cellulare dell'ossigeno e la sua utilizzazio-

ne, verosimilmente agendo anch'essa come induttore di NOS a livello precapillare, quindi determinando anche vasodilatazione arteriolare nonché, pare, migliorando il catabolismo glucidico per via ossidativa. Avrebbe anche una funzione simil-insulinica nel trasporto cellulare del glucosio (24, 25). Un recente lavoro di scuola tedesca ha dimostrato l'utilità dell'actovegina dopo circa 4 mesi di trattamento alla dose di 1800 mg/die (preceduta da trattamento per via endovenosa (ev) con 2000/mg die per circa un mese) nel significativo miglioramento di molti parametri funzionali alterati in corso di neuropatia in diabetici tipo 2, quali: sensibilità pallestesica (VPT), score totale dei sintomi (TSS) basato su riscontro dei quattro sintomi fondamentali dolore, bruciore, parestesia, anestesia, come duplice *endpoint* primario funzionale, nonché sul generale miglioramento della qualità di vita rilevato con apposito questionario (SF-36) come *endpoint* secondario (26). A fronte di risultati positivamente eclatanti, secondo questo studio non si sarebbero notati eventi avversi. Tuttavia, non solo per quanto siamo influenzati dalle notizie di cronaca sportiva sull'uso-abuso di actovegina, ma anche in considerazione della unicità (a tutt'oggi) dei dati citati, credo sia opportuno attendere nuove conferme sull'effetto di questo farmaco nel trattamento della neuropatia diabetica.

Ancor più *up-dating* - seppure ancora in iniziale fase di valutazione - può essere considerato l'utilizzo dei fibrati (in particolare del fenofibrato) nel trattamento eziologico della neuropatia diabetica. Uno straordinario messaggio in tal senso proviene da un inatteso risultato dello studio FIELD: il *fenofibrato* diminuisce di circa il 30% il rischio di amputazioni in diabetici indipendentemente dalla presenza di macroangiopatia (27). Di converso, è ben noto il ruolo positivo del fenofibrato nel ridurre l'insorgenza di retino e nefropatia nel diabetico, dimostrando così un qualche ruolo protettivo sul microcircolo (28). Ora, a forte sostegno di quanti indicano la patogenesi della neuropatia basata sostanzialmente su un deficit ossigenativo, sia esso di origine "metabolica" quanto "anatomico-funzionale", cioè dovuto a disfunzione dei *vasa nervorum*, si pone in effetti la questione che il fenofibrato, diminuendo il livello di acidi grassi liberi (e immagazzinati nel fegato) e favorendo quindi un assetto lipoproteico migliore con prevalenza di lipoproteine ad alta densità, indurrebbe un miglioramento della insulino-sensibilità e della concentrazione plasmatica di insulina, entrambi fattori importanti nella dinamica vascolare per quanto comporta l'insulina a livello precapillare con attivazione simpatica secondaria (29-32).

È sensazione comune a chi frequenta meeting scientifici sul tema (assai dibattuto anche in NEURODIAB 2012, Dresda) che tale ipotesi di trattamento stia prendendo piede sulla scorta di quanto si sta già evidenziando per le complicanze microvascolari del diabete. Tuttavia, l'unico lavoro presente in letteratura avente come scopo la valutazione dell'effetto del miglioramento dell'assetto lipidico come fattore migliorativo della funzione nervosa nei diabetici risale a vari anni fa ed è il *Fremantle Diabetes Study* (33).

Sono stati sperimentati altri farmaci nel trattamento eziologico della neuropatia diabetica, tuttavia con successo assai inferiore rispetto ai sopramenzionati. Essi sono elencati sinteticamente nella seconda parte della **Tabella 5**. Non vengono altresì riportati quelli che non hanno dimostrato sufficiente efficacia o che hanno procurato effetti collaterali gravi tali da non potersi più proporre nella pratica clinica.

La terapia sintomatica della forma somatica "simmetrica distale"

Essa riguarda soprattutto la gestione del dolore neuropatico che risulta, nelle sue varie forme (34), il sintomo principale della neuropatia diabetica. Per il vero, altri sintomi importanti, seppure meno frequenti, quali parestesia, disestesia e analgesia, sono senz'altro da considerare, ma non hanno trovato a tutt'oggi un adeguato supporto terapeutico se non in quanto già contemplato nel trattamento eziologico.

Il dolore neuropatico trova un rimedio terapeutico in una serie nutrita di composti e, tuttavia, nel caso peculiare del paziente diabetico bisogna valutarne, oltre l'efficacia, la tollerabilità nel lungo periodo (dato che in questo caso si tratta di un trattamento cronico). Inoltre, il paziente diabetico presenta spesso, se non sempre, co-morbilità di altre complicanze, soprattutto renali e cardiovascolari, che limitano fortemente la scelta dell'antidolorifico per possibile innesco di effetti collaterali in distretti, quali i citati, già palesemente o, peggio, silentemente minati. La trattazione che segue si propone pertanto, sempre in un'ottica di concreto utilizzo clinico, non solo di evidenziare l'efficacia dei singoli composti disponibili, ma anche di allertare sulla loro possibile nociva interferenza con altri impiegati per la cura di altre complicanze, precauzione non molto frequentemente considerata nei trial clinici, così come nella pratica clinica.

Tabella 5 **Terapia eziologica della neuropatia diabetica**

Farmaco	Meccanismo d'azione	Studi effettuati	Risultati clinici
ARI - Epalrestat - Ranirestat - Fidarestat	Inibitori dell'aldoso-reduttasi	Prevenzione di accumulo di sorbitolo endoneurale. Fidarestat previene lo stress ossidativo in ratti diabetici	Epalrestat è ben tollerato e approvato in Giappone Ranirestat pare migliorare la conduzione motoria nervosa ma con assente beneficio clinico Fidarestat dà effetti collaterali
Acido alfa-lipoico (acido tiotico)	Antiossidante. Attivatore della piruvato chinasi	Miglioramento di alcuni parametri di funzione nervosa	Approvato in Germania. Controversa azione positiva secondo recenti studi
Actovegin	Aumento di <i>uptake</i> di ossigeno (e glucosio) aumento di <i>turnover</i> di ATP	Incremento di metabolismo cerebrale in ratti con <i>stroke</i> sperimentale	Migliora i sintomi di neuropatia, la sensibilità vibratoria, la qualità di vita
Fibrati (fenofibrato)	Antilipidico	Migliora la sensibilità insulinica e la dinamica vascolare periferica	Fenofibrato riduce il rischio di amputazione in diabetici senza macroangiopatia. Migliora la funzione nervosa
Acetil-L-carnitina	Ricostruzione fosfolipidica di membrana cellulare. Migliora la funzione respiratoria mitocondriale (?)	Migliora la funzione e vascolarizzazione neurale del nervo sciatico nel ratto	Miglioramento di conduzione motoria e rigenerazione nervosa
Pentossifillina	Migliora la funzione del microcircolo. Antiossidante	Efficace nel ratto dubbia efficacia nell'uomo	Migliora la sensibilità vibratoria
C-peptide	Effetto su microcircolo (?)	Migliora la dinamica del microcircolo	Migliora la neuropatia sensitiva e autonoma
Nerve growth factor (NGF)	Fattore neurotrofico	Migliora la conduzione nervosa in ratti e gatti	Qualche risultato sulla neuropatia sensitiva ma produce effetti collaterali

Da trial con effetto positivo per farmaco considerato (vedi testo)

Gli antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (TCA) hanno una lunga storia di controverso intervento nel trattamento del dolore neuropatico nel diabetico per le cui caratteristiche fisiopatologiche si rimanda a trattazione maggiormente finalizzata (35). I TCA agiscono come inibitori del *reuptake* di norepinefrina (NE) e serotonina (SRT) a livello dei fascicoli nervosi discendenti deputati al controllo del dolore. Vengono utilizzati principalmente:

- *amitriplina* 10–15 mg/die
- *imipramina* 25–150 mg/die
- *nortriptillina* 25–100 mg/die.

La loro efficacia si basa soprattutto su una consolidata tradizione clinica, più che su trial ben costruiti; tuttavia essi sono forieri di frequenti disturbi collaterali che ne sconsigliano spesso l'uso nel paziente diabetico. Essi possono indurre aritmie non solo per il mantenere l'attività adrenergica, ma forse anche per una intrinseca attività anticolinergica. Sono quindi controindicati nel cardiopatico e, inoltre, provocano ipotensione posturale e aumento della frequenza cardiaca, con netta controindicazione, quindi, per chi soffre di disautonomia anche lieve. Inducono anche glaucoma. Tutte queste manifestazioni e di-

sordini sono quasi sempre presenti nel diabetico, dal che ne deriva il suggerimento di un loro uso estremamente prudente. Ciò, a fronte di una non proprio consolidata evidenza di efficacia, quantomeno a basso dosaggio, tanto da giustificare l'impiego in istanza successiva rispetto alle categorie di farmaci presi in esame a seguito.

Gli anticonvulsivanti

Gli anticonvulsivanti sono ormai da quasi un trentennio in uso nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa. Essi agiscono come inibitori dei canali del calcio nella membrana neurale e sono qui elencati con relativo dosaggio consigliato:

- *carbamazepina* 200–600 mg/die
- *gabapentin* 300–3600 mg/die
- *pregabalin* 150–600 mg/die.

La carbamazepina è stata senz'altro il capostipite di questa classe ed esistono prove sufficienti della sua efficacia. Tuttavia, il suo impiego si associa spesso a leucopenia, parestesie, vertigine, senso di letargia ma, soprattutto, può indurre la sindrome di Stevens Johnson.

Il gabapentin ha in qualche modo sostituito (non sempre necessariamente) il trattamento con carbamazepina.

Varie evidenze ne giustificano l'uso specie ad alto dosaggio, al quale si deve giungere per attenta titolazione individuale e per dosi incrementali di 200 mg in tratti di tempo scalari non inferiori alla settimana. Il suo impiego, come nel caso della carbamazepina, può comportare senso di letargia e ipostenia fino all'atassia ed è da evitare in caso di sussistenza di insufficienza renale e nel soggetto depresso. Ad alto dosaggio è stata imputata favorire situazioni psichiche estreme, fino al suicidio.

Pregabalin è attualmente considerato dalla scuola canedio-statunitense il composto di prima scelta nel trattamento della neuropatia diabetica. In realtà, recentissime evidenze hanno posto in serio dubbio tale assunzione, come a seguito verrà esplicitato accennando a COMBO-DPN Study (36). Il suo impiego determina comunque effetti collaterali non indifferenti per il diabetico, quali ritenzione di fluidi con insorgenza di edema declive, fino alla scompenso cardiaco.

I farmaci inibitori selettivi del reuptake presinaptico di SRT e NE

I farmaci inibitori selettivi del *reuptake* presinaptico di SRT e NE meritano una trattazione a parte e tra essi sicuramente il più utilizzato e conosciuto è la duloxetina, con dosaggio consigliato di 60 mg/die preceduto da breve titolazione (una settimana) a 30 mg/die.

Essa ha avuto recentissimamente un importante riconoscimento di efficacia dai dati del citato COMBO-DPN Study, non ancora espresso in piena pubblicazione, che la pone addirittura, secondo la scuola europea, come farmaco di prima scelta o, secondo la scuola d'oltreoceano, alla pari (per ora) di pregabalin (36, 37). COMBO-DPN Study è infatti una valutazione comparativa tra

duloxetina e pregabalin al dosaggio rispettivamente di 60 mg/die e 300 mg/die. In esso duloxetina ha dimostrato di essere non solo più efficace ma addirittura più tollerata di pregabalin (Tabella 6), capovolgendo radicalmente quanto espresso solo un anno fa nientemeno che nelle linee guida dell'*American Academy of Neurology* (AAN) (2), immediatamente recepite dall'*American Diabetes Association* (ADA). Invero, nella nostra pratica clinica da anni avevamo apprezzato la positività del trattamento con duloxetina, anche per i relativamente infrequenti effetti collaterali (se adeguatamente titolata), consistenti in vertigine, sonnolenza, nausea, essendo elemento di unica seria cautela la presenza di depressione.

Poiché pregabalin e duloxetina, oltre a rappresentare rispettivamente il farmaco di prima scelta antiteticamente (almeno finora) sulle due sponde dell'Atlantico, sono comunque i composti più utilizzati nel trattamento della neuropatia dolorosa (non solo diabetica), credo valga la pena spendere qualche parola sulla attuale *querelle* che si è instaurata sulla preferenza dell'uno o dell'altro e che ha suscitato (come sopra accennato) in NEURODIAB 2012 a Dresda un "franco e caloroso" dibattito.

Sulla scorta di un minuziosissimo lavoro di revisione effettuato da Vera Bril, consistente in una metanalisi derivata da dati provenienti dalla valutazione di ben 1960 articoli di letteratura sul tema neuropatia dolorosa pubblicati dal 1960 al 2008 e di cui solo 79 incontravano i rigidi criteri di "riconosciuta rilevanza" e quindi solo essi prescelti come fornitori di dati, AAN arrivava a proporre solo lo scorso anno, come detto, linee guida basate su evidenze (rilevate appunto da metanalisi, come a seguito discusso) per una classificazione di priorità dei farma-

Tabella 6 COMBO-DPN Study

Segni/sintomi (scostamento da linee di base)	Duloxetina	Pregabalin	p
Brief Pain Modified Short Form: BPI-MSF (valore medio)	-2,3 (0,11)	1,7 (0,11)	<0,001
Neuropathic Pain Symptom Inventory: NPSI	-19,4 (0,98)	-14,7 (0,98)	<0,001
Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS	-3,1 (0,26)	-2,1 (0,26)	<0,005
>50% riduzione BPI-MSF dopo 8 settimane	40,3%	27,8%	<0,001
I più comuni effetti avversi (> 10% dei soggetti)			
Vertigine	7,2%	15,1%	<0,001
Sonnolenza	10,0%	10,9%	ns
Nausea	14,2%	6,5%	<0,001

ci per il trattamento della neuropatia dolorosa. Fra essi, come raccomandazione A era posto pregabalin, mentre in raccomandazione B c'era la duloxetina assieme ad altri ben noti (gabapentin, amiripitilina ecc.). Fra le varie possibili obiezioni che furono poste a tali linee guida scaturite da detta metanalisi fu che pregabalin non risultava migliore di duloxetina nel ridurre il dolore ma che la maggiore evidenza di beneficio che lo portava in raccomandazione A derivava da ben 3 studi di classe 1 (che richiedevano, fra l'altro, la conduzione a termine in almeno l'80% dei soggetti in *baseline*) secondo AAN e quindi, in sostanza, studi meglio condotti rispetto a un solo studio di classe 1 per duloxetina. L'evidenza poteva essere quindi letta nel senso che duloxetina soffriva di quantità e qualità di studi inferiore più che di evidenza di minore efficacia, come per altro implicitamente ammesso (2). Pertanto, non sorprende che ora il COMBO-DPN *Study* capovolga l'assunto precedente, a netto favore di duloxetina. Infatti, questo studio è di diretta comparazione dei due farmaci e vede inclusi 811 soggetti sottoposti a trattamento differenziato con duloxetina a 60 mg/die e pregabalin a 300 mg/die. L'*endpoint* primario dello studio era la valutazione della combinazione dei due composti in soggetti con neuropatia dolorosa non rispondenti al singolo composto somministrato anche ad alto dosaggio. Tuttavia, ciò che è apparso di maggiore interesse è la superiorità in efficacia di duloxetina rispetto a pregabalin, a fronte di parità, se non di inferiore comparsa di effetti collaterali (Tabella 6).

Gli oppioidi

Gli oppioidi sono poco usati e, per il vero, poco consigliati nel trattamento della neuropatia diabetica. In effetti il loro impiego sarebbe, fisiopatologicamente, più consoni nel trattamento del dolore di tipo nocicettivo che del dolore neuropatico ove la *noxa* risiede nella fibra nervosa e non alla sua sede terminale. Inoltre, come universalmente noto, gli oppiacei trovano giustificazione in trattamenti di breve-media durata e non in terapia cronica, non solo per la loro capacità di determinare assuefazione, ma anche per i pesanti effetti collaterali che essi inducono; basti pensare alla stipsi, alla nausea, all'anoressia, alla letargia, disturbi che diventano incompatibili con l'attività quotidiana e particolarmente indesiderabili nel soggetto diabetico. Tuttavia, l'uso degli oppiacei nel trattamento della neuropatia diabetica può essere giustificato per breve periodo quando si assista a subitanea riaccensioni del dolore in soggetti già in trattamento o in trattamento inadeguato per cui l'atteso

effetto del farmaco antidolorifico scelto sia temporalmente non sufficiente per sedare il dolore del paziente (*primum sedare dolorem*) o anche *ab initio* nei pur infrequenti casi in cui la neuropatia dolorosa abbia un esordio subitaneo e violento per cui il necessario tempo di "titolazione" dell'antidolorifico scelto lasci troppo a lungo il paziente in condizioni di sofferenza.

Il tramalodolo, con dosaggio variabile fino a 200 mg/die, è il più usato tra gli oppiacei nella pratica clinica (38). Ciò è dovuto soprattutto alla sua versatilità d'impiego, alla bassa induzione di assuefazione, alla scarsa incidenza di effetti collaterali, quando paragonato ai "classici" oppiacei, tanto da farlo ritenere "un loro parente lontano". Ciò non di meno, il suo utilizzo trova una ragione solo temporanea nel trattamento della neuropatia diabetica per quanto sopra espresso su tale categoria di farmaci.

L'ossicodone, con dosaggio raccomandato da 10 mg a 60 mg 2 volte al dì, si è dimostrato efficace nel trattamento del dolore neuropatico. È invalso un suo uso anche in associazione a duloxetina, essendo meno consigliabile quella con gabapentin. È tuttavia ancora basso il livello di evidenze che giustifichi tale associazione, seppure l'interazione tra detti farmaci sembra non comportare effetti particolarmente negativi (39-41). È ovvio comunque il richiamo all'attenzione sugli effetti collaterali già citati degli oppioidi, i quali possono essere alleviati nella recente formulazione commerciale in composizione con naloxone.

Gli antinfiammatori non steroidei

Utilizzando questa categoria di farmaci esistono evidenze di miglioramento a breve e medio periodo della sintomatologia dolorosa nella neuropatia diabetica; tuttavia essi non sono da ascrivere a un vero trattamento cronico di detta affezione (1, 42).

Quale farmaco scegliere in prima istanza per la forma dolorosa?

Per la dovuta cautela sulle interazioni e sulle patologie concomitanti vedi Tabella 7 (7).

Sempre, nella pratica medica, ma particolarmente nel caso della neuropatia diabetica, la terapia deve essere confezionata individualmente, *tailored* come ora amano chiamarla gli anglosassoni (dopo vent'anni di *clustering* ed eccessivo fideismo in grandi studi di popolazione a origine di mal interpretati *evidence based*

Tabella 7 **Terapia sintomatica della neuropatia diabetica dolorosa: sintesi evidenze**

Classe	Farmaco	Dose (mg)	NNT	NNH	Eventi avversi
Triciclici	Amitriptilina	25–150	1,3–3	2,8	++++
	Imipramina	25–150	2,4	2,7	++++
Anticonvulsivanti	Gabapentin	900–3600	2,9	3,7	++
	Pregabalin	150–600	4	5,2	++
SNRI	Venlafaxina RP	150–225	4,5–5,2	ND	++
	Duloxetina	60	5,2	7,9	++
Oppioidi	Tramadololo	50–400	3,4	7,8	+++
	Ossicodone CR	10–60	2,6	ND	++++

NNT: number needed to treat come parametro di buona efficacia quanto più basso; NNH: number needed to harm come parametro di maggiore possibilità evento avverso quanto più basso. (N.B. dati precedenti COMBO-DPN Study). Mod. da (7)

medicine e conseguenti opinabili linee guida...). È necessario pertanto un nuovo approccio che tenga conto sia delle ultime evidenze derivate da trial affidabili sia dalla conoscenza delle singole caratteristiche del malato su cui tradurre dette evidenze: una valutazione “bilanciata”, spesso non facile, che impegna profondamente le conoscenze, la capacità diagnostica, la determinazione del curante (39). Sono principi che, peraltro, stanno alla base della condotta medica da sempre e che i nostri maestri non si stancavano di rammentarci.

Ora, alla luce di quanto sopra illustrato e degli ultimissimi dati di letteratura, giusto a evitare di cadere nell'eccesso contrario di favorire una esagerata individualizzazione interpretativa nel trattamento della neuropatia diabetica, penso, con tutta la prudenza del caso, che si possa suggerire una indicazione di massima (come a seguito elencato) in ordine di possibile preferenza di intervento farmacologico:

1. duloxetina è verosimilmente il farmaco in cui il rapporto efficacia/effetto indesiderato è risultato più favorevole e dovrebbe essere quindi considerata come primo approccio terapeutico. Tuttavia, dovrà essere somministrata con cautela in soggetti con turbe comportamentali e grave insufficienza renale. Potrebbero comparire vertigine e instabilità nella marcia, ma generalmente tali disturbi sono di modesta entità e regrediscono con la sospensione eventuale del farmaco che deve però essere sempre graduale (almeno un paio di settimane);
2. pregabalin è senz'altro un valido farmaco per il trattamento della neuropatia dolorosa, non solo diabetica, ampiamente utilizzato e suggerito come farmaco

di prima scelta dall'AAN. Tuttavia tale indicazione, come sopra discusso, è stata profondamente inficiata dal recentissimo COMBO-DPN Study ove esso si è dimostrato meno efficace della duloxetina. Pregabalin potrà essere impiegato quindi quando il trattamento con duloxetina risulti inefficace o intollerato, seppure i dati di cautela per tipologia di pazienti (insufficienza renale) e gli effetti collaterali siano simili a quelli riscontrati con duloxetina. Esso, però, può indurre aumento ponderale, evento sicuramente non gradito nel diabetico tipo 2 (43). La somministrazione combinata di pregabalin e duloxetina non ha mostrato risultati molto incoraggianti, sempre in COMBO-DPN Study;

3. gabapentin, anch'esso vastamente utilizzato, in particolare oltre oceano, avrebbe dimostrato, almeno secondo la metanalisi di Bril, un rapporto efficacia/intolleranza inferiore a pregabalin (2). È richiesta particolare cautela in caso di insufficienza renale, anche lieve, evento tutt'altro che raro nel diabetico. Gabapentin è sconsigliabile in soggetti con turbe psichiche. La sua biodisponibilità risulta comunque minore rispetto a pregabalin come, per altro, la sua maneggevolezza nel trattamento quotidiano a lungo termine (44, 45). Esso è infatti considerato farmaco “precursore” di pregabalin, a cui quindi dovrebbe succedere nei criteri di scelta terapeutica;
4. carbamazepam, seppure efficace, comporta una serie di maggiori effetti collaterali rispetto ai precedenti, non solo per quanto peculiarmente noto e sopra riportato (fra cui la temibile sindrome di Steven Johnson), ma anche per indurre una maggiore compromissione delle funzioni neuropsicologiche (46);

