

Rassegna

La neuropatia diabetica periferica e autonoma

Peripheral and autonomic neuropathy in diabetes

G. Bax

Dipartimento Medicina Interna,
Università di Padova;
Diabetologia CCS Colli,
AUSL 6 Euganea

RIASSUNTO

La neuropatia diabetica periferica e la neuropatia autonoma sono le più comuni forme di neuropatia del sistema periferico sensitivo-motorio e autonomo nel mondo. Si presentano in un terzo dei pazienti diabetici e in circa il 25% di quelli con *Impaired Fasting Glucose* (IFG) e *Impaired Glucose Tolerance*. Questa revisione analizzerà i dati più recenti della letteratura alla luce della trentennale esperienza della nostra scuola. Valuteremo: I) i motivi storici per cui non si valuta la neuropatia nei servizi di diabetologia nonostante sia una delle complicanze più comuni: un'omissione assistenziale; II) fattori di rischio, differenze di presentazione e insorgenza nel diabete tipo 1 e 2; III) le linee guida di Toronto per la diagnosi della neuropatia che semplificano la diagnosi in ambulatorio; IV) i quadri clinici internistici e neurologici che vanno considerati nella diagnosi differenziale; 5) la fisiopatologia e la diagnostica della neuropatia autonoma diabetica nei vari distretti dell'organismo.

SUMMARY

Peripheral and autonomic diabetic neuropathy are the most common forms of neuropathy in the world. Almost one third of diabetic patients and about 25% of those with IFG and IGT are affected. This review will analyze the most recent data of the literature in light of the thirty-year experience of our center. The main topics will be: 1) historical reasons for which neuropathy is not evaluated in diabetic clinics despite being one of the most common complications - a clinical omission; 2) differences and risk factors between type 1 and type 2 diabetes; 3) Toronto guidelines for the diagnosis of neuropathy in the outpatient setting; 3) common medical and neurological differential diagnosis; 4) pathophysiology and diagnostics of autonomic diabetic neuropathy in the different body districts.

Perché non si valuta la neuropatia diabetica periferica? Storia di fallimenti terapeutici e inerzia assistenziale

Il *Global Burden of Disease Study 2015*, studio longitudinale eseguito dal 1990 al 2015, segnala che 435 milioni di persone (circa il 5,9% della popolazione mondiale) risulta affetto da diabete mellito, condizione che viene posta al 17° posto come causa di malattia nel mondo ¹. Le patologie degli arti inferiori legate al diabete (DRLSEC) interessano 159 milioni di persone (~2,2% della popolazione mondiale) e rientrerebbero nelle prime 40 cause di invalidità, inferiori solo all'insufficienza renale cronica (~4,4%), ma superiori alla cardiopatia ischemica (~1,5%) e alla malattia cerebrovascolare (~0,6%). Nel mondo il diabete è la causa di 33 milioni di anni di

invalidità e le DRLSEC di circa 20 milioni di anni di invalidità. Il costo sociale è pertanto molto alto. Nonostante i dati di drammatica presenza del problema nei nostri ambulatori di diabetologia, la neuropatia periferica (NPD) e autonoma (NAD) vengono considerate ancora oggi le "cenerentole" delle complicanze della malattia diabetica, in quanto poco studiate e quindi trattate. Questo era un po' meno vero circa 30 anni fa, quando nell'armamentario terapeutico erano presenti i gangliosidi, prodotti da un'azienda italiana, e gli inibitori della aldoso-reduttasi, di aziende statunitensi e giapponesi. In quel periodo l'attenzione alla diagnosi clinica ² era molto più sentita, come dimostrava la complessità dei criteri diagnostici, poi semplificatisi nelle successive edizioni del 1998 ³ e nell'attuale in uso dal 2009 ⁴⁻⁶. Tale interesse era sicuramente funzionale a una terapia eziopatogenetica sia della forma periferica sia autonoma. L'assenza di

Corrispondenza: Giuseppe Bax, Dipartimento Medicina Interna, Università di Padova; Diabetologia CCS Colli, AUSL 6 Euganea – E-mail: pino.bax@unipd.it

Pervenuto il 29-06-2018 • **Accettato** il 30-7-2018

evidenze di efficacia a lungo termine di questi farmaci (all'epoca mutuabili e dai costi elevati) e la presenza di pericolosi effetti collaterali delle due categorie (aumentato rischio di Guillain-Barrè nel primo gruppo ed epatite fulminante nel secondo gruppo) ne impose successivamente il ritiro in tutto il mondo. Tanti diabetologi, privati così di armi terapeutiche, ritennero la diagnosi senza una terapia inutile, e l'interesse si spense.

In controtendenza, all'inizio del 1993 – in Veneto prima e poi in tutta Italia – vennero considerati mutuabili, e quindi eseguibili con l'esenzione del ticket, i test cardiovascolari per lo studio della neuropatia autonoma. Il problema clinico era molto sentito data la segnalazione di morti improvvise soprattutto nei diabetici tipo 1 (DM1) o 2 (DM2) con lunga durata di malattia affetti da denervazione simpatovagale. Molte apparecchiature informatizzate furono prodotte e distribuite nei centri, rimanendo tuttavia spesso inutilizzate.

Negli incontri nