

THERMOSKIN: UN NUOVO STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE DELLA SENSIBILITÀ TERMICA NEI PAZIENTI CON DIABETE

P. BOTTINI, M. GALETTA*, I. MELONCELLI*, L. CLEMENTI*, G. VESPASIANI*

Unità Operativa di Medicina Generale, Ospedale di Umbertide (PG); *Unità Operativa di Diabetologia, Ospedale di San Benedetto del Tronto (AP)

riassunto Lo studio della soglia di discriminazione termica è stato spesso trascurato nella pratica clinica a causa dei costi delle apparecchiature, del loro funzionamento complesso e dei tempi necessari per l'esame; tuttavia, è stato segnalato che il 50% dei soggetti diabetici con soglia di sensibilità vibratoria normale presenta una compromissione della sensibilità termica. Lo studio della sensibilità termica con il Thermocross, pur mostrando indubbi vantaggi di costo, di tempo e di facilità d'impiego, ha mostrato ampi limiti di sensibilità e specificità. In questo studio abbiamo valutato lo stato delle piccole fibre nervose nei soggetti diabetici utilizzando uno strumento, il Thermoskin, che conserva le doti di maneggevolezza e praticità del Thermocross e che permette anche lo studio della soglia per il caldo. Abbiamo inoltre confrontato questi due strumenti nello studio della soglia di discriminazione termica in soggetti diabetici con e senza neuropatia e controlli. Sono stati esaminati 30 soggetti diabetici (12 con diabete di tipo 2 e 18 con diabete di tipo 1): 10 con neuropatia diabetica e 20 senza neuropatia e 27 soggetti di controllo. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a studio della soglia di discriminazione termica con Thermocross e Thermoskin, della soglia per il caldo con Thermoskin e della soglia di sensibilità vibratoria con biotesiometro. Nei diabetici sono stati valutati anche i riflessi cardiovascolari con sistema computerizzato.

I risultati di questo studio indicano che: 1) le medie dei valori della soglia di discriminazione termica misurata con Thermocross e Thermoskin sono sovrapponibili; 2) il Thermoskin risulta più preciso nella determinazione della soglia di discriminazione termica rispetto al Thermocross; 3) la soglia per il caldo misurabile con Thermoskin, ma non con Thermocross, appare un indice di sofferenza della piccola fibra più attendibile rispetto alla soglia di discriminazione termica.

Parole chiave. Sensibilità termica, polineuropatia, Thermocross, Thermoskin.

summary *Thermoskin: a new tool for evaluating thermal sensitivity in diabetic patients. The study of the threshold of thermal discrimination has often been neglected in clinical practice because of the cost of the equipment, their complex functioning and the time necessary for the test; nevertheless it has been reported that 50% of diabetic subjects with a normal threshold of vibratory sensitivity presents a compromised thermal sensitivity. The study of the thermal sensitivity with Thermocross, although presenting undoubted advantages of cost, time and facility of use, has demonstrated many limitations of sensitivity and specificity. In this study we have evaluated the condition of the small nervous fibres in diabetic subjects using an instrument, the Thermoskin, that preserves the quality of manoeuvrability and convenience of the Thermocross and also allows the heat threshold test. We have moreover compared these two instruments in the study of the threshold of thermal discrimination in diabetic subjects (with or without neuropathy) and in controls. 30 diabetic subjects (12 with type 2 and 18 with type 1 diabetes): 10 with diabetic neuropathy and 20 without neuropathy, and 27 control subjects were examined. All subjects underwent a study of the thermal discrimination threshold with Thermocross and Thermoskin, of the heat threshold with Thermoskin and of the vibratory sensitivity threshold with biothesiometer. Using a computerised system the cardiovascular reflexes were also evaluated in the diabetic subjects.*

The results of this study indicate that: 1) the mean values of the thermal discrimination threshold measured with Thermocross and Thermoskin are superimposable; 2) the Thermoskin is more precise in the thermal discrimination threshold measurement than Thermocross; 3) the heat threshold values, that Thermocross is unable to measure, appear to be a more reliable index of distress of the small fibre compared than thermal discrimination threshold values.

