

a cura di Simona Frontoni

*Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata*

## Neuropatia diabetica dolorosa e depressione: oltre una semplice coesistenza per capire e trattare il dolore

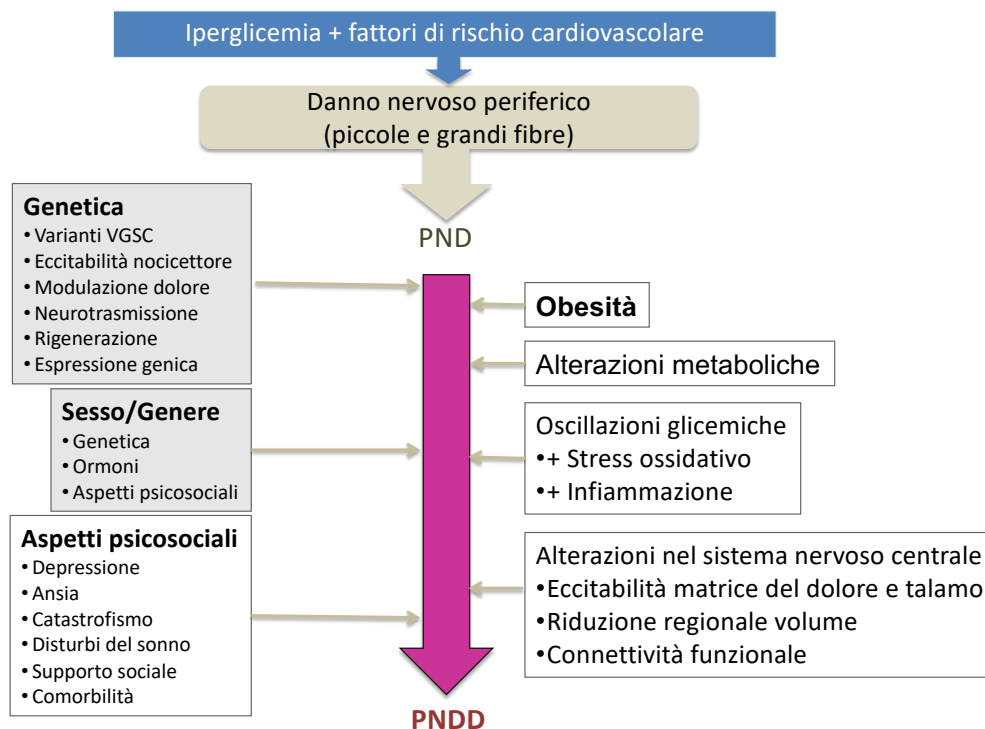
Vincenza Spallone, Ilenia D'Ippolito

*Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata*DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2103d>

In metà delle forme di polineuropatia diabetica (PND) è presente dolore neuropatico: se la prevalenza della PND è del 30%, quella della forma dolorosa (PNDD) è del 15% quando si consideri una diagnosi basata sulla coesistenza di PND e dolore neuropatico ad essa attribuibile (1). Un recente studio epidemiologico italiano, in cui la diagnosi includeva anche la conferma elettroencefalografica, ha fornito prevalenze del 36% per tutta la PND e 14% per la sua forma dolorosa (2). Il carico epidemiologico del dolore neuropatico diventa ancor più rilevante se si considera l'esistenza di una polineuropatia dolorosa anche nel prediabete (3).

La PNDD aumenta i costi sanitari diretti per spesa farmaceutica e altre prestazioni e quelli indiretti per invalidità, perdita del lavoro, e necessità di *caregiver* (4). Se la PND si associa in entrambi i tipi di diabete ad un rischio aumentato di eventi e mortalità cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause (5-8), quando si distinguono le due forme di PND con e senza dolore, la forma dolorosa presenta un rischio relativo aumentato rispetto a quella senza dolore del 55% per gli eventi cardiovascolari e del 42% per la mortalità, tanto da far ipotizzare che sia il dolore il vero mediatore del rischio di esiti sfavorevoli nella PND (9). La PNDD si configura quindi come una condizione di alto rischio cardiovascolare, si presenta insieme a diverse comorbidità e sembrerebbe anche favorita da uno stato di deprivazione socioeconomica (10-11). Non è facile decifrare dal punto di vista fisiopatologico la PNDD, tanto che il dilemma del perché solo metà delle persone con PND sviluppi la forma dolorosa resta insoluto, pur arricchendosi nel tempo di dati epidemiologici, connotazioni cliniche e suggestioni patogenetiche (Fig. 1). D'altro canto, sembra meglio circostanziato il fatto che il dolore neuropatico agisca in una scena affollata da altri attori o comparse che: 1. possono agire come fattori di rischio per il suo sviluppo come il sesso femminile (2, 12), l'obesità (13-15) o i marker di infiammazione (16); 2. essere solo compresenti benché potenzialmente interferenti come alcune delle multiple comorbidità presenti nel 90% delle persone con PNDD (17), quali le complicanze micro- e macrovascolari del diabete, oppure 3. stringere una relazione di reciprocità con il dolore come i disturbi del sonno e dell'umore.

Merita particolare rilievo la depressione per la rilevanza epidemiologica della sua associazione con il dolore, per le sue ricadute sulla qualità di vita (QoL) e la prognosi e per le implicazioni nella gestione della PNDD.

**Figura 1** ♦ Possibili fattori che contribuiscono allo sviluppo di dolore nella PNDD

Resta insoluto il dilemma della genesi del dolore neuropatico a partire dal comune terreno del danno delle fibre nervose periferiche. La forma dolorosa della polineuropatia potrebbe richiedere per il suo sviluppo l'intervento di fattori ulteriori rispetto ai fattori patogenetici della PND (iperglicemia e fattori di rischio cardiovascolare) quali sesso/genere, alcune particolari nuances o accentuazioni delle alterazioni metaboliche o dei processi patogenetici innescati (maggiori oscillazioni glicemiche, più dislipidemia, più stress ossidativo, più infiammazione), interazioni psicologiche e comportamentali e aspetti ambientali. VGSC: canali del sodio voltaggio dipendenti

## DEPRESSIONE E DIABETE

Il diabete come e più di altre malattie croniche è una condizione associata a maggiore prevalenza di depressione (18). Studi osservazionali hanno mostrato che le persone con sintomi depressivi e quelle con diabete condividono una suscettibilità reciproca oltre a una serie di comorbidità (19). La prevalenza di depressione è circa doppia nelle persone con diabete rispetto alla popolazione generale con valori medi di 12% nel diabete di tipo 1 e 19% in quello di tipo 2 (19). Studi longitudinali, d'altra parte, ridimensionano in parte i dati di prevalenza, documentando un rischio di depressione incidente aumentato del 24-25% nel diabete (20-21). La depressione può essere presente precocemente, poco dopo la diagnosi nel diabete di tipo 1 (22) e in bambini e adolescenti, e alla diagnosi del diabete di tipo 2 o nel prediabete (23). Viceversa, l'incidenza di diabete è maggiore del 60% in presenza di depressione (24).

Correlati clinici della depressione nelle persone con diabete sono il sesso femminile, l'età adolescenziale o avanzata, basso livello economico, scarso supporto sociale, eventi stressanti, cattivo controllo glicemico e ipoglicemie ricorrenti, lunga durata di malattia, obesità (nel diabete di tipo 2) e presenza di complicanze croniche (25-30). D'altro canto, il sesso femminile e l'uso di antidepressivi e in particolare di antipsicotici rappresentano un fattore di rischio per il diabete nelle persone con depressione (24).

Dal versante del diabete la complessità del trattamento, la paura e le conseguenze delle complicanze, e da quello della depressione la sedentarietà, il sovrappeso e il disagio psicologico oltre al ruolo di alcuni psicofarmaci, appaiono come ovvi mediatori della relazione tra diabete e depressione, che tuttavia ha aspetti di maggiore complessità non del tutto noti e definiti.

Una condizione di stress psicologico cronico rappresenta secondo alcuni autori un correlato della depressione e del diabete di tipo 2, anche se con minore evidenza per quest'ultimo. Si determinerebbe una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con un ipercortisolismo subclinico, un appiattimento del profilo circadiano del cortisolo, e una compromessa risposta allo stress (31) documentati con qualche controversia in entrambe le condizioni. Altri meccanismi fisiopatologici di connessione sarebbero l'iperattività dell'immunità innata con conseguente risposta infiammatoria mediata da citochine (32), e un deficit di neuroplasticità cerebrale presente nel diabete e nella depressione (33). Vi è quindi qualche evidenza di meccanismi fisiologici e biologici condivisi tra depressione e diabete di tipo 2, ma resta senza risposta conclusiva la domanda su chi venga prima. Una visione comprensiva considera predisposizione genetica e fattori ambientali (stress materno e fetale, stato socioeconomico disagiato, avversità, stile di vita sfavorevole) come la condizione di partenza, in grado di indurre una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e di attivare il sistema nervoso simpatico e i meccanismi dell'immunità e infiammazione, che a loro volta concorrerebbero allo sviluppo di depressione e diabete in parallelo o con precedenza della depressione sul diabete di tipo 2 (32). Un recente studio genomico di randomizzazione mendeliana ha mostrato che la suscettibilità genetica al disturbo depressivo maggiore è un potenziale fattore di rischio per il diabete di tipo 2, mentre non è altrettanto vero l'inverso (34). Resta meno noto quello che succede nel diabete di tipo 1, in cui il carico pratico e psicologico della malattia, con problemi di accettazione e autogestione, sembra rappresentare il maggior determinante della depressione, che può insorgere come disturbo depressivo maggiore nel 6% subito dopo la diagnosi, anche se meccanismi biologici come infiammazione e alterazioni cerebrali potrebbero contribuire (19, 32).

La coesistenza di depressione e diabete ha un impatto negativo sulla gestione e la prognosi delle due condizioni: per il diabete sul controllo glicemico (35), l'adesione alle cure e l'autogestione (36-37), il rischio di complicanze acute (28, 38) e croniche (39) e di ospedalizzazione, i costi sanitari, il declino cognitivo (40), gli eventi cardiovascolari e la mortalità (19, 20, 41), mentre per la depressione sulla durata e ricorrenza degli episodi depressivi (4, 44). Infine, la depressione rappresenta di per sé un fattore di rischio per malattie cardiovascolari (45), e la sua presenza aumenta del 47.9% il rischio di mortalità cardiovascolare associato al diabete, del 36.8% quello di malattia coronarica e del 32.9% quello di ictus (46).

### **Depressione e dolore cronico**

Il dolore cronico è associato alla depressione (47), come documenta un ampio studio di popolazione in Germania che mediante interviste telefoniche ha osservato che dolore cronico non neuropatico era presente nel 18.4% e dolore cronico neuropatico nel 6.5% dei 3011 partecipanti, e che la presenza di un disturbo depressivo maggiore era associato ad un rischio aumentato di 3.2 volte per il dolore cronico non neuropatico e di 5.8 volte per quello neuropatico (48).

Quindi, sia il diabete sia il dolore cronico, in particolare quello neuropatico, si associano con la depressione. Anche in recenti linee guida italiane la depressione viene considerata un fattore predittivo di dolore neuropatico e degli esiti del trattamento con moderato livello di evidenza (49).

## **PNDD E DEPRESSIONE**

### **Epidemiologia della associazione tra PNDD e depressione**

Questa associazione è documentata anche per la PND come mostrano una meta-analisi di 10 studi con un *effect size* pesato del 28% (25) e studi più recenti (26, 50-54). La depressione è anche una comorbidità riconosciuta della PNDD, come riportano diversi studi (17, 55-63) (Tab. 1). Vista la coesistenza di molteplici condizioni e possibili interferenti, quando si considera la relazione tra PNDD e depressione, è legittimo chiedersi se la associazione tra depressione e PNDD sia maggiore di quella con la PND non dolorosa e se persista anche quando si tenga conto di variabili, diabete e non diabete dipendenti, che possono agire come confondenti. Una risposta viene da uno studio che ha applicato una valutazione comprensiva delle comorbidità e delle variabili interferenti e l'uso di modalità diagnostiche accurate per la PND, dolore neuropatico, depressione e comorbidità (61). La prevalenza di depressione in base al questionario Beck Depression In-

**Tabella 1** ♦ **Studi di associazione tra depressione e polineuropatia diabetica dolorosa (PNDD): autore, caratteristiche dello studio, partecipanti, criteri diagnostici per PNDD e depressione, prevalenza di PNDD e depressione, e correlati clinici della depressione**

| AUTORE (ANNO)             | STUDIO DISEGNO/ AMBITO                                                                           | PARTECIPANTI (TIPO)                                                        | CRITERI DIAGNOSTICI PNDD                                                  | PREVALENZA PNDD (%)              | CRITERI DIAGNOSTICI DEPRESSIONE       | PREVALENZA DEPRESSIONE (%)                        | CORRELATI/PREDITTORI DELLA DEPRESSIONE                                                                                             |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gore (2005) (55)          | Studio di comunità in 17 ambulatori; US                                                          | 255 (T1DM e T2DM) con PNDD                                                 | Segni e sintomi neuropatici + dolore neuropatico                          | 100                              | Questionario HADS                     | 27.8                                              | Intensità del dolore associato allo score di HADS                                                                                  |
| Tölle (2006) (56)         | Studio di comunità in ambulatori di medicina generale; 7 paesi europei                           | 140 (T1DM e T2DM) con PNDD                                                 | Diagnosi di PND + dolore neuropatico                                      | 100                              | Questionario su uso di antidepressivi | 32.8                                              | Non valutati                                                                                                                       |
| Taylor-Stokes (2011) (57) | Studio multicentrico, osservazionale in ambulatori MMG e specialistici; 4 paesi europei (Italia) | 634 con PNDD                                                               | Non precisato                                                             | 100                              | Non precisato                         | 24                                                | Non valutati                                                                                                                       |
| Sadosky (2013) (59)       | Studio trasversale in 20 ambulatori MMG e specialistici; US                                      | 112 con PNDD                                                               | Non precisato                                                             | 100                              | Questionario HADS                     | 43.8                                              | Non valutati                                                                                                                       |
| Ziegler (2014) (17)       | Studio multicentrico, prospettico osservazionale in ambulatori MMG e specialistici; Germania     | 1523 con PNDD (T1DM e T2DM) in trattamento con duloxetina o gabapentinoidi | Non precisato                                                             | 100                              | Questionario HADS                     | 24.8                                              | Non valutati                                                                                                                       |
| Selvarajah (2014) (60)    | Studio trasversale in ambulatorio ospedaliero 3° livello; UK                                     | 142 (T1DM e T2DM) con PNDD                                                 | NDS + sintomi + dolore neuropatico                                        | 100                              | Questionario HADS                     | 51.4 (ansia e/o depressione)                      | QoL, catastrofismo e accettazione del dolore                                                                                       |
| D'Amato (2016) (61)       | Studio trasversale in ambulatorio ospedaliero universitario; Italia                              | 181 (T1DM e T2DM)                                                          | ENG + sintomi e/o segni neuropatici (PND confermata) + dolore neuropatico | 13.8 (Vs. 25.4 PND non dolorosa) | Questionario BDI-II                   | 44 (Vs. 10 in senza PND e 26 in PND non dolorosa) | PNDD e sesso femminile predittori di depressione; DN4 e sesso femminile determinanti dello score del BDI-II (analisi multivariate) |
| Gylfadottir (2020) (62)   | Studio trasversale di coorte (DD2) in ambulatori MMG e ospedalieri; Danimarca                    | 5249 con T2DM di recente diagnosi                                          | Questionario MNSI<br>Questionario DN4 (diagnosi possibile)                | 10                               | Questionario PROMIS                   | 55.2 (Vs. 44.3 in PND non dolorosa)               | Non valutati. Non differenze dello score di depressione tra PND non dolorosa e PNDD                                                |
| Naranjo (2020) (63)       | Studio trasversale in 4 ambulatori MMG; Spagna                                                   | 130 con T2DM e PND                                                         | Monofilamento 10g + DN4                                                   | 50                               | Questionario HADS                     | 40 (Vs. 12.3 in PND non dolorosa)                 | Non valutati                                                                                                                       |

BDI-II: Beck Depression Inventory-II; DD2: Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes Project; DN4: Douleur Neuropathique en 4 Questions; ENG: elettroencefalografia; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MMG: medici di medicina generale; NDS: Neuropathy Disability Score; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QoL: Quality of Life; T1DM: diabete di tipo 1; T2DM: diabete di tipo 2

ventory II (BDI-II) (usando come cut-off diagnostico uno score  $\geq 13$ ) è risultata del 10% nelle persone con diabete e senza PND, del 26% in quelle con PND non dolorosa, e 44% in quelle con PNDD (61). Lo score del BDI-II era significativamente maggiore nella PNDD rispetto alla PND non dolorosa e correlava con lo score del DN4, questionario validato per lo screening del dolore neuropatico e della PNDD (64). Nell'analisi multivariata che includeva anche il Charlson Comorbidity Index, la PNDD era, insieme al sesso femminile, predittore indipendente della depressione e il DN4 insieme al sesso femminile era il maggior determinante dello score del BDI-II, quindi della gravità dei sintomi depressivi (61).

Emergono quindi alcuni aspetti peculiari nella relazione tra depressione e PNDD: 1. l'associazione supera per grandezza quella della depressione con il diabete e anche con la forma non dolorosa di PND (61); 2. vi è una relazione di gradualità tra gravità dei sintomi depressivi e intensità del dolore neuropatico (55, 60-61), osservato anche in altre condizioni di dolore cronico (65); 3. l'associazione è indipendente dalle comorbidità, sia generali sia diabete correlate, associate alle due condizioni, incluse quelle con impatto sulla sopravvivenza, e questo vale anche per la relazione tra intensità del dolore e severità della depressione (61); 4. i sintomi neuropatici maggiormente associati alla depressione sono sintomi tipici del dolore neuropatico come freddo doloroso e scosse elettriche, più di altri sintomi neuropatici come i formicolii o l'intorpidimento (61).

### **Fisiopatologia della associazione tra PNDD e depressione**

Quali fattori sono responsabili del più stretto legame tra depressione e dolore neuropatico nel diabete? Le due condizioni potrebbero costituire ambiti privilegiati per meccanismi implicati nella relazione tra depressione e diabete o condividerne altri più pertinenti alla loro patogenesi o esercitare una modulazione di vie nervose che causano una reciproca vulnerabilità.

#### *Predisposizione genetica*

Il tema della comune suscettibilità genetica di dolore (neuropatico e non) e depressione sta guadagnando crescente attenzione, ma con dati limitati che suggeriscono una correlazione genetica tra depressione e dolore cronico in studi di gemelli (66) e una condivisa variabilità genetica tra depressione e dolore neuropatico (non da PNDD) riguardante polimorfismi di geni di recettori di neurotrasmettitori come la galanina-2 e la serotonina (67).

#### *Differenze di sesso e genere*

La prevalenza sia di depressione sia di PNDD sembrerebbe maggiore nelle donne. Nel considerare un eventuale ruolo del sesso come mediatore tra depressione e dolore neuropatico, può essere utile distinguere tra "sesso", riferito alle differenze biologiche, e "genere" come insieme di fattori psicologici, ambientali e socioculturali (68). Lo studio INTERPRET-DD, svolto in 12 nazioni compresa l'Italia, finalizzato a valutare in maniera longitudinale l'associazione tra diabete e incidenza di disturbo depressivo maggiore con un approccio accurato alla diagnosi di depressione (su base clinica e non mediante questionari) e attenzione a misurare il *distress* emozionale correlato al diabete, ha mostrato che la relazione tra incidenza di disturbo depressivo maggiore e sesso femminile presente nell'analisi univariata scompariva in quella multivariata lasciando come predittori indipendenti solo i questionari che misuravano eventi stressanti, percezione di salute e benessere, e problemi correlati al diabete (29). È quindi possibile che l'associazione tra sesso femminile e depressione riportata in molti studi sia almeno in parte mediata da altri fattori psicosociali.

La relazione tra sesso femminile e PNDD, presente in letteratura in maniera non univoca, è confermata da uno studio epidemiologico italiano in cui il sesso era l'unico fattore discriminante tra PND senza dolore e PNDD (2). Dati canadesi confermano una maggiore frequenza di dolore neuropatico e una sua maggiore intensità nelle donne con diabete di tipo 1 e 2 rispetto agli uomini (69-70), anche in presenza di una minore compromissione delle fibre nervose (70). Le differenze legate al sesso nella prevalenza di PNDD potrebbero essere sostenute da fattori genetici (71), ormonali (72), cognitivi ed emozionali, variazioni nell'elaborazione centrale del dolore, ed anche da diverse strategie di coping e fattori socioculturali (68). Studi in modelli animali di dolore neuropatico introdurrebbero ad una spiegazione mec-

canicistica della associazione tra sesso e dolore, in quanto mostrano che le variazioni durante il ciclo mestruale e la gravidanza nella sensibilità al dolore o nell'efficacia analgesica degli oppioidi, e le differenze di sesso nella risposta al danno nervoso possono essere mediate da modificazioni della funzione immunitaria (73).

#### *Infiammazione*

Studi in modelli animali e nell'uomo mostrano un'associazione tra PND e infiammazione (74-76) e un ruolo delle citochine infiammatorie nell'indurre e mantenere il dolore (77-78). Il danno neuronale evoca una marcata risposta immune a livello del sistema somatosensitivo con segnali bidirezionali tra sistema nervoso e immune e che coinvolge neuroni, glia, cellule immunitarie, citochine e chemochine, e interferisce con generazione e mantenimento del dolore neuropatico (78). Alcuni studi mostrano un'associazione preferenziale tra marker dell'infiammazione e forma dolorosa della PND rispetto a quella non dolorosa. Lo studio tedesco di popolazione KORA F4 documenta maggiori livelli serici di IL-6 e sICAM-1 nei partecipanti con PNDD rispetto a quelli con PND senza dolore (79), ed altri studi mostrano maggiori valori circolanti di proteina C reattiva, sICAM-1 (80), IL-2 (81), e TNF- $\alpha$  (82), e una maggiore immunoreattività per iNOS e TNF- $\alpha$  nei macrofagi (82-83).

Il concetto che l'infiammazione a livello del sistema nervoso centrale possa influenzare lo sviluppo di malattie neurodegenerative e mentali è ormai acquisito (84) e confortato da 3 decenni di studi a riguardo. Banalmente, il ruolo dell'infiammazione nella depressione trova supporto nel rilievo che soggetti con depressione maggiore possono avere livelli di marker infiammatori, come citochine e proteina C reattiva in circolo o nel liquido cerebrospinale, maggiori dei controlli (84).

Il dolore neuropatico e la depressione quindi possono condividere modificazioni di tipo neuroinfiammatorio a livello centrale e periferico (84): attivazione della microglia e degli astrociti (cellule non neuronali residenti nel cervello e midollo spinale con funzione di mediatori della neuroinfiammazione) sono segnalate a livello di amigdala e sostanza grigia periacqueduttale di animali neuropatici con sintomi di depressione (73). L'attivazione della microglia in senso proinfiammatorio potrebbe partire da eventi stressanti come avversità nella vita precoce, stress psicosociale e infezioni, e promuovere a sua volta *upregulation* di mediatori proinfiammatori ed esagerata neuroinfiammazione con implicazioni sia per la depressione sia per il dolore neuropatico (84).

#### *Aspetti psicosociali e di coping*

Il dolore è una esperienza multidimensionale con una dimensione psicologica oltre a quella sensoriale-nocicettiva e quindi con implicazioni psico-sociali oltre a quelle biologiche, che riguardano il vissuto relazionale e affettivo e le strategie di coping. Un modello biopsicosociale del dolore è ampiamente accettato e dovrebbe guidare l'approccio al paziente con dolore cronico (85). Aspetti emozionali come ansia e paura, oltre alla depressione, e cognitivi come auto-efficacia e catastrofismo sono rilevanti anche nel dolore neuropatico cronico e nella PNDD. Di particolare interesse è il catastrofismo, che è definito come una risposta cognitivo-affettiva negativa legata ad un'esperienza dolorosa, che porta ad amplificare l'intensità del dolore e sopravvalutarne le conseguenze, ed è composto dai domini della ruminazione, impotenza, e magnificazione; il catastrofismo rappresenta un fattore predittivo di cronicizzazione del dolore e di esiti (49, 60, 86). Selvarajah et al. (60) hanno descritto che nei pazienti con PNDD sintomi di ansia e depressione erano frequenti (complessivamente nel 51%) e spesso coesistenti, ma con alcune peculiarità per cui i sintomi di ansia erano associati ad essere single, disoccupato o pensionato precoce, e ad avere più breve durata di malattia e meno complicanze microangiopatiche, mentre i sintomi depressivi erano associati a maggiore compromissione della qualità di vita. Ansia e depressione erano entrambe associate al dominio dell'impotenza nel questionario sul catastrofismo e ad un minore impegno in attività (60). La depressione va quindi considerata anche in questo scenario psicosociale in cui le conseguenze invalidanti del dolore e aspetti cognitivi di fronte al dolore, come il senso di impotenza, possono influenzare l'umore e indurre atteggiamenti di passività e riluttanza ad impegnarsi in attività, con effetti di amplificazione del disagio fisico e mentale. Un ruolo di mediatore nella relazione tra depressione e dolore (intensità del dolore e suo



impatto sulla qualità di vita) sarebbe svolto dal catastrofismo secondo uno studio in anziani immigrati coreani con dolore cronico (87).

#### *Disturbi del sonno*

Un altro snodo nella relazione tra depressione e PNDD passa per i disturbi del sonno. Anche in questo caso già solo il diabete risulta associato ai disturbi del sonno (breve durata o cattiva qualità) (88) con attribuite implicazioni patogenetiche di questa relazione e ricadute anche sul controllo glicemico (89). È anche ampiamente documentato che l'insonnia sia un fattore di rischio per la depressione, mentre, viceversa, la depressione è la più comune comorbidità dell'insonnia (90).

I problemi di sonno sono molto frequenti nella PNDD (55, 91-92) con correlazione tra grado di disturbo del sonno e intensità del dolore (91-92). Per questi motivi, l'impatto del dolore sul sonno è un costante outcome secondario negli studi clinici nel dolore neuropatico (93). Usando la *Medical Outcomes Study Sleep Scale* (MOS-SS) per esplorare l'impatto del dolore sulle caratteristiche qualitative e quantitative del sonno, è stato osservato che i pazienti con PNDD avevano una peggiore qualità del sonno rispetto sia a quelli senza PND sia a quelli con PND non dolorosa, in particolare nei domini dei disturbi del sonno, adeguatezza del sonno, e risvegli con fiato corto o mal di testa, e una minore durata del sonno rispetto a chi non aveva PND (52 minuti in meno). Infine, nei pazienti con PNDD era presente una correlazione positiva tra un indice della severità dei disturbi del sonno e l'intensità del dolore nelle 24 ore (94). Qualche osservazione suggerisce una dipendenza dei disturbi del sonno dal dolore neuropatico della PNDD in quanto migliorano dopo trattamento del dolore (95), e anche un effetto iperalgesico (ipersensibilità a stimoli dolorosi in acuto) della deprivazione di sonno indotta sperimentalmente, che verrebbe generalmente corretto da un sonno ristoratore (96), ma non vi è documentazione dello stesso effetto sul dolore cronico o neuropatico. Alcuni studi in condizioni di dolore cronico non da PNDD suggeriscono che la depressione possa mediare la relazione tra sonno e dolore e viceversa i disturbi del sonno quella tra depressione e dolore (66).

#### *Neuroplasticità: neuroimmagini e meccanismi neurobiologici*

Un altro campo di sovrapposizione tra dolore e depressione ha a che fare con alterazioni della neuroplasticità e dei sottostanti meccanismi neurobiologici, che riguardano aree cerebrali, neurotrasmettitori e vie di segnale implicate nello sviluppo sia di dolore cronico sia di depressione.

L'assunto che la PND sia solo una neuropatia periferica è stato messo in discussione da una serie di studi di un gruppo britannico che utilizzando la risonanza magnetica nucleare (RMN) funzionale ed altre tecniche di diagnostica per immagini hanno documentato nei pazienti con PND alterazioni strutturali e funzionali a livello del midollo spinale e del sistema nervoso centrale, in particolare a livello talamico (97). Alcune di queste alterazioni differenziano la PNDD dalla PND senza dolore, vale a dire una maggiore vascolarità talamica (98), una riduzione nel talamo del N-acetil aspartato, marker di integrità neuronale e assonale cerebrale in vivo (99), e un maggior aumento dell'attivazione neuronale durante stimolo termico nocicettivo nelle aree della matrice del dolore (insula, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale, talamo, corteccia somatosensitiva e gangli basali) (100). L'ultimo sviluppo in questo campo è l'identificazione di pattern di alterazioni funzionali cerebrali associati ai fenotipi del dolore neuropatico della PNDD, con indicazione che il fenotipo del nocicettore irritabile (caratterizzato da iperalgesia, allodinia, e preservata funzione sensitiva) si associ con una maggiore connettività funzionale tra talamo e insula, mentre quello non irritabile (senza iperalgesia e con deficit sensitivi) con una maggiore connettività tra talamo e corteccia somatosensitiva (101).

Ridotto volume della corteccia prefrontale e dell'ippocampo sono riportati in pazienti con depressione (102). Le aree cerebrali implicate nella depressione sono sovrapponibili a quelle del dolore (insula, corteccia prefrontale, corteccia cingolata anteriore, talamo, ippocampo, amigdala), e questo potrebbe rappresentare un fondamento strutturale della coesistenza tra dolore e depressione (102). D'altro canto, una meta-analisi di studi osservazionali con RMN funzionale in diverse condizioni di dolore ha documentato che se il catastrofismo è correlato all'attività di aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione del dolore, attenzione al dolore, emozione e attività motoria e ad un impegno del sistema discendente

di modulazione del dolore, i sintomi depressivi lo sono – e con limitata evidenza – solo con la connettività a riposo di aree della matrice del dolore e con l'attività del sistema della condizione di default coinvolto nell'elaborazione affettivo-cognitiva (103). Quindi il substrato strutturale/funzionale della neuroplasticità condivisa tra dolore cronico neuropatico e depressione è ancora lungi dall'essere esplorato con l'uso delle neuroimmagini.

Andando ai meccanismi neurobiologici che sottendono alle alterazioni maladattative della neuroplasticità, sono segnalate sia nella depressione sia nel dolore cronico disregolazione di fattori neurotrofici e neuropeptidi, ed alterazione delle vie di segnale di neuromodulatori e del sistema degli endocannabinoidi (102, 104). Dati sperimentali mostrano che una ridotta disponibilità di monoamino neurotrasmettitori come serotonina, noradrenalina e dopamina entra nello sviluppo sia di depressione sia di dolore (102). Il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) è il fattore neurotrofico più ampiamente espresso del sistema nervoso centrale e periferico dove regola sopravvivenza e differenziazione ma anche la neuroplasticità sinaptica (104). Alterata espressione di diverso segno in aree cerebrali e nel midollo spinale del BDNF è segnalata in modelli animali di comorbidità di dolore neuropatico e depressione (102, 104). Il glutammato è uno dei maggiori neurotrasmettitori eccitatori nel sistema nervoso che viene disattivato dal GABA; attivazione delle vie del glutammato o inibizione di quelle GABAergiche sono implicati nella iperalgesia centrale, nella progressione di dolore patologico ed anche nello sviluppo di depressione (104). Inoltre, il fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B regola l'espressione del recettore metabotropico del glutammato 2/3 (mGlu2) nelle corna dorsali del midollo spinale e nei gangli delle radici dorsali, e sembra giocare un ruolo di rilievo nella comorbidità depressione e dolore, come emerge anche da studi in ratti neuropatici in cui la L-acetilcarnitina attiva il NF- $\kappa$ B che regola il mGlu2 e allevia sia il dolore sia i sintomi depressivi (104).

La interconnessione e condivisione di comuni vie di segnale pertinenti alla regolazione dell'umore e del dolore è anche alla base dell'azione di alcune classi di farmaci efficaci su dolore e depressione (102, 105).

## **DEPRESSIONE COME OUTCOME SECONDARIO NEGLI STUDI CLINICI DELLA PNDD**

Da un punto di vista clinico, è legittimo chiedersi se è utile la valutazione della depressione nell'approccio terapeutico alla PNDD. Visto che la sua presenza ha ricadute sulla QoL e qualche predittività sulla cronicizzazione del dolore (in altre forme di dolore neuropatico) e che il dolore ha conseguenze sull'umore, le società scientifiche raccomandano la valutazione della depressione, come di ansia, sonno e QoL, come outcome secondario nei trial clinici controllati (93). Nella pratica clinica, valutare nel paziente con PNDD la presenza di depressione con questionari di facile uso, come il BDI-II o il Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), è utile per identificare forme più severe di depressione che richiedono una gestione psichiatrica. Sarebbe inoltre opportuno, di base e nel follow-up del trattamento, misurare oltre all'intensità del dolore, il suo impatto sulla QoL incluso l'umore con un questionario come il Brief Pain Inventory che consente entrambe le misure (88, 93).

## **DEPRESSIONE COME TARGET PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO E PREDITTORE DEGLI ESITI**

Altro quesito riguarda una eventuale influenza della depressione sulla risposta al trattamento. Tra i meccanismi del dolore neuropatico che la PND condivide con altre condizioni di dolore neuropatico, oltre alla sensibilizzazione periferica con iperespressione dei canali del sodio voltage dipendenti (Nav) e dei recettori vanilloidi e a quella centrale con iperattivazione dei canali del calcio e ipereccitabilità, c'è la disfunzione del sistema di modulazione discendente che inibisce la trasmissione spinale degli input nocicettivi e ha come neurotrasmettitori la noradrenalina e serotonina. Gli antidepressivi triciclici (TCA), come amitriptilina e imipramina, inibiscono il reuptake della noradrenalina e serotonina a livello sovraspinale, potenziando così la modulazione inibitoria. Similmente un'azione combinata serotoninergica e noradrenergica è richiesta agli antidepressivi serotoninergici e noradrenergici (SNRI), venlafaxina e