5. i TCA, a fronte di una loro riconosciuta efficacia, determinano una serie di effetti collaterali che ne limita l'uso in diabetici, come sopra affermato. Si considerino, in particolare, i loro negativi effetti sull'apparato cardiovascolare (induzione di tachicardia, aritmia, ipotensione posturale, ecc.) in soggetti che, notoriamente, sono in gran parte affetti da cardiopatia ischemica cronica, quand'anche in grande percentuale (oltre 10%) nella sua temibile forma silente. Inoltre, il diabetico con neuropatia periferica spesso soffre di neuropatia vegetativa con già scarso controllo della frequenza cardiaca e tendenziale, quando non eclatante, ipotensione ortostatica, disturbi potenzialmente aggravabili dall'uso di TCA. Attenzione poi al glaucoma subclinico nel diabetico. Tuttavia, nonostante il rischio di effetti indesiderati, quali i citati, può essere necessario ricorrere ai TCA nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa, data la sua frequente associazione con la depressione e l'insonnia (7). Ciò dovrà avvenire con estrema cautela;
6. gli oppiacei, come sopra affermato, dovrebbero trovare ragione d'impiego solo per breve periodo, anche in associazione con duloxetina (o anticonvulsivanti, però con più cautela), dati gli effetti collaterali noti a chiunque. Il tramaldolo è suggerito in prima istanza (1).

Nota a termine sul trattamento della forma somatica "simmetrica distale"

La sequenza di farmaci appena esposta, a cui mi sono permesso di dare anche un ordine di preferenza con criterio del tutto personale e tuttavia basato su recentissime evidenze non ancora completamente emerse in letteratura (da sintesi interventi NEURODIAB 2012), non è comprensiva di quanti di essi compaiono disponibili nella pratica medica e sopra in buona parte riportati in discussione nel capitolo riguardante la terapia sintomatica. Tuttavia, poiché oggi l'attenzione del terapeuta si focalizza principalmente su questi ultimi, ho ritenuto opportuno soffermarmi su di loro, evitando dispersioni su eccezionalità d'intervento a ragione di rarità di condizioni cliniche per cui si rimanda a trattazioni più ampie della presente (47). Si è qui preferito, più che elencare vastamente, commentare con approccio comparativo, seguendo la classica valutazione del rapporto tra effetto benefico e indesiderato, su quanto in farmacologia abbiamo maggiormente in confidenza e a disposizione, con visione orientata squisitamente alla pratica clinica quotidiana, seppure con spirito ben attento alle ultimissime novità ancora in evoluzione in questo campo.

La terapia sintomatica della forma "autonomica"

Essa si caratterizza per una certa peculiarità poiché è invalso l'uso, a mio avviso giustificato, di trattare la disfunzione del sistema nervoso autonomo (o vegetativo) nel corso di diabete come argomento non necessariamente correlato alla disfunzione del sistema nervoso periferico propriamente detto. Ciò trova una qualche ragione dal punto di vista anatomo-funzionale e pure da evidenze cliniche. Infatti, il sistema nervoso autonomo, pur facendo anatomicamente parte della componente nervosa periferica, è costituito esclusivamente da fibre di piccolo diametro e a scarso (fino a nullo) rivestimento mielinico e quindi a lenta conduzione e ad alta probabilità di lesione, mentre le fibre afferenti ed efferenti ai distretti periferici del corpo si caratterizzano per ampia varietà anatomica-funzionale come precedentemente accennato (15). Inoltre, nel sistema nervoso autonomo esiste notoriamente un meccanismo di controllo che definirei "a contrappeso" tra la così detta componente "parasimpatica" (in cui l'innervazione vagale ha un ruolo fondamentale per oltre metà dell'organismo) e quella "simpatica", rispettivamente a efferenza colinergica-gangliare distale e a efferenza noradrenergica-gangliare prossimale. È pertanto intuitibile come nei disordini del sistema nervoso autonomo sia da considerare, oltre che la mera disfunzione delle singole fibre, anche il rapporto di funzionalità residua tra le due componenti (parasimpatica e simpatica), rendendo l'analisi dei disordini e la loro terapia spesso assai complesse. Quanto ora riferito ha la finalità di puntualizzare la diversità strutturale del sistema nervoso autonomo che giustifica, appunto, una trattazione a parte dei disordini ad esso correlati nel pur vasto capitolo delle disfunzioni nervose in corso di diabete, dovendosi qui rimandare un più ampio approfondimento di tale argomento a trattazioni specifiche (48). Si riportano comunque alcuni appunti schematici sulle principali disfunzioni vegetative rinvenibili in pazienti diabetici e con relativi metodi di possibile valutazione diagnostica (Tabelle 8 e 9).

Nella impossibilità di presentare la terapia di tutte le disfunzioni vegetative possibilmente riscontrabili nel diabetico, data la vastità e ubiquitarietà delle fibre del sistema nervoso autonomo nell'organismo, si sceglie qui di focalizzare l'attenzione sulle più frequenti e gravi disfunzioni, riguardanti sostanzialmente tre principali distretti: cardiovascolare, gastrointestinale, urogenitale.

Tabella 8 Neuropatia autonoma: sintomatologia correlata a disfunzione distrettuale

Funzione	Sintomi
Pupillare	Pupille piccole, perdita dell' <i>hippus</i> , ridotta risposta alla luce
Cardiovascolare	Tachicardia a riposo, perdita della aritmia respiratoria, ipotensione ortostatica
Gastrointestinale	Disfagia, senso di ripienezza gastrica, nausea, vomito, diarrea acquosa, stipsi, incontinenza
Vescicale	Aumento dell'intervallo fra le minzioni, esitazione, gocciolio, incontinenza, infezioni ricorrenti, pneumaturia
Genitale	Impotenza, eiaculazione retrograda
Sudororipara	Anidrosi estremità inferiori, iperidrosi metà superiore, sudorazione gustativa al collo e faccia
Termoregulatoria	Inversione del gradiente termico cutaneo, ipertermia estremità inferiori, ipotermia
Ormonale-metabolica	Ritardato recupero all'ipoglicemia, assenza di sintomi d'allarme di ipoglicemia

Tabella 9 Neuropatia autonoma: la diagnostica

Funzione	Diagnostica strumentale
Pupillare	<i>Pupill Cycle Time Reflex</i> , pupillometria, test farmacologici
Cardiovascolare	<i>Test cardiovascolari computerizzati, analisi spettrale della frequenza cardiaca e P.A., analisi barorecettoriale</i>
Gastrointestinale	<i>Rx tubo digerente con tempi di svuotamento, scintigrafia a doppio tracciante</i> , Ph-metria, manometria (test al paracetamolo)
Vescicale	<i>Eco post-minzionale</i> , uroflussometria, cistomanometria
Genitale	<i>Erettometria dinamica computerizzata</i> , test alla papaverina, esame urine post-coitale
Sudororipara	<i>Starch-iodine test</i> , test alla pilocarpina
Termoregulatoria	<i>Riflesso simpato-cutaneo</i> , test alla cinnarizina
Ormonale-metabolica	<i>Dosaggio di PP e catecolamine dopo pasto misto o ipoglicemia</i> , infusione ev di edrofonio

In corsivo i test più utilizzati

Il distretto cardiovascolare

Il distretto cardiovascolare manifesta come maggiore e temibile disfunzione l'ipotensione posturale che causa frequenti sincopi, in particolare al mattino o dopo lungo periodo di clinostatismo e dopo pasto abbondante, specie se corredato di bevande alcoliche. Più raramente si verificano sincopi dopo sforzo fisico per incompetenza vascolare periferica e incapacità di adattamento allo sforzo del lavoro cardiaco per alterata risposta sia cronotropa sia inotropica sia vasocostrittrice (deficit di reazione simpatica) allo sforzo (48). In realtà il meccanismo giustificativo delle sincopi in disautonomia è assai più complesso, implicando anche una forma di parziale disidratazione notturna e per aumento del filtrato glomerulare secondario a prolungata ipertensione clinostatica (quantomeno nelle sincopi ricorrenti tipi-

camente al mattino) e ciò giustifica il primo semplice approccio terapeutico di questa disfunzione: far bere al paziente almeno 200 cc d'acqua appena alzato. Inoltre, proprio per evitare l'ipertensione clinostatica notturna, un secondo semplice rimedio è quello di far coricare il paziente con una inclinazione del letto di +15°+20° dal lato della testata, cosa da considerare particolarmente nel caso, frequente nel diabetico, di coesistenza di cardiopatia. Quest'ultima invece è potenziale controindicazione alle uniche due strategie farmacologiche efficaci nell'ipotensione ortostatica:

a. il *fludrocortisone*, noto farmaco mineralcorticoide, agisce non solo e non tanto come ritentore di sodio e liquidi, producendo una qualche espansione del volume plasmatico, ma anche come "sensibilizzatore" noradrenergico sul distretto vascolare periferico,

promuovendo la sussistenza anche minimale di attività vasocostrittiva (49). Gli effetti indesiderati di tale farmaco sono facilmente intuibili da quanto sopra accennato: esso favorisce l'ipertensione clinostatica (notturna) e di converso lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale, disordini tutt'altro che infrequenti nel diabetico. Il suo utilizzo richiede pertanto attenzione e stretto monitoraggio delle condizioni del paziente a cui è suggerito. La titolazione del dosaggio è quindi dipendente dal punto di equilibrio (che dovrà essere cercato in modo del tutto individuale) tra l'effetto benefico e gli effetti avversi sopra citati. Generalmente si ottengono sufficienti risultati con dosaggi contenuti tra 0,1–0,2 mg/die somministrati di primo mattino. Una posologia più elevata, che a mio avviso trova scarsa giustificazione, espone francamente ai noti effetti dei glucocorticoidi (di cui il fludrocortisone mantiene una sia pur piccola attività) qui indesiderati e responsabili, tra l'altro, di una maggiore difficoltà a raggiungere un buon controllo glicemico e delle infezioni (attenzione al piede diabetico nel paziente neuropatico). Il farmaco non è in commercio in Italia;

- b. la *midodrina*, come anche altri effettori adrenergici, si è dimostrata efficace (e invero molto utilizzata) nel trattamento della ipotensione ortostatica (50). Vale per essa quanto sopra riferito in ordine agli effetti indesiderati per l'uso del fludrocortisone nel paziente cardiopatico. Essendo poi un induttore adrenergico, viene spontanea la cautela della sua somministrazione in soggetti portati all'aritmia ventricolare, specie in considerazione del fatto che il diabetico neuropatico presenta una nota diatesi, seppure eziologicamente ancora non ben chiarita, per la morte improvvisa. Il dosaggio consigliato è anche in questo caso dipendente dal delicato equilibrio del tutto individuale tra effetto desiderato e reazione avversa costitutiva della tipologia di paziente. In generale è sufficiente l'assunzione di 2,5 mg due volte al dì, di primo mattino e pomeriggio, essendo sconsigliabile la somministrazione serale per evitare l'aggravarsi dell'ipertensione notturna tipica di questi pazienti. A margine della menzione sulla midodrina, si riporta una unica evidenza sull'effetto positivo della piridostigmina nel trattamento dell'ipotensione ortostatica (51). Non esiste tuttavia, a tutt'oggi, pur a fronte di una promettente premessa, una sufficiente esperienza clinica su tale farmaco nel trattamento dell'ipotensione ortostatica.

Altra possibile opzione terapeutica nel trattamento dell'ipotensione ortostatica, ma di efficacia tuttavia

controversa, è l'assunzione di eritropoietina la cui ragione di utilizzo risiede nella sua capacità di aumentare i livelli plasmatici di NE e la sensibilità (micro) vascolare all'azione dell'angiotensina II (52). Tuttavia, considerati i noti effetti collaterali di questo farmaco, desta perplessità un suo impiego in trattamento cronico, quale richiesto in questo caso, su soggetti naturalmente predisposti a complicanze cardiovascolari.

Numerose altre segnalazioni di efficacia riguardanti altri farmaci sono rinvenibili in letteratura per cui si rimanda a più completa rassegna, essendo lo spirito di questa trattazione, che qui ancora una volta si richiama, più informato a indicare e commentare i presidi terapeutici maggiormente utilizzati e comprovati piuttosto che a fornirne una vasta acritica lista (48, 49, 53).

Il distretto gastrointestinale

Il distretto gastrointestinale nella disautonomia diabetica presenta una serie poliedrica di sintomi, tra cui tuttavia mi preme sottolineare soprattutto la *paresi gastrica* e la *diarrea neurogena* (tipicamente acquosa e notturna). La genesi di tali disturbi è tutt'altro che chiara anche se è da ritenere che una denervazione vagale sia la verosimile causa della prima e che la seconda, quasi sempre associata temporalmente, sia derivata da un alterato svuotamento gastrico, non selettivo per solidi e liquidi, non graduale e massivo, comportante un effetto "massa osmotica" tale da indurre incontrollate scariche diarroiche (54). Sono state sostenute interpretazioni alternative di questo fenomeno, quali una deafferentazione simpatica sul piccolo intestino con conseguente iperparasimpaticotonia relativa e successiva iperperistalsi (55) o, al contrario, deafferentazione prevalente parasimpatica con ipoperistaltismo, ristagno di liquidi con conseguente tendenza alla produzione batterica e all'infiammazione irritativa. Questa ultima interpretazione, a mio avviso, si attaglia maggiormente con le caratteristiche di denervazione progressiva a partenza parasimpatica che parimenti coinvolge gli altri organi e che spiega soprattutto il quadro peculiare di alternanza stipsi-diarrea improvvisa (particolarmente notturna) di questi pazienti e, ancora, giustifica il successo dimostrato anche da trattamenti antibiotici intestinali che non avrebbero senso su una eziologia basata puramente su una dissinergia simpatico-parasimpatica. In ogni caso, scontata l'incertezza eziologica e affermato (per inciso) che la prestigiosa scuola edimburghese ha sempre ritenuto che la diarrea diabetica fosse (come sopra accennato) del tutto dovuta a un alterato transito intestinale secondario a un subitaneo

massivo svuotamento gastrico quale si osserva comunemente nella gastroparesi diabetica, trae da ciò senso il trattamento da decenni proposto e comunemente più utilizzato consistente nella somministrazione di procinetici e in particolare di metoclopramide (56).

La *metoclopramide*, quindi, trova la sua applicazione sia nella gastroparesi sia nella diarrea diabetica, con dose consigliata comunque non superiore ai 30 mg/die per i noti effetti collaterali possibili tra cui l'allungamento del tratto QT a cui questa tipologia di paziente è di per sé portatore.

Su questa base l'*ondansetron* e altri farmaci serotonino-5HT₃ antagonisti, pur essi di provenienza dalla scuola edimburghese, sono stati proposti (57) ma, tuttavia, finora sono state presentate scarse conferme di una loro superiorità rispetto alla citata metoclopramide (58). Nel caso di utilizzo di questo farmaco si segnala quanto raccomandato da AIFA nel mantenere il dosaggio comunque al di sotto dei 16 mg/die per la possibile induzione, anche in questo caso, di frequente allungamento dell'intervallo QT con eventuale verificarsi di torsione di punta.

L'*eritromicina*, la *claritromicina* e l'*azitromicina* sono state pure suggerite nel trattamento dei disordini gastrointestinali nel diabetico e non tanto per la loro nota azione antibiotica, quanto per essere agonisti recettoriali della motilina. In particolare, quindi, il loro uso è stato tentato per provocare l'aumento della motilità gastrica nella gastroparesi diabetica ma, purtroppo, il successo del loro impiego in cronico è apparso non molto soddisfacente, così da indurre il loro eventuale utilizzo solo per breve periodo nelle forme tendenzialmente accessionali (59).

La *clonidina* presenta un meccanismo d'azione potenzialmente interessante per il trattamento delle disfunzioni gastrointestinali nel diabetico, in particolare per quanto riguarda la diarrea. Infatti, come stimolatrice dei recettori alfa 2 adrenergici, promuove l'assorbimento di fluidi ed elettroliti e inibisce la secrezione anionica da parte degli enterociti; sarebbe quindi ideale, almeno teoricamente, in un quadro di perdita di innervazione adrenergica quale si osserva nella disautonomia. Tuttavia, sono poche le evidenze di un suo utilizzo (55), seppure mi permetto di esprimere la mia personale soddisfazione su questo farmaco nel trattamento a breve periodo (due-tre mesi) della diarrea diabetica, con dosaggio fino a 300 mg/die in due somministrazioni.

L'*octreotide* può essere considerato nei disturbi gastrointestinali severi quando non si abbia beneficio dai

farmaci sopra citati. Infatti, la diarrea diabetica e ancor più la gastroparesi, oltre a comportare un intuibile fastidioso disagio per il paziente, innescano seri problemi per il raggiungimento di un accettabile controllo glicemico. Così, lo svuotamento incontrollato e massivo del bolo alimentare dallo stomaco, oltre a produrre una tendenziale disidratazione, induce dissinergia tra i tempi di assorbimento alimentare e quindi un incremento plasmatico di substrati derivati (in primo luogo zuccheri e grassi) e di tempo d'azione degli ipoglicemizzanti. Pertanto, in un paziente con disautonomia gastro-intestinale in trattamento insulinico può verificarsi una indomabile alternanza di iper- ipoglicemie dovute alla citata dissinergia (Figura 2). Si impone in questo caso il tentativo di regolarizzare la motilità intestinale, obiettivo tutt'altro che semplice, per cui si arriva anche all'utilizzo di octreotide che ha dato prova di sufficiente efficacia a 50 µg due-tre volte al dì (54, 60), quantomeno nei periodi più critici (anche per i costi). Eccezionalmente può essere considerata anche una riduzione chirurgica dello stomaco al fine di accelerare il transito gastrico (59).

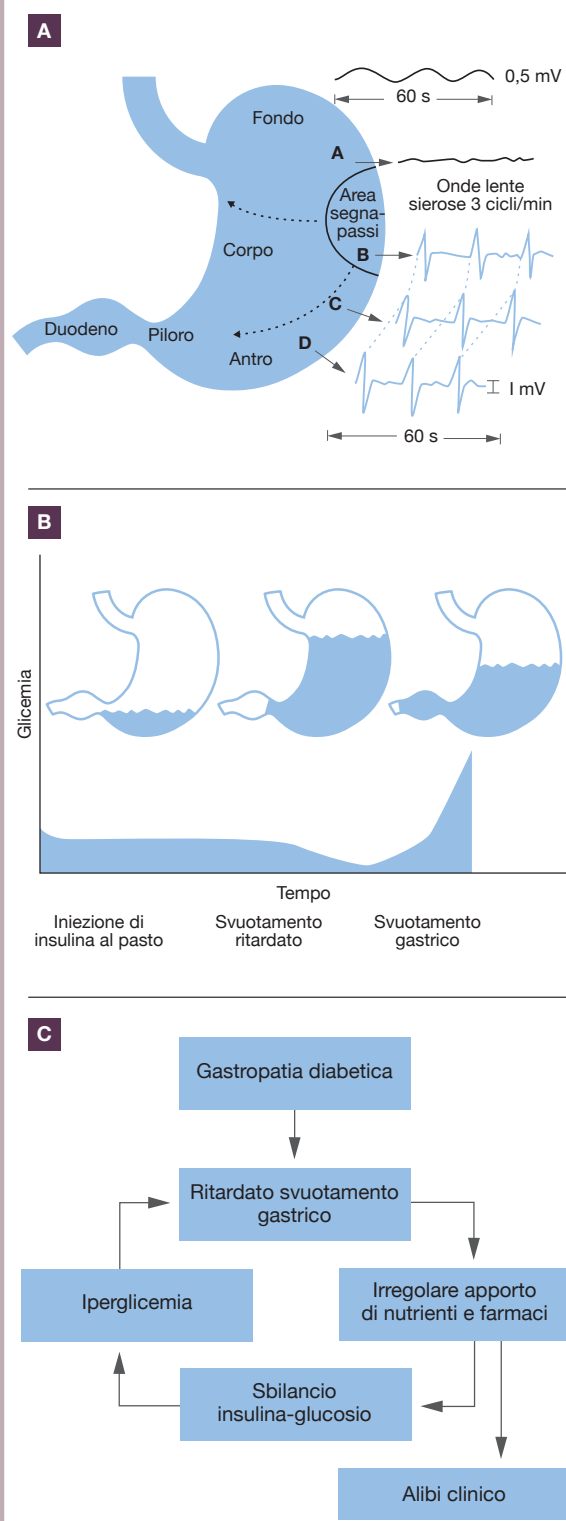
Il distretto urogenitale

Del distretto urogenitale si accenna qui al fenomeno della *cistopatia diabetica* e della *disfunzione erettile*, demandando a letteratura specifica (61, 62) l'approfondimento sul trattamento di manifestazioni più inusuali.

La *cistopatia diabetica*, un tempo ritenuta espressione peculiare di disfunzione esclusivamente neurogena (63, 64), è stata più recentemente rivalutata come manifestazione secondaria a un triplice assetto causale: miogenico, per la riscontrata alterazione strutturale delle fibre contrattili; uroteliale, per l'altrettanto riscontrata suscettibilità all'infiammazione con perdita della eccitabilità alla distensione da riempimento; neurogeno, per nota deafferentazione, sia sensitiva sia motoria, parasimpatica e altrettanto simpatica su cui ora ci si soffermerà (62). Parlare pertanto di "vescica neurogena" nel caso di cistopatia diabetica può risultare oggi limitante e inappropriato, come parimenti attribuire alla sola causa neurogena la disfunzione erettile che, come ora noto, dipende da una congerie di fattori in cui la disautonomia gioca una delle parti di un tutto più complesso. Va pertanto anche rivista, sulla scorta di queste considerazioni, anche la successione temporale degli eventi sintomatici che sul solo presupposto "neurogeno" li interpretava sostanzialmente in tre fasi:

- a. perdita dello stimolo minzionale per deafferentazione sensitiva

Figura 2 **Funzione neuromuscolare gastrica e gastropatia**



Mod. da Skyler JS. Atlas of diabetes, 2002

- b. perdita di induzione contrattile sul detrusore per lesione nervosa motoria parasimpatica
- c. blocco dello sfintere interno dell'uretra per lesione nervosa motoria simpatica a definitivo peggioramento, di tipo ostruttivo in questo caso, della capacità minzionale.