Key words. Thermal sensitivity, polyneuropathy, Thermocross, Thermoskin.

Introduzione

È verosimile che la compromissione delle piccole fibre amieliniche preceda quella delle fibre mieliniche di maggiore diametro nelle complicanze neurologiche del diabete mellito. Navarro e coll. (1) hanno descritto che il 50% dei soggetti con diabete e soglia di sensibilità vibratoria normale presentava una compromissione della sensibilità termica. Zali e coll. (2) hanno descritto una più precoce compromissione dei recettori per il caldo (piccole fibre amieliniche C) rispetto a quelli per il freddo (piccole fibre mieliniche Ad). Tuttavia, lo studio della soglia di discriminazione termica (esplora entrambe le fibre) o della soglia di sensibilità termica per il caldo (fibre C) è stato spesso trascurato nella pratica ambulatoriale per motivi di costi delle apparecchiature, del loro funzionamento complesso e di tempi dell'esame (3). Al contrario, lo studio della sensibilità termica con Thermocross (4), pur mostrando indubbi vantaggi di costo, di tempo, di facilità d'impiego e di prevenzione, ha mostrato ampi limiti di sensibilità e specificità (5).

Lo scopo di questo studio è stato quello di: valutare lo stato delle piccole fibre nervose nei soggetti con diabete utilizzando uno strumento, il Thermoskin, che conserva le doti di maneggevolezza e praticità del Thermocross e che permette anche lo studio della soglia per il caldo e di confrontare questi due strumenti nello studio della soglia di discriminazione termica in soggetti diabetici con e senza neuropatia e controlli.

Materiale e metodi

Soggetti

Sono stati esaminati 30 soggetti con diabete e 27 soggetti di controllo. Tra i diabetici, 20 non presentavano segni e sintomi di neuropatia diabetica mentre 10 presentavano neuropatia diabetica secondo i criteri della Consensus Conference di San Antonio (7). Tra i diabetici, 18 erano affetti da diabete mellito di tipo 1, 1 soggetto presentava nefropatia diabetica (proteinuria e creatinemia pari a 2,5 mg/dL), 6 mostravano microalbuminuria e 8 retinopatia pre-proliferativa. Tra i diabetici con neuropatia 3 soggetti presentavano neuropatia dolorosa degli arti inferiori e 2 soggetti parestesie bilaterali e simmetriche. Le caratteristiche dei soggetti esaminati sono riportate nella tabella I.

Disegno dello studio

Ogni soggetto è stato esaminato dallo stesso operatore nella stessa giornata ed è stato sottoposto a stu-

dio della soglia di discriminazione termica (SDT) con Thermocross e Thermoskin, della soglia per il caldo (WT) con Thermoskin e della soglia di sensibilità vibratoria (SSV) con biotesiometro (Ohio Instruments). Nei soggetti con diabete sono stati valutati anche i riflessi cardiovascolari con sistema computerizzato (Acaft, Edimburgo). I test di studio della sensibilità termica sono stati condotti, dopo che l'operatore aveva spiegato le procedure in ogni dettaglio, in ambiente silenzioso e a temperatura costante (23 °C) con i soggetti semidistesi in maniera confortevole sul lettino. I soggetti con diabete e neuropatia sono stati volutamente esclusi da alcune correlazioni sia per il numero limitato, sia per focalizzare le valutazioni su soggetti con modeste o assenti alterazioni neurologiche, in modo da apprezzare meglio la sensibilità del metodo impiegato.

Thermocross

Lo strumento si avvale di un'alimentazione elettrica ed è composto da una centralina e da un elemento mobile dotato di una impugnatura sulla cui estremità sono poste, a forma di croce, quattro piastre rotonde di acciaio situate sulla sommità di altrettanti cilindri distanziatori. La centralina è dotata di un commutatore per la regolazione della temperatura solamente di una delle quattro piastre, variabile di grado in grado da 25 a 35 °C, mentre le restanti tre piastre hanno una temperatura fissa pari a 25 (piastra di riferimento), 42 e 50 °C (4).

TAB. I. Caratteristiche dei soggetti esaminati

	C	D	DN-	DN+
Soggetti (M/F)	19/8	21/9	15/5	6/4
Età (aa)	39,0 ± 1,8	46,3 ± 3,6	43,0 ± 3,5	52,9 ± 3,9
BMI (kg/m ²)	23,5 ± 0,5	25,0 ± 0,9	24,6 ± 1,0	25,3 ± 1,4
Tipo di diabete 1/2		18/12	12/8	6/4
Durata del diabete (aa)		15,1 ± 2,4	9,7 ± 1,7	25,5 ± 5,3
HbA _{1c} (%)*		8,2 ± 0,2	8,4 ± 0,3	7,9 ± 0,4

D: soggetti diabetici; DN-: sottogruppo di soggetti diabetici senza neuropatia; DN+: sottogruppo di soggetti diabetici con neuropatia; C: controlli
*Valori di riferimento: 3,8-5,5%

Lo strumento non è dotato di un sistema di raffreddamento e per questo la temperatura ambiente, per non modificare la temperatura della piastra di riferimento, deve essere inferiore a 25 °C.

Thermoskin

Lo strumento si avvale di una consolle da banco composta da: un display a cristalli liquidi, alimentato internamente da una batteria ricaricabile, una pulsantiera e due periferiche esterne connesse attraverso due connettori. Dette periferiche si compongono a loro volta di: una penna che ha, nella parte terminale, una sonda in grado di rilevare la temperatura cutanea del paziente; un martelletto composto da due facce termoriscaldate.

Tramite la pulsantiera è possibile regolare la temperatura della faccia del martelletto contraddistinta da un bollino verde, variandola di grado in grado in un range di temperatura compresa tra 18° e 48° centigradi o impostando il Delta della temperatura con un'escursione variabile da +20° a -20° centigradi. La faccia con il bollino giallo invece, assumerà la temperatura cutanea acquisita tramite la penna.

Lo strumento, grazie alle sue peculiarità, è in grado di funzionare correttamente, senza essere influenzato dalla temperatura esterna, a temperatura ambiente compresa tra 10 e 40 °C, con un'umidità ambiente da 30 a 75%.

Soglia di discriminazione termica

Sopra e sotto i malleoli esterno e interno sono state applicate, "random" con i due strumenti, due piastre di differente temperatura. Partendo da una differenza di 1 °C e incrementandola a ogni risposta inesatta, la soglia di discriminazione termica era la più bassa differenza di temperatura tra le due piastre, discriminate come calda e fredda, indicata correttamente da ciascun individuo per tre volte consecutive in ogni sito esaminato.

La risposta "non lo so" è stata considerata sbagliata. Quale delle due piastre, più calda o più fredda, dovesse essere posta per prima a contatto della cute della parte analizzata, veniva stabilito casualmente dall'operatore.

Soglia di sensibilità termica per il caldo

Partendo da uno stimolo di 4 °C superiore a quello della temperatura cutanea di riferimento, si è variata di grado in grado la temperatura della piastra a seconda della risposta data dal soggetto (per es. esatta si riduceva, sbagliata si aumentava). La più piccola differenza di temperatura superiore alla temperatura

cutanea, indicata da 3 risposte esatte, ha rappresentato il valore della sensibilità termica per il caldo. L'esame è stato condotto sul dorso dei piedi, la piastra è rimasta appoggiata per 3 sec ed è stato osservato un intervallo di almeno 5 sec tra una misurazione e l'altra. La risposta "non lo so" è stata considerata sbagliata.

Analisi statistica

I risultati sono espressi come medie \pm SEM. L'analisi è stata condotta mediante "unpaired t test"; le correlazioni sono state ottenute con il test di Pearson. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Nei soggetti di controllo la durata media della valutazione della soglia di discriminazione termica è risultata pari a $8 \pm 0,05$ min con Thermocross e $9 \pm 0,06$ con Thermoskin; nei D $20,3 \pm 3,6$ min e $22,5 \pm 4,1$ min, rispettivamente ($p = ns$).

La soglia di discriminazione termica dei soggetti diabetici e di controllo misurata con Thermocross e Thermoskin nei quattro malleoli è riportata nella tabella II. La soglia per il caldo nei soggetti diabetici è risultata pari a $4,37 \pm 0,60$ °C sul dorso del piede destro e $4,60 \pm 0,61$ °C sul dorso del piede sinistro. La soglia per il caldo nei soggetti di controllo è risultata pari a $1,94 \pm 0,13$ °C sul dorso del piede destro e $1,81 \pm 0,14$ °C sul dorso del piede sinistro ($p < 0,001$ vs diabetici). La soglia per il caldo nei pazienti con diabete senza neuropatia è risultata $3,10 \pm 0,26$ °C al piede destro e $3,45 \pm 0,26$ °C al piede sinistro ($p < 0,001$ vs controlli).

Nei pazienti con diabete senza neuropatia è stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra le misurazioni della soglia di discriminazione termica fatte con i due strumenti solo al malleolo interno sinistro ($r = 0,60$; $p < 0,01$), ma non ai malleoli esterno sinistro, esterno destro e interno destro.

Nei soggetti di controllo non è stata riscontrata una correlazione tra i valori della soglia di discriminazione termica ottenuti con i due strumenti in nessuno dei siti esaminati. Al contrario, quando sono stati considerati tutti i diabetici, è stata trovata una correlazione estremamente significativa tra la soglia di discriminazione termica misurata con i due strumenti in tutti e quattro i siti esaminati ($p < 0,001$). Il coefficiente di variabilità intraoperatore tra i due strumenti, valutato in 7 pazienti con diabete senza neuropatia e in 5 sog-

getti di controllo in due giorni diversi, è risultato pari al 31% per la soglia di discriminazione termica misurata con Thermocross, al 16% per la soglia di discriminazione termica misurata con Thermoskin ($p = 0,06$) e al 18% per la soglia per il caldo.

I valori medi della soglia di sensibilità vibratoria e dei riflessi cardiovascolari sono elencati nella tabella III. Non è stata trovata nei pazienti con diabete senza neuropatia una correlazione tra la soglia di discriminazione termica misurata con i due strumenti e la soglia di sensibilità vibratoria.

Nei soggetti di controllo è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa tra la soglia per il caldo misurata al piede destro e la soglia di sensibilità vibratoria all'alluce destro ($r = 0,46$; $p < 0,05$) e tra la soglia per

il caldo misurata al piede sinistro e la soglia di sensibilità vibratoria all'alluce ($r = 0,47$; $p < 0,01$) e al malleolo ($r = 0,38$; $p < 0,05$) sinistri; al contrario nei soggetti diabetici senza neuropatia la soglia per il caldo non è risultata correlata con la soglia di sensibilità vibratoria.

Nei pazienti con diabete senza neuropatia è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra la soglia di discriminazione termica misurata con Thermoskin in tutti i siti esaminati e il valore del test di funzionalità autonoma deep-breathing (DB3) (malleolo interno destro $r = -0,47$, $p < 0,05$; malleolo interno sinistro $r = -0,48$, $p < 0,05$; malleolo esterno destro $r = -0,42$, $p = 0,05$; malleolo esterno sinistro $r = -0,44$; $p < 0,05$), mentre la soglia di discriminazione termica misurata con Thermocross è risultata inversamente correlata al DB3 solamente al malleolo esterno sinistro ($r = 0,44$; $p < 0,05$). La soglia per il caldo non è risultata correlata al risultato del DB3. Nei pazienti con diabete senza neuropatia sia la soglia di discriminazione termica misurata con i due strumenti sia la soglia per il caldo sono risultate correlate al livello di HbA_{1c}, ma non alla durata di malattia. Non è stata dimostrata, infine, una correlazione né fra la soglia di discriminazione termica (misurata con i due strumenti) e l'età né fra la soglia per il caldo e l'età nei soggetti di controllo.