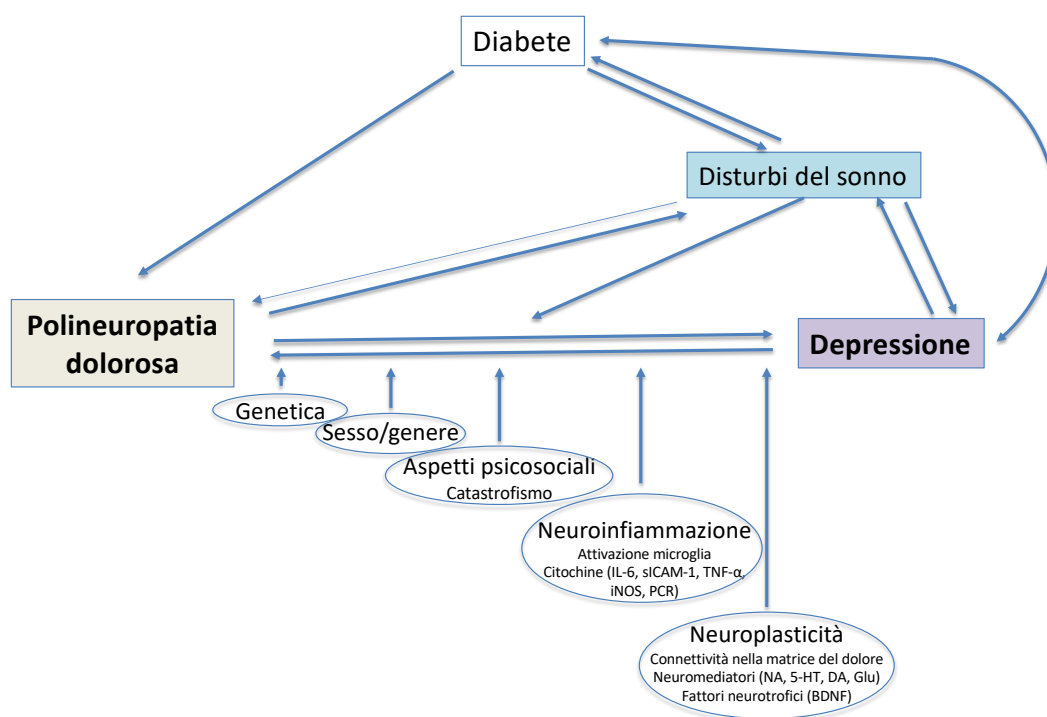


duloxetina, per ottenere efficacia analgesica. La duloxetina è un farmaco di prima linea nel trattamento della PNDD in quasi tutte le linee guida, la venlafaxina e i TCA lo sono in alcune di queste (106). Nella scelta tra i farmaci di prima linea, antidepressivi e alfa2-delta ligandi (pregabalin e gabapentin) che hanno una efficacia comparabile in termini di percentuale di *responder* e di *number needed to treat*, occorre tener conto delle comorbidità del paziente, come depressione, ansia e disturbi del sonno, considerando una presumibile migliore risposta della QoL con gli antidepressivi in presenza di depressione e con il pregabalin in presenza di disturbi del sonno. Dati sulla efficacia di questa strategia sono scarsi e contraddittori. In due trial con duloxetina e pregabalin nella PNDD, infatti, erano l'assenza di disturbi dell'umore e di terapia antidepressiva a predire la superiorità della duloxetina sul pregabalin sull'outcome primario (intensità del dolore) (107-108). Nello studio osservazionale EMPATHY, invece, la presenza di depressione era predittore della superiorità della duloxetina sul pregabalin (17). Per conciliare questi dati, occorre tenere presente che nei trial clinici il disturbo depressivo maggiore o i sintomi depressivi severi rappresentano un criterio di esclusione, e che non è scontata la corrispondenza tra la risposta dell'intensità del dolore (outcome primario) e quella dell'impatto del dolore sulla QoL (outcome secondario). Vista comunque la relazione bidirezionale tra depressione e dolore, ci si potrebbe attendere un esito migliore con un antidepressivo in persone con sintomi depressivi dolore-dipendenti, e invece con il pregabalin in quelle con maggiore interferenza del dolore sul sonno (come dimostrato mettendo insieme i dati di 9 trial clinici con pregabalin) (109).

## IMPLICAZIONI DELLA RELAZIONE DEPRESSIONE/DOLORE NEUROPATICO NELLA CURA DELLA PERSONA CON PNDD

L'associazione che abbiamo visto esistere tra depressione e diabete e tra depressione e dolore cronico sembra quindi raggiungere il culmine dell'espressione nella PNDD, rendendo l'attenzione alla salute mentale un passaggio ineludibile nella cura del diabete e quella all'impatto del dolore sull'umore una necessità nelle condizioni di dolore cronico. Lo screening della depressione con misure validate è raccomandato dalle società scientifiche diabetologiche in particolare alla diagnosi di complicanze (110). Vi è qualche evidenza seppur limitata che un approccio integrato e simultaneo al diabete e alla depressione, con collaborazione tra psicoterapeuti e team diabetologico, possa ottenere risultati migliori sia sulla depressione sia sul controllo glicemico (110-111). Similmente, nell'approccio psicosociale alla persona con diabete sono raccomandati la valutazione della presenza di dolore cronico da PNDD e la sua presa in carico (112). Nell'esperienza di cura delle persone con PNDD si percepisce di fronte alla richiesta di analgesia un bisogno più grande per il quale la risposta farmacologica è inadeguata (oltre che inefficace in almeno la metà dei casi). Molte rassegne si chiudono con l'auspicio di un approccio olistico al paziente con PNDD, come il solo capace di cogliere la complessità della realtà personale (età avanzata, plurime comorbidità e terapie, alto rischio cardiovascolare, limitazioni funzionali, anche cognitive, e necessità di supporto familiare e sociale) e la multidimensionalità del dolore, e di consentire quindi scelte terapeutiche finalizzate al miglioramento della funzione e non solo del dolore. Un approccio multidisciplinare che coordini e integri diverse discipline mediche e modalità di trattamento viene quindi proposto come il più adeguato per la gestione di una realtà complessa come il dolore cronico (85, 113), con l'attenzione sia a comunicare, informare e condividere le scelte con la persona per favorirne la partecipazione attiva al percorso, sia a favorire l'interazione interprofessionale (114).

Che evidenze vi sono che un approccio al dolore cronico non solo farmacologico sia efficace? Un crescente seppur sempre scarso numero di studi ha valutato terapie alternative quali l'agopuntura, l'ipnosi, le terapie mente-corpo come la terapia cognitivo-comportamentale e la *mindfulness*, l'esercizio fisico, gli interventi sullo stile di vita, e l'educazione del paziente (113). Esperienze di approccio multidisciplinare sono riportate più spesso in ambito algologico, e in condizioni come il dolore lombare e la fibromialgia hanno mostrato risultati favorevoli quali maggiore precocità di diagnosi e trattamento, personalizzazione del trattamento, continuità di cura, efficacia oltre che sul dolore sulla QoL, la funzione fisica, la disabilità percepita, lo stress emozionale, il catastrofismo, e la depressione (85).

**Figura 2** ◆ Componenti della relazione tra PNDD e depressione

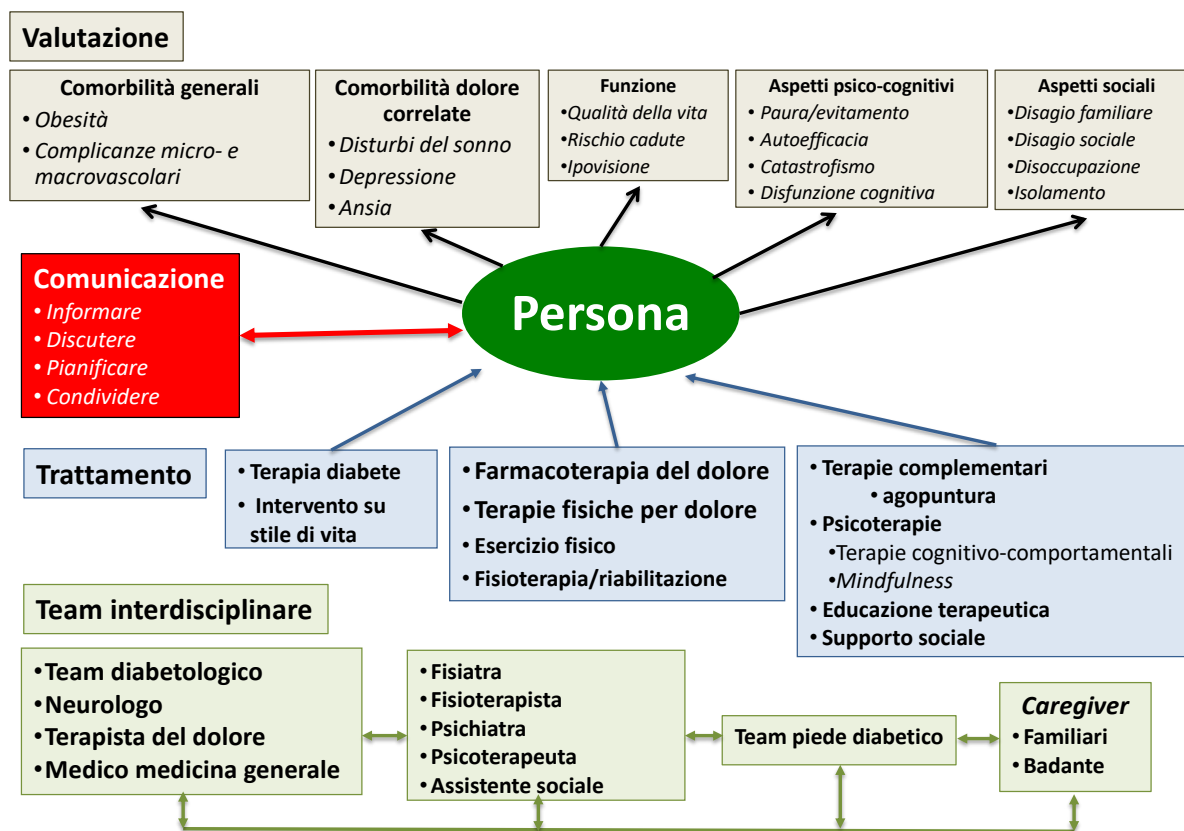
Nello scenario della preesistente relazione tra diabete e depressione, la associazione tra PNDD e depressione può essere sostenuta dalla mediazione dei disturbi del sonno, da fattori genetici, differenze di sesso/genere, aspetti psicosociali, e meccanismi neurobiologici tra cui la neuroinfiammazione, e da alterazioni della neuroplasticità. IL-6: interleuchina 6; sICAM-1: molecola di adesione intracellulare solubile 1; TNF- $\alpha$ : fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ ; iNOS: ossido nitrico sintasi inducibile; PCR: proteina C reattiva; NA: noradrenalina; 5-HT: serotonina; DA: dopamina; Glu: glutammato; BDNF: fattore neurotrofico cerebrale

Gli studi nella PNDD o in altre condizioni di dolore neuropatico sono pochi e limitati per disegno e risultati. Vi sono segnalazioni in pazienti con PNDD di efficacia moderata della *mindfulness* sulla QoL, il catastrofismo e la depressione, e della terapia cognitivo-comportamentale sull'intensità del dolore (115-116). Un solo studio ha valutato la *acceptance and commitment therapy*, psicoterapia cognitivo-comportamentale, senza chiari risultati (117) sollevando anche il problema della bassa aderenza al trattamento. Sono molto scarsi e non conclusivi gli studi che esplorano nella PNDD l'efficacia di terapie integrate in cui psicoterapie siano associate a terapia riabilitativa o esercizio fisico (118).

Nonostante questa scarsità di dati, recenti linee guida francesi sul dolore neuropatico di diversa eziologia, sulla scorta anche del potenziale beneficio osservato in altre condizioni di dolore cronico, raccomandano la terapia cognitivo-comportamentale e la *mindfulness* come trattamento di seconda linea in aggiunta ad altre terapie per la loro sicurezza, accettabilità, e praticabilità anche in anziani (119). Linee guida italiane in ambito riabilitativo raccomandano nei pazienti con dolore cronico di varia natura la *mindfulness* e la terapia cognitivo-comportamentale all'interno di un trattamento multidisciplinare (120).

## CONCLUSIONI

L'associazione tra PNDD e depressione introduce ad uno scenario di affascinante complessità rappresentato da meccanismi patogenetici, condivisi o interferenti e in gran parte inesplorati, che includono genetica, differenze di genere, infiammazione, ed alterazioni neurofunzionali e neurobiologiche (Fig. 2). Inoltre, illumina sulla scena gli aspetti psicosociali del dolore da cui derivano implicazioni cliniche, come la necessità di un approccio adeguato alla sua mul-

**Figura 3** ◆ Approccio multidimensionale e interdisciplinare alla gestione della persona con PNDD

Nella valutazione di un paziente con PNDD un approccio centrato sulla persona e consapevole della multidimensionalità del dolore prevede l'identificazione dei fattori oltre alla PNDD (appropriatamente diagnosticata) che contribuiscono al dolore, del suo impatto sulla QoL, la funzione fisica e cognitiva, e delle comorbidità psicologiche, tra cui i disturbi dell'umore, in modo da organizzare un trattamento multidisciplinare e integrato che includa oltre alla terapia farmacologica, misure fisiche, riabilitative e psicoterapeutiche, e garantisca un adeguato follow-up e una comunicazione col paziente e tra gli operatori coinvolti

tidimensionalità, e suggerimenti sulla gestione terapeutica riguardo alle scelte farmacologiche e alla promozione di una gestione multidisciplinare (Fig. 3).

Tra gli ostacoli ad un approccio integrato al trattamento della PNDD che includa la depressione si possono citare: 1. la disponibilità limitata di supporto psicologico e psichiatrico e di competenze specifiche su tecniche cognitivo comportamentali; 2. la limitata rimborsabilità di alcune prestazioni; 3. i deficit formativi del team diabetologico su PNDD e su problematiche psichiatriche e la mancanza di approccio integrato con medici di medicina generale e psichiatri/psicologi; 4. la diffusa sottodiagnosi della PNDD e della depressione; e 5. la scarsa attenzione a questi temi anche nella ricerca (117).

La risposta al bisogno di implementare la formazione sul tema del dolore e delle sue comorbidità psicologiche nel diabete, e di sviluppare percorsi di cura integrata multidisciplinare di diversa intensità secondo le necessità del paziente e le risorse disponibili, è comune sfida e responsabilità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Spallone V, Vermigli C. Neuropatia e assistenza al diabetico. In: Il diabete in Italia. Ed. Bonora E, Sesti G. Bononia University Press, Bologna, pp. 243-263, 2016.

2. Truini A, Spallone V, Morganti R, Tamburin S, Zanette G, Schenone A, De Michelis C, Tugnoli V, Simioni V, Manganelli F, Dubbioso R, Lauria G, Lombardi R, Jann S, De Toni Franceschini L, Tesfaye S, Fiorelli M, Spagnoli A, Cruccu G. Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Society of Neurology. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain*. 2018 Dec; 159(12): 2658-2666.
3. Herder C, Roden M, Ziegler D. Novel Insights into Sensorimotor and Cardiovascular Autonomic Neuropathy from Recent-Onset Diabetes and Population-Based Cohorts. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 May; 30(5): 286-298.
4. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015 Mar; 29(2): 212-217.
5. Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, Chen LS, Fann CY, Liao CS, Chen HH. Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol*. 2012 Sept; 19(9): 1192-1198.
6. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, Hinchliffe RJ. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014 Dec; 100(23): 1837-1843.
7. Seferovic JP, Pfeffer MA, Claggett B, Desai AS, de Zeeuw D, Haffner SM, McMurray JJV, Parving HH, Solomon SD, Chaturvedi N. Three-question set from Michigan Neuropathy Screening Instrument adds independent prognostic information on cardiovascular outcomes: analysis of ALTITUDE trial. *Diabetologia*. 2018 Mar; 61(3): 581-588.
8. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, Charles M, Witte DR, Jørgensen ME. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia*. 2019 Apr; 62(4):633-643.
9. Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, Morrison S, Schuster A, Boulous F, Johnson K, Thakore NJ. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sept 1; 105(9): dgaa394.
10. Anderson SG, Malipatil NS, Roberts H, Dunn G, Heald AH. Socioeconomic deprivation independently predicts symptomatic painful diabetic neuropathy in type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2014 Apr; 8(1): 65-69.
11. Anderson SG, Narayanan RP, Malipatil NS, Roberts H, Dunn G, Heald AH. Socioeconomic deprivation independently predicts painful diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Jul; 123(7): 423-427.
12. Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, Lees JG, Selvarajah D, Orengo C, Tesfaye S, Rice ASC, Bennett DLH. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*. 2016 May; 157(5): 1132-1145.
13. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Cacciotti L, Fedele T, Maiello MR, Marfia G. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. *Eur J Pain*. 2011 Feb; 15(2): 153-60.
14. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009 Jun; 35(3): 206-213.
15. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O, Strom A. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May; 139: 147-154.
16. Herder C, Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, Thorand B, Roden M, Meisinger C, Ziegler D. Differential association between biomarkers of subclinical inflammation and painful polyneuropathy: results from the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2015 Jan; 38(1): 91-96.
17. Ziegler D, Schneider E, Boess FG, Berggren L, Birklein F. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complications*. 2014 Sept-Oct; 28(5): 698-704.
18. Almeida SS, Zizzi FB, Cattaneo A, Comandini A, Di Dato G, Lubrano E, Pellicano C, Spallone V, Tongiani S, Torta R. Management and Treatment of Patients With Major Depressive Disorder and Chronic Diseases: A Multidisciplinary Approach. *Front Psychol*. 2020 Sept 24; 11: 542444.

19. Pouwer F. Depression: a common and burdensome complication of diabetes that warrants the continued attention of clinicians, researchers and healthcare policy makers. *Diabetologia*. 2017 Jan; 60(1): 30-34.
20. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, Pouwer F; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010 Dec; 53(12): 2480-2486.
21. Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jan; 74(1): 31-37.
22. Kampling H, Petrak F, Farin E, Kulzer B, Herpertz S, Mittag O. Trajectories of depression in adults with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the German Multicenter Diabetes Cohort Study. *Diabetologia*. 2017 Jan; 60(1): 60-68.
23. Meurs M, Roest AM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, de Jonge P, Rosmalen JG. Association of Depressive and Anxiety Disorders With Diagnosed Versus Undiagnosed Diabetes: An Epidemiological Study of 90,686 Participants. *Psychosom Med*. 2016 Feb-Mar; 78(2): 233-241.
24. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008 Dec; 31(12): 2383-2390.
25. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001 Jul-Aug; 63(4): 619-630.
26. Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, Bazelmans E, Beekman AJ, Heine RJ, Snoek FJ. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med*. 2010 Feb; 27(2): 217-224.
27. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Robinson DJ, Luthra M, Vallis M. Diabetes and mental health. *Can J Diabetes*. 2013 Apr; 37(Suppl 1): S87-92. Trief 2014
28. Trief PM, Xing D, Foster NC, Maahs DM, Kittelsrud JM, Olson BA, Young LA, Peters AL, Bergenstal RM, Miller KM, Beck RW, Weinstock RS; T1D Exchange Clinic Network. Depression in adults in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 2014 Jun; 37(6): 1563-1572.
29. Lloyd CE, Sartorius N, Ahmed HU, Alvarez A, Bahendeka S, Bobrov AE, Burti L, Chaturvedi SK, Gaebel W, de Girolamo G, Gondek TM, Guinzbourg M, Heinze MG, Khan A, Kiejna A, Kokoszka A, Kamala T, Lalic NM, Lecic-Tosevski D, Mannucci E, Mankovsky B, Müssig K, Mutiso V, Ndeti D, Nouwen A, Rabbani G, Srikanta SS, Starostina EG, Shevchuk M, Taj R, Valentini U, van Dam K, Vukovic O, Wölwer W. Factors associated with the onset of major depressive disorder in adults with type 2 diabetes living in 12 different countries: results from the INTERPRET-DD prospective study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020 Jun 2; 29: e134.
30. Aschner P, Gagliardino JJ, Ilkova H, Lavallo F, Ramachandran A, Mbanya JC, Shestakova M, Bourhis Y, Chantelot JM, Chan JCN. High Prevalence of Depressive Symptoms in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes in Developing Countries: Results From the International Diabetes Management Practices Study. *Diabetes Care*. 2021 May; 44(5): 1100-1107.
31. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Mar; 1391(1): 20-34.
32. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jun; 3(6): 461-471.
33. Reagan LP. Diabetes as a chronic metabolic stressor: causes, consequences and clinical complications. *Exp Neurol*. 2012 Jan; 233(1): 68-78.
34. Tang B, Yuan S, Xiong Y, He Q, Larsson SC. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020 Jul; 63(7): 1305-1311.
35. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000 Jul; 23(7): 934-942.
36. Lloyd CE, Pambianco G and Orchard TJ. Does diabetes-related distress explain the presence of depressive symptoms and/or poor self-care in individuals with Type 1 diabetes? *Diabet Med* 27: 234-237, 2010.

37. Schmitt A, McSharry J, Speight J, Holmes-Truscott E, Hendrieckx C, Skinner T, Pouwer F, Byrne M. Symptoms of depression and anxiety in adults with type 1 diabetes: Associations with self-care behaviour, glycaemia and incident complications over four years - Results from diabetes MILES-Australia. *J Affect Disord.* 2021 Mar 1; 282: 803-811.
38. Gilsanz P, Karter AJ, Beeri MS, Quesenberry CP Jr, Whitmer RA. The Bidirectional Association Between Depression and Severe Hypoglycemic and Hyperglycemic Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018 Mar; 41(3): 446-452.
39. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, Iversen MM, Viechtbauer W, Peyrot M, Caramlau I, Kokoszka A, Kanc K, de Groot M, Nefs G, Pouwer F; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019 Dec; 36(12): 1562-1572.
40. Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC, Miller ME, Murray AM, Horowitz KR, Bryan RN, Gerstein HC, Marcovina S, Akpunonu BE, Johnson J, Yale JF, Williamson J, Launer LJ. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry.* 2013 Oct; 70(10): 1041-1047.
41. Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, Hire D, Simmons DL, Raisch DW, Fine LJ, Narayan KM, Ali MK, Katon WJ. Depression predicts all-cause mortality: epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care.* 2012 Aug; 35(8): 1708-1715.
42. Peyrot M, Rubin RR. Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care.* 1999 Mar; 22(3): 448-452.
43. Pibernik-Okanovic M, Begic D, Peros K, Szabo S, Metelko Z; European Depression in Diabetes Research Consortium. Psychosocial factors contributing to persistent depressive symptoms in type 2 diabetic patients: a Croatian survey from the European Depression in Diabetes Research Consortium. *J Diabetes Complications.* 2008 Jul-Aug; 22(4): 246-253.
44. Reimer A, Schmitt A, Ehrmann D, Kulzer B, Hermanns N. Reduction of diabetes-related distress predicts improved depressive symptoms: A secondary analysis of the DIAMOS study. *PLoS One.* 2017 Jul 10; 12(7): e0181218.
45. Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry.* 2016 Mar 21; 7: 33.
46. Farooqi A, Khunti K, Abner S, Gillies C, Morriss R, Seidu S. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Oct; 156: 107816.
47. Ohayon MM, Schatzberg AF. Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *J Psychiatr Res.* 2010 May; 44(7): 454-461.
48. Ohayon MM, Stingl JC. Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *J Psychiatr Res.* 2012 Apr; 46(4): 444-450.
49. Castelnuovo G, Giusti EM, Manzoni GM, Saviola D, Gatti A, Gabrielli S, Lacerenza M, Pietrabissa G, Cattivelli R, Spatola CA, Corti S, Novelli M, Villa V, Cottini A, Lai C, Pagnini F, Castelli L, Tavola M, Torta R, Arreghini M, Zanini L, Brunani A, Capodaglio P, D'Aniello GE, Scarpina F, Brioschi A, Priano L, Mauro A, Riva G, Repetto C, Regalia C, Molinari E, Notaro P, Paolucci S, Sandrini G, Simpson SG, Wiederhold B, Tamburin S. Psychological Considerations in the Assessment and Treatment of Pain in Neurorehabilitation and Psychological Factors Predictive of Therapeutic Response: Evidence and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Front Psychol.* 2016 Apr 19; 7: 468.
50. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, Rubin RR, Garrow AP, Stickings D, Waterman C, Ulbrecht JS, Cavanagh PR, Boulton AJ. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia.* 2009 Jul; 52(7): 1265-1273.
51. Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Awata S, Oka Y. Neuropathy is associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Feb; 63(1): 65-72.
52. Waitzfelder B, Gerzoff RB, Karter AJ, Crystal S, Bair MJ, Ettner SL, Brown AF, Subramanian U, Lu SE, Marrero D, Herman WH, Selby JV, Dudley RA. Correlates of depression among people with diabetes: The Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study. *Prim Care Diabetes.* 2010 Dec; 4(4): 215-222.
53. Sulaiman N, Hamdan A, Tamim H, Mahmood DA, Young D. The prevalence and correlates of depression and anxiety in a sample of diabetic patients in Sharjah, United Arab Emirates. *BMC Fam Pract.* 2010 Oct 25; 11: 80.
54. Raval A, Dhanaraj E, Bhansali A, Grover S, Tiwari P. Prevalence and determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. *Indian J Med Res.* 2010 Aug; 132: 195-200.



55. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Oct; 30(4): 374-385.
56. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications*. 2006 Jan-Feb; 20(1): 26-33.
57. Taylor-Stokes G, Pike J, Sadosky A, Chandran A, Toelle T. Association of patient-rated severity with other outcomes in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 4: 401-408, 2011.
58. Jain R, Jain S, Raison CL, Maletic V. Painful diabetic neuropathy is more than pain alone: examining the role of anxiety and depression as mediators and complicators. *Curr Diab Rep*. 2011 Aug; 11(4): 275-284.
59. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, Nalamachu S, Nieshoff E, Stacey BR, Anshel A, Tuchman M. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6: 79-92, 2013.
60. Selvarajah D, Cash T, Sankar A, Thomas L, Davies J, Cachia E, Gandhi R, Wilkinson ID, Wilkinson N, Emery CJ, Tesfaye S. The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res*. 2014 Jul; 11(4): 218-225.
61. D'Amato C, Morganti R, Greco C, Di Gennaro F, Cacciotti L, Longo S, Mataluni G, Lauro D, Marfia GA, Spallone V. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res*. 2016 Nov; 13(6): 418-428.
62. Gylfadottir SS, Itani M, Krøigård T, Kristensen AG, Christensen DH, Nicolaisen SK, Karlsson P, Callaghan BC, Bennett DL, Andersen H, Tankisi H, Nielsen JS, Andersen NT, Jensen TS, Thomsen RW, Sindrup SH, Finnerup NB. Diagnosis and prevalence of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study of Danish patients with type 2 diabetes. *Eur J Neurol*. 2020 Dec; 27(12): 2575-2585.
63. Naranjo C, Ortega-Jiménez P, Del Reguero L, Moratalla G, Failde I. Relationship between diabetic neuropathic pain and comorbidity. Their impact on pain intensity, diabetes complications and quality of life in patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jul; 165: 108236.
64. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012 May; 29(5): 578-585.
65. Hooten WM. Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jul; 91(7): 955-970.
66. Gasperi M, Herbert M, Schur E, Buchwald D, Afari N. Genetic and Environmental Influences on Sleep, Pain, and Depression Symptoms in a Community Sample of Twins. *Psychosom Med*. 2017 Jul/Aug; 79(6): 646-654.
67. Humo M, Lu H, Yalcin I. The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell Tissue Res*. 2019 Jul; 377(1): 21-43.
68. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*. 2012 Mar; 153(3): 619-635.
69. Cardinez N, Lovblom LE, Bai JW, Lewis E, Abraham A, Scarr D, Lovshin JA, Lytvyn Y, Boulet G, Farooqi MA, Orszag A, Weisman A, Keenan HA, Brent MH, Paul N, Bril V, Cherney DZ, Perkins BA. Sex differences in neuropathic pain in long-standing diabetes: Results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018 Jul; 32(7): 660-664.
70. Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Sex differences in neuropathic pain intensity in diabetes. *J Neurol Sci*. 2018 May 15; 388: 103-106.
71. Meng W, Deshmukh HA, Donnelly LA; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Surrogate markers for Micro- and Macro-vascular hard endpoints for Innovative diabetes Tools (SUMMIT) study group, Torrance N, Colhoun HM, Palmer CN, Smith BH. A Genome-wide Association Study Provides Evidence of Sex-specific Involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMGB1P46) With Diabetic Neuropathic Pain. *EBioMedicine*. 2015 Aug 4; 2(10): 1386-1393.
72. Dance A. Why the sexes don't feel pain the same way. *Nature*. 2019 Mar; 567(7749): 448-450.