A questa interpretazione fisiopatologica, cara agli autori degli anni '80 (63, 64), tende ora a contrapporsi una recente che suggerisce in prima istanza temporale una iperattività detrusoriale con ipersensibilità allo stimolo e incapacità di mantenere il carico volumetrico urinario, mentre solo in una seconda più tarda fase si verificherebbe l'ipotonìa del detrusore, con difficoltà alla minzione per vescica atonica. Poiché queste due fasi sono ovviamente collegate da un *continuum* temporale, in cui più spesso presentano elementi coincidenti, è intuibile come sia difficile proporre un trattamento efficace dal punto di vista farmacologico, oltre alla cateaterizzazione (giornaliera con minicateretere per le donne, perenne per l'uomo). Ciò inoltre può dare spiegazione dell'insuccesso di farmaci, ormai poco impiegati in cronico, atti ad aumentare la contrazione detrusoriale, tra cui il *betanecolo*, mentre molto favore incontrano gli alfa-1 bloccanti che agiscono vicariando la disfunzione simpatica sullo sfintere interno dell'uretra consistente in una persistente attività eccitatoria sullo sfintere citato per incompetenza delle fibre sensitive.

La *terazosina*, fra essi, è senz'altro la più utilizzata a dosaggio fino a 10 mg/die; più recentemente è stato introdotto il *tamsulosin* a dose consigliata 400 µg/die poiché avrebbe maggiore affinità per i recettori alfa prostatici. Entrambi questi farmaci presentano tuttavia serie controindicazioni fra cui l'ipotensione posturale, disturbo tutt'altro che infrequente in diabetici con disautonomia, di cui tali farmaci sono riconosciutamente forti induttori. Il loro utilizzo necessita quindi di una stretta sorveglianza da parte del curante, seppure tuttavia la loro somministrazione risulti spesso ineludibile. In proposito ne viene consigliata la somministrazione alla sera, proprio ad approfittare del prolungato clino-statismo nella notte per contenere l'effetto indesiderato citato.

A questo punto, forse, è opportuno un commento su come sia poco soddisfacente il trattamento della cistopatia diabetica, seppure essa risulti così frequente nel diabetico (presente almeno nel 40% di loro) e foriera di severe conseguenze, quali infezioni di difficile trattamento che, unitamente a noti disturbi urodinamici, comportano un ruolo fondamentale nella genesi della

insufficienza renale diabetica. Un certo insuccesso farmacologico può essere stato finora giustificato, a mio avviso, da una impropria interpretazione patogenetica del fenomeno che, forse ora più chiara, potrà dare in un prossimo futuro maggiore soddisfazione terapeutica (simpaticolitici selettivi?).

Sulla *disfunzione erettile* è il caso di soffermarsi qui solo brevemente, tanta è la letteratura prodotta in proposito negli ultimi anni dopo la comparsa degli inibitori della fosfodiesterasi (PDE)5 (65). Va sicuramente ascritto ai nuovi farmaci basati su questo principio il merito di aver evitato a molti diabetici (non a tutti purtroppo) pratiche fastidiose quali le iniezioni intrapenienze di vasodilatatori, se non l'impianto di scomode protesi, spesso accompagnate da reazioni di intolleranza, per cui si rimanda a trattazione specifica (66, 67), volendosi limitare in questa esposizione al trattamento farmacologico.

Gli *inibitori di PDE5* usualmente utilizzati sono, in ordine di comparsa temporale, *sildenafil*, *tadalafil*, *vardenafil* e, ultimo nato, *avanafil*. Tutti presentano simile meccanismo d'azione, basato sull'indurre aumento del riempimento ematico e quindi di espansione volumetrica dei corpi cavernosi per rilassamento della loro muscolatura liscia. Tale effetto è mediato dal rilascio endoteliale (e forse dalle terminazioni nervose) di NO che, stimolando la sintesi di guanidin monofosfato ciclico (GMPc), determina rilassamento della muscolatura liscia e incremento di flusso ai corpi cavernosi. In sostanza, l'inibizione di PDE5 migliora la funzione erettile inducendo produzione di GMPc. Quest'ultima risulta comunque ubiquitaria nell'organismo (tant'è che si è persino proposto il trattamento dell'ipertensione polmonare primitiva con PDE5 inibitori) e ciò comporta potenziali rischi nell'utilizzo di questi farmaci (che un certo temperamento latino tende forse a minimizzare eccessivamente), particolarmente in soggetti cardiopatici e nefropatici in cui la vasodilatazione indotta da PDE5 inibitori determina significativo calo di portata cardiaca, con immaginabili conseguenze sul circolo coronarico e cerebrale già tendenzialmente in condizioni critiche nel diabetico. Spesso si tende a dimenticare che tali farmaci sono poco consigliati oltre i settanta anni proprio per questo motivo. A ciò si aggiunga il loro ruolo aggravativo dell'ipotensione posturale e dell'allungamento dell'intervallo QT, fenomeni tutt'altro che rari nel diabetico per cui la loro prescrizione necessita attenzione (seppure con realismo bisogna ammettere in questo caso tra i diabetici un'alta percentuale di autoprescrittori secondo l'antico principio *quisque faber fortunae suae*).

Seppure basati sullo stesso principio fisiopatologico, sono notissime (specie agli autoprescrittori) le differenze d'azione dei quattro farmaci sopra citati che qui si riassumono quindi brevemente.

Sildenafil presenta un'azione relativamente veloce (circa 40–60 minuti dopo l'assunzione) e può indurre la manifestazione di "visione blu" determinata da una sua inferiore specificità, rispetto agli altri analoghi, su PDE6 presente nell'occhio.

Vardenafil ha caratteristiche simili al precedente, con inizio di azione lievemente inferiore (20–40 minuti), forse con efficacia maggiore e senza effetti sulla visione. Il dosaggio consigliato è, come negli altri casi, del tutto individuale, tra 5 e 20 mg.

Tadalafil si discosta invece dagli altri due per assai prolungata durata d'azione che può arrivare a 36 ore dopo l'assunzione, sicché è stato chiamato per l'appunto "pillola del week end". Esso, inoltre, è stato testato con buona efficacia in cronico al dosaggio di 5 mg/die, mentre l'uso sporadico prevede un dosaggio variabile da 10 a 40 mg.

Avanafil presenta invece caratteristiche d'impiego opposte al precedente in quanto si contraddistingue per un'attività assai veloce (15–20 minuti), con altrettanto veloce sua scomparsa (un paio d'ore). Ciò lo rende interessante per quei soggetti che tollerano male alcuni degli effetti collaterali determinati dai PDE5 inibitori, quali cefalea, vertigine, reflusso gastro-esofageo, generalmente lamentati come presenti, seppure in entità variamente sopportabile. Il dosaggio consigliato di avanafil è da 50 a 200 mg. Essendo la sua introduzione relativamente recente non si è in grado a tutt'oggi di confermare questi pur promettenti aspetti che necessitano di adeguata verifica temporale.