TAB. II. Valori medi della soglia di discriminazione termica misurata con i due strumenti e della soglia per il caldo

	C	D	DN-	DN+
SDT TC malleolo interno sinistro	1,5 ± 0,1	3,2 ± 0,4	2,1 ± 0,3	5,3 ± 0,9
SDT TC malleolo esterno sinistro	1,5 ± 0,1	2,8 ± 0,5	1,6 ± 0,2	5,1 ± 1,0
SDT TC malleolo interno destro	1,4 ± 0,1	2,8 ± 0,4	1,7 ± 0,2	5,1 ± 0,7
SDT TC malleolo esterno destro	1,4 ± 0,1	3,2 ± 0,5	2,0 ± 0,3	5,7 ± 0,9
SDT TS malleolo interno sinistro	1,7 ± 0,1	3,2 ± 0,5	2,1 ± 0,3	5,5 ± 1,1
SDT TS malleolo esterno sinistro	1,4 ± 0,1	3,2 ± 0,5	2,0 ± 0,3	5,5 ± 1,0
SDT TS malleolo interno destro	1,4 ± 0,1	3,3 ± 0,5	1,7 ± 0,2	6,6 ± 0,8
SDT TS malleolo esterno destro	1,4 ± 0,1	3,1 ± 0,4	1,8 ± 0,2	5,6 ± 0,8
WT piede sinistro	1,8 ± 0,1*	4,6 ± 0,6	3,4 ± 0,3	6,9 ± 1,6
WT piede destro	1,9 ± 0,1*	4,4 ± 0,6	3,1 ± 0,3	6,9 ± 1,5

SDT TC: soglia di discriminazione termica misurata con Thermocross; SDT TS: soglia di discriminazione termica misurata con Thermoskin; WT: soglia per il caldo; C: controlli; D: soggetti diabetici; DN-: sottogruppo di soggetti diabetici senza neuropatia; DN+: sottogruppo di soggetti diabetici con neuropatia
* $p < 0,001$ vs D e DN-

Discussione

I risultati preliminari di questo studio indicano che: 1) le medie dei valori della soglia di discriminazione termica misurata con Thermocross e Thermoskin sono sovrapponibili; 2) il Thermoskin risulta più preciso nella determinazione della soglia di discriminazione termica rispetto al Thermocross; 3) la soglia per il caldo misurabile con Thermoskin, ma non con Thermocross, appare un indice di sofferenza della piccola fibra più attendibile rispetto alla soglia di discriminazione termica.

La percentuale di soggetti con segni e sintomi di neuropatia diabetica in questo studio è del 33%; essi sono stati volutamente esclusi da alcuni dei confronti effettuati tra i due strumenti per cercare di cogliere, se possibile, piccole differenze che potessero essere espressione anche di danno sub-clinico. In effetti, lo studio della sensibilità termica, oltre che aggiungere un ulteriore parametro alla valutazione dei soggetti diabetici neuropatici, potrebbe permettere di rilevare l'esistenza di un danno precoce e selettivo delle piccole fibre nervose (1, 7, 8), non indagabili con altri metodi strumentali.

Sebbene le medie dei valori della soglia di discriminazione termica siano sovrapponibili, la correlazione

TAB. III. Valori medi della soglia di sensibilità vibratoria (SSV) e dei riflessi cardiovascolari

	C	D	DN-	DN+
SSV alluce destro	5,3 ± 0,7**	15,2 ± 2,2	9,5 ± 1,2*	27,9 ± 4,0***
SSV alluce sinistro	5,2 ± 0,6**	15,9 ± 2,2	10,0 ± 1,3*	27,9 ± 4,1***
SSV malleolo destro	9,2 ± 0,6**	21,0 ± 2,4	15,5 ± 1,7*	31,7 ± 4,9***
SSV malleolo sinistro	9,1 ± 0,6**	20,0 ± 2,5	13,6 ± 1,5*	32,6 ± 5,0***
Deep breathing 3 (bpm)		13,5 ± 1,7	17,7 ± 1,9	4,9 ± 1,1***
Valsalva ratio		1,45 ± 0,07	1,64 ± 0,08	1,06 ± 0,09***
Lying to standing		1,15 ± 0,03	1,21 ± 0,04	1,02 ± 0,01***
Ipotensione posturale (mmHg)		-8,0 ± 2,7	5,8 ± 1,3	-20,3 ± 6,4***