73. Calvo M, Davies AJ, Hébert HL, Weir CA, Chesler EJ, Finnerup NB, Levitt RC, Smith BH, Neely GG, Costigan M, Bennett DL. The Genetics of Neuropathic Pain from Model Organisms to Clinical Application. *Neuron*. 2019 Nov 20; 104(4): 637-653.
74. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, Rathmann W, Koenig W, Illig T, Döring A, Thorand B, Holle R, Giani G, Martin S, Meisinger C. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabetes Care*. 2009 Apr; 32(4): 680-682.
75. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016 Mar; 16(3): 29.
76. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1; 40(1): 153-192.
77. Myers RR, Campana WM, Shubayev VI. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today*. 2006 Jan; 11(1-2): 8-20.
78. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol*. 2012 Jul; 11(7): 629-642.
79. Herder C, Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, Thorand B, Roden M, Meisinger C, Ziegler D. Differential association between biomarkers of subclinical inflammation and painful polyneuropathy: results from the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2015 Jan; 38(1): 91-96.
80. Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun; 94(6): 2157-2163.
81. Uçeyler N, Rogauch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. 2007 Jul 3; 69(1): 42-49.
82. Purwata TE. High TNF-alpha plasma levels and macrophages iNOS and TNF-alpha expression as risk factors for painful diabetic neuropathy. *J Pain Res*. 2011; 4: 169-75.
83. Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep*. 2013 Aug; 13(4): 533-549.
84. Lurie DI. An Integrative Approach to Neuroinflammation in Psychiatric disorders and Neuropathic Pain. *J Exp Neurosci*. 2018 Aug 13; 12: 1179069518793639.
85. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coluzzi F, Dahan A, Huygen F, Kocot-Kępska M, Mangas AC, Mavrocordatos P, Morlion B, Müller-Schwefe G, Nicolaou A, Pérez Hernández C, Sichère P, Schäfer M, Varrassi G. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin*. 2013 Sept; 29(9): 1127-1135.
86. Toth C, Brady S, Hatfield M. The importance of catastrophizing for successful pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain. *J Pain Res* 4: 169-175, 2011.
87. Kim HJ, Park H, Juon HS. The Mediating Role of Pain Catastrophizing on the Association Between Depression and Pain Severity and Interference Among Elderly Asian Immigrants with Chronic Pain. *J Pain Res*. 2021 Mar 12; 14: 737-745.
88. Spallone V. *La neuropatia diabetica dolorosa*. Elsevier Srl, Milano, pp. 1-108, 2010.
89. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017 Feb; 31: 91-101.
90. Roth T. Comorbid insomnia: current directions and future challenges. *Am J Manag Care*. 2009 Feb; 15 Suppl: S6-13.
91. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain*. 2006 Oct; 22(8): 681-685.
92. Viala-Danten M, Martin S, Guillemin I, Hays RD. Evaluation of the reliability and validity of the Medical Outcomes Study sleep scale in patients with painful diabetic peripheral neuropathy during an international clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Dec 17; 6: 113.
93. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice ASC, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan; 152(1): 14-27.

94. D'Amato C, Morganti R, Di Gennaro F, Greco C, Marfia GA, Spallone V. A novel association between nondipping and painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2014 Sept; 37(9): 2640-2642.
95. Fishbain DA, Hall J, Meyers AL, Gonzales J, Mallinckrodt C. Does pain mediate the pain interference with sleep problem in chronic pain? Findings from studies for management of diabetic peripheral neuropathic pain with duloxetine. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Dec; 36(6): 639-647.
96. Stroemel-Scheder C, Kundermann B, Lautenbacher S. The effects of recovery sleep on pain perception: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Jun; 113: 408-425.
97. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, Davies J, Sankar A, Boland E, Gandhi R, Tracey I, Tesfaye S. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014 Jun; 37(6): 1681-1688.
98. Selvarajah D, Wilkinson ID, Gandhi R, Griffiths PD, Tesfaye S. Microvascular perfusion abnormalities of the Thalamus in painful but not painless diabetic polyneuropathy: a clue to the pathogenesis of pain in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Mar; 34(3): 718-720.
99. Sorensen L, Siddall PJ, Trenell MI, Yue DK. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy. *Diabetes Care*. 2008 May; 31(5): 980-981.
100. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2011 Aug; 11(4): 310-322.
101. Wilkinson ID, Teh K, Heiberg-Gibbons F, Awadh M, Kelsall A, Shillo P, Sloan G, Tesfaye S, Selvarajah D. Determinants of Treatment Response in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Combined Deep Sensory Phenotyping and Multimodal Brain MRI Study. *Diabetes*. 2020 Aug; 69(8): 1804-1814.
102. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017; 2017: 9724371.
103. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, Ickmans K. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017 May; 21(5): 769-786.
104. Humo M, Lu H, Yalcin I. The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell Tissue Res*. 2019 Jul; 377(1): 21-43.
105. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast*. 2015; 2015: 504691.
106. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep*. 2012 Aug; 12(4): 403-413.
107. Marchettini P, Wilhelm S, Petto H, Tesfaye S, Tölle T, Bouhassira D, Freynhagen R, Cruccu G, Lledó A, Choy E, Kosek E, Micó JA, Späth M, Skljarevski V, Lenox-Smith A, Perrot S. Are there different predictors of analgesic response between antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy? *Eur J Pain*. 2016 Mar; 20(3): 472-482.
108. Tanenberg RJ, Clemow DB, Giaconia JM, Risser RC. Duloxetine Compared with Pregabalin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients with Suboptimal Pain Response to Gabapentin and Treated with or without Antidepressants: A Post Hoc Analysis. *Pain Pract*. 2014 Sept; 14(7): 640-648.
109. Vinik A, Emir B, Parsons B, Cheung R. Prediction of pregabalin-mediated pain response by severity of sleep disturbance in patients with painful diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia. *Pain Med*. 2014 Apr; 15(4): 661-670.
110. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1): S53-S72.
111. Atlantis E, Fahey P, Foster J. Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 Apr 12; 4(4): e004706.
112. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Dec; 39(12): 2126-2140.
113. Bonakdar RA. Integrative Pain Management. *Med Clin North Am*. 2017 Sept; 101(5): 987-1004.

114. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2021 Apr 7.
115. van Laake-Geelen CCM, Smeets RJEM, Quadflieg SPAB, Kleijnen J, Verbunt JA. The effect of exercise therapy combined with psychological therapy on physical activity and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy: a systematic review. *Scand J Pain*. 2019 Jul 26; 19(3): 433-439.
116. Hussain N, Said ASA. Mindfulness-Based Meditation Versus Progressive Relaxation Meditation: Impact on Chronic Pain in Older Female Patients With Diabetic Neuropathy. *J Evid Based Integr Med*. 2019 Jan-Dec; 24: 2515690X19876599.
117. Kioskli K, Scott W, Winkley K, Kylakos S, McCracken LM. Psychosocial Factors in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review of Treatment Trials and Survey Studies. *Pain Med*. 2019 Sept 1; 20(9): 1756-1773.
118. van Laake-Geelen CCM, Smeets RJEM, Goossens MEJB, Verbunt JA. Effectiveness of Exposure in Vivo for Patients with Painful Diabetic Neuropathy: a Pilot Study of Effects on Physical Activity and Quality of Life. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2021 Feb 10; 4:1000046.
119. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 May; 176(5): 325-352.
120. Tamburin S, Lacerenza MR, Castelnovo G, Agostini M, Paolucci S, Bartolo M, Bonazza S, Federico A, Formaglio F, Giusti EM, Manzoni GM, Mezzarobba S, Pietrabissa G, Polli A, Turolla A, Sandrini G; Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation (ICCPN). Pharmacological and non-pharmacological strategies in the integrated treatment of pain in neurorehabilitation. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Oct; 52(5): 741-752.