Conclusioni

La terapia della neuropatia diabetica è argomento complesso e controverso, come affermato all'inizio di questo testo. Indicazioni di trattamento poste come linee guida in passato, come più recentemente, sono risultate non più sostenibili data l'ampia difformità dei parametri considerati nei pur numerosi studi sull'argomento riguardo alla diagnostica (cosa trattare) e alla modalità d'intervento (quando trattare), con logica conseguenza di discordanti indicazioni terapeutiche (come trattare). Tuttavia, al contrario di un paio di decenni fa in cui sul tema si avevano ben poche affidabili evidenze, forti

incertezze e giustificato scoramento, ora, con la comparsa di nuove classi di farmaci e con la migliore e più uniforme conoscenza della materia derivata da studi maggiormente finalizzati e conclusivi, penso si possa affermare che la neuropatia diabetica non è poi più così sconosciuta e nemmeno è più aleatoria la sua terapia, seppure in una visione, forse eccessivamente pessimistica, se ne riporti ancora l'insuccesso in un'ampia quota (30%) dei pazienti trattati (39). Certo, c'è ancora molto da capire, sperimentare, proporre, ma chi si sentirebbe oggi di affermare che "fatta la diagnosi non ci resta che commiserare il paziente"? Ma si sa, allora correva l'anno...1983 (6).

Bibliografia

1. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup S, Perkins B, Baconja M, Vinik A, Boulton A; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011 Jun 21. doi: 10.1002/dmrr.1225. [Epub ahead of print].
2. Bril V, England JD, Franklin MG, et al. Evidence Based Guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 43: 910-917, 2011.
3. Le TK, Able SL, Lage MJ. Resource use among patients with diabetes, diabetic neuropathy, or diabetes with depression. *Cost Eff Resour Alloc* 4: 18, 2006.
4. Gordoio A, Shuffam P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in US. *Diabetes Care* 26: 1790-1795, 2003.
5. Vinik Ai, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: The crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 33: 1688-1690, 2010.
6. Diabetic neuropathy: Where are we now? *Lancet* i: 1366-1367, 1983.
7. Spallone V. La neuropatia diabetica dolorosa: approccio alla diagnosi e alla terapia di un problema emergente. *MeDia* 9: 17-30, 2009.
8. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
9. Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL, et al. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: Lesson for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Curr Diab Rep* 10: 276-282, 2010.
10. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39: 1377-1384, 1996.
11. Tesfaye S, Selvarajah D. The EURODIAB Study: What has this taught us about diabetic neuropathy? *Curr Diab Rep* 9: 432-434, 2009.
12. Charles M, Sohedeman-Muthu S, Tesfaye S, et al. Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 33: 2648-2653, 2010.
13. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
14. American Diabetes Association. Implications of the united Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Diabetes Care* 25 (Suppl 1): S28-S32, 2002.
15. Vincent MA, Callaghan BC, Feldman SE. Diabetic neuropathy: Cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Rev Neurol* 7: 573-583, 2011.
16. Stratton IM, Holman RR, Boulton AJ. Risk factors for neuropathy in UKPDS. *Diabetologia* 47: (Suppl 1) A47, 2004.
17. Bloomgarden ZT. Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 28: 2968-2974, 2005.
18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
19. Azad N, Emanuele NV, Abaira C, et al. The effect of Intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type 2 diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications* 13: 307-313, 1999.
20. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
21. Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R; Ranirestat Study Group. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 32: 1256-1260, 2009.
22. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, et al. Alpha lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 1790: 1149-1160, 2009.
23. Ziegler D, Low PA, Lichty WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: The NATHAN1 trial. *Diabetes Care* 34: 2054-2060, 2011.
24. Kanowsky S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 28: 125-133, 1995.
25. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 15: 222-227, 2012.
26. Ziegler D, Movesesyan L, Mankovsky B, et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 32: 1479-1484, 2009.
27. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD STUDY): A prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 373: 1780-1788, 2009.
28. Hermans MP. Non-invited review: Prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: Lessons from FIELD and ACCORD. *Diab Vasc Dis Res* 8: 180-189, 2011.

29. Bellavere F, Cacciatori V, Moghetti P, et al. Acute effect of insulin on autonomic regulation of the cardiovascular system: A study by heart rate spectral analysis. *Diabet Med* 13: 709–714, 1996.
30. Natali A, Buzzigoli G, Taddei S, et al. Effects of insulin on hemodynamics and metabolism in the human forearm. *Diabetes* 39: 490–500, 1990.
31. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 96: 4104–4113, 1999.
32. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications* 16: 92–102, 2002.
33. Davis TME, Yeap BB, Davis WA, et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 51: 562–566, 2008.
34. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain* 16 (Suppl 2): S12–20, 2000.
35. Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 140: 441–451, 2004.
36. Tesfaye S. New evidences from the COMBO DPN Study. *NEURODIAB Oral presentation*. Dresden 2012.
37. Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, et al. Duloxetine, pregabalin and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: An open-label, randomized, noninferiority comparison. *Mayo Clin Proc* 86: 615–626, 2011.
38. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 50: 1842–1846, 1998.
39. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS, et al. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 150: 573–581, 2010.
40. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK, et al. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 60: 927–934, 2003.
41. Zin CS, Nissen LM, Smith MT, et al. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs* 22: 417–442, 2008.
42. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: Systematic review. *BMJ* 335: 87, 2007.
43. Ogawa S, Satoh J, Arakawa A, et al. Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: A review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west. *Drug Saf* 35: 793–806, 2012.
44. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med* 11: 456–465, 2010.
45. Bochbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 50: 941–950, 2010.
46. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 4: 385–407, 2011.
47. Spallone V, Lacerenza M, Rossi A, et al. Painful diabetic polyneuropathy: Approach to diagnosis and management. *Clin J Pain* 28: 726–743, 2012.
48. Low PA. *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*. 2nd edition New York. Lippincott Raven, 1997.
49. Freeman R. Current pharmacologic treatment for orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 18 (Suppl 1): 14–18, 2008.
50. Jankovic J, Gilden JL, Heine BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: A double blind, placebo controlled study with midodrine. *Am J Med* 95: 38–48, 1993.
51. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 63: 513–518, 2006.
52. Winkler AS, Landau S, Watkins PJ. Eritropoietin treatment of postural hypotension in anemic type 1 diabetic patients with autonomic neuropathy: A case study of four patients. *Diabetes Care* 24: 1121–1123, 2001.
53. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: Clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5896–5903, 2005.
54. Vinik A, Braxton DM, Maser RE, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553–1579, 2003.
55. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 102: 197–199, 1985.
56. Wolosin JD, Edelman SV. Diabetes and the gastrointestinal tract. *Clin Diabetes* 18: 148–155, 2000.
57. Bossi A, Baresi A, Ballini A, et al. Ondasentron in the treatment of diabetic diarrhea. *Diabetes Care* 17: 453–454, 1994.
58. Murao S, Hosokawa H. Serotonin 5-HT₃ receptor antagonist for treatment of severe diabetic diarrhea. *Diabetes Care* 33: e38, 2010.
59. Hejazi RA, McCallum RW. Diabetic gastroparesis: A review of medical treatments. *Practical Gastroenterology* 6: 10–20, 2009.
60. Nakabayashi H, Fujii S, Miwa U, et al. Marked improvement of diabetic diarrhea with the somatostatin analogue octreotide. *Arch Intern Med* 154: 1863–1867, 1994.
61. Goldstraw MA, Kirby MG, Bhardwa J, et al. Diabetes and the urologist: A growing problem. *BJU Int* 99: 514–517, 2007.
62. Daneshgari F, Liu G, Birdier L, et al. Diabetic bladder dysfunction: Current translational knowledge. *J Urol* 182: S18–S26, 2009.
63. Ellenberg M. Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 92: 321–323, 1980.
64. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy: Epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 92: 318–321, 1980.
65. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 24: CD002187, 2007.
66. Shabsigh R, Anastasiadis AG. Erectile dysfunction. *Ann Rev Med* 54: 153–168, 2003.
67. Levine LA, Hoeh MP. Review of penile prosthetic reservoir: Complications and presentation of a modified reservoir placement technique. *J Sex Med* 9: 2759–2769, 2012.