C: controlli; D: soggetti diabetici; DN-: sottogruppo di soggetti diabetici senza neuropatia; DN+: sottogruppo di soggetti diabetici con neuropatia
*p < 0,05 vs C; **p < 0,01 vs D; ***p < 0,01 vs DN-

delle misurazioni effettuate con i due strumenti è statisticamente significativa nei quattro siti esaminati solamente nei soggetti con diabete, ma non nei pazienti con diabete senza neuropatia e nei soggetti di controllo. Secondo un precedente studio policentrico con Thermocross al di sotto del valore soglia di 6/7 °C i falsi negativi sono pari al 30,4% (5). La minore precisione del Thermocross rispetto al Thermoskin, nella valutazione della soglia di discriminazione termica a basse differenze di temperatura, potrebbe spiegare questo comportamento. In altre parole, mentre esiste correlazione tra i due strumenti quando le differenze di temperature sono grossolane, a valori più bassi la correlazione non è più riscontrabile. Una conferma indiretta a tale considerazione viene dal minore coefficiente di variabilità intraoperatore mostrato dal Thermoskin rispetto al Thermocross. La misurazione della temperatura cutanea di riferimento e la presenza di un sistema di raffreddamento delle piastre, di cui è dotato il Thermoskin e che mancano al Thermocross, rappresentano, a nostro giudizio, la spiegazione tecnica a questa maggiore precisione. Un altro aspetto è che la soglia per il caldo dei pazienti con diabete senza neuropatia è significativamente più alta rispetto a quella dei soggetti di controllo. Inoltre, mentre nei soggetti di controllo la soglia per il caldo è correlata alla soglia di sensibilità vibratoria,

tale correlazione è persa nei pazienti con diabete senza neuropatia. Questo significa che la compromissione delle piccole fibre, nella fattispecie fibre amieliniche C, potrebbe precedere quella delle fibre a diametro maggiore. Infatti, seppure più alta nei pazienti con diabete senza neuropatia rispetto ai soggetti di controllo, la media della soglia di sensibilità vibratoria dei pazienti con diabete senza neuropatia è normale in riferimento ai valori per classe di età (9). Inoltre, i valori di normalità dei soggetti di controllo in questo studio, sono sovrapponibili a quelli di altri ricercatori, ottenuti con metodiche diverse e meno maneggevoli rispetto al Thermoskin (7, 10). Ne deriva che la misurazione della soglia per il caldo, in accordo con quanto sostenuto da altri autori (8, 11), potrebbe ricoprire un ruolo importante nella diagnosi precoce di alterazione neurologica in corso di diabete mellito. Il fatto che la soglia per il caldo nei pazienti con diabete senza neuropatia non sia correlata né alla soglia di sensibilità vibratoria, né al DB3, fa supporre una compromissione indipendente da quella delle altre fibre nervose.

Pertanto un valore di soglia per il caldo ≥ 3 °C potrebbe rappresentare un indice più verosimile di iniziale compromissione della fibra nervosa, rispetto a un valore di soglia di discriminazione termica > 4 °C per valori di età inferiori a 60 anni e > 7 °C per valori di età superiore a 60 anni misurata con Thermocross (5) e > 3 °C misurata con Thermoskin.

La mancata correlazione fra la soglia di discriminazione termica e l'età, che è stata dimostrata in altri studi (1-3, 7, 13), potrebbe essere spiegata o dalla bassa numerosità del campione o dall'età inferiore ai 60 anni dei soggetti di controllo; infatti, dallo studio policentrico più importante eseguito con Thermocross è evidente che la maggiore influenza dell'età sulla soglia di discriminazione termica si verifica dopo i 65 anni (5); aspetto confermato da altri studi sebbene con differente strumentazione (14). Infine, analogamente ad altri studi, non è stata trovata una correlazione tra la soglia di discriminazione termica e la durata di malattia (12, 13), ma con l'emoglobina glicosilata, a conferma che può esistere un danno precoce delle piccole fibre nervose, dovuto a cattivo compenso glicometabolico anche in presenza di una malattia di breve durata (1, 12, 13).

In conclusione, mentre il Thermocross ha trovato indicazione nella pratica clinica prevalentemente come strumento di prevenzione primaria e secondaria, ossia come metodica che rende consapevoli i soggetti diabetici della propria alterazione della sensibilità termica, educandoli sulla necessità di attuare alcuni provvedimenti atti a proteggerli dalle ustioni,

l'utilizzo del Thermoskin, unisce a tutto ciò anche la possibilità di maggiore precisione sullo stato, anche sub-clinico, delle piccole fibre nervose. È evidente che questi dati preliminari debbano essere ulteriormente confermati dalla sperimentazione su un numero maggiore di soggetti e soprattutto dal loro "follow-up". In tal caso l'utilizzo del Thermoskin sarebbe indicato non solo nella pratica clinica, come una strumentazione relativamente rapida, sufficientemente precisa ed economica per la valutazione ambulatoriale della soglia di sensibilità termica, ma anche nella ricerca clinica, in particolare in "trials" farmacologici per il trattamento della neuropatia diabetica.

Bibliografia

1. Navarro X, Kennedy WR, Fries TJ: Small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle & Nerve* **12**, 498-507, 1989
2. Zali MC, Robertson KP, Fowler CJ: The extent of small fibre sensory neuropathy in diabetics with plantar foot ulceration. *J Neurol Neurosurg Psych* **52**, 94-98, 1989
3. Arezzo JC, Scaumberg HH, Laudadio C: Thermal sensitivity tester. *Diabetes* **35**, 590-592, 1986
4. Liniger C, Albeanu A, Moody JF et al: The Thermocross: a simple tool for rapid assessment of thermal sensation thresholds. *Diabetes Res Clin Pract* **12** (1), 25-33, 1991
5. Bax G, Fedele D, Grandis U et al: Valutazione della sensibilità termica nella diagnostica della neuropatia diabetica: studio policentrico con Thermocross. *Il Diabete* **4** (suppl 1), 496-500, 1992
6. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* **37**, 1000-1002, 1988
7. Claus D, Hilz MJ, Neundorfer B: Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods. *Acta Neurol Scand* **81**, 533-540, 1990
8. Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB et al: Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* **18** (6), 574-584, 1995
9. Porcellati F, Scionti L, Marino C, Bottini P et al: A comparison of Biothesiometer and Vibrometer in the measurement of vibration perception threshold. *Diabetes* **40** (suppl 1), 1784, 1991 (abstract)
10. Levi D, Abraham R, Reid G: A comparison of two methods for measuring thermal thresholds in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* **52**, 1072-1077, 1989
11. Jensen TS, Bach FW, Kastrup J, Deigaard A, Breunnum J: Vibratory and thermal thresholds in diabetics with and without clinical neuropathy. *Acta Neurol Scand* **84**, 326-333, 1991
12. Bottini P, Scoscia E, Santeusano F et al: Confronto fra Sensortek e Thermocross nella determinazione della soglia di discriminazione termica. *Giornale Italiano di Diabetologia* **14**, 151-152, 1994
13. Ijff GA, Bertelsmann FW, Nauta JJP et al: Cold and warm cutaneous sensation in diabetic patients. *Diabetic Medicine* **8**, Symposium S71-73, 1991
14. De Neeling JN, Beks JN, Bertelsmann FW et al: Sensory thresholds in older adults: reproducibility and reference values. *Muscle Nerve* **17** (4), 454-461, 1994

Corrispondenza a: Dott. Giacomo Vespasiani, Unità Operativa di Diabetologia e Malattie del Ricambio, Ospedale Civile di San Benedetto del Tronto, 63039 San Benedetto del Tronto (AP) e-mail: Giacvesp@tiscali.it

Pervenuto in Redazione il 27/5/2002 - Accettato per la pubblicazione l'11/12/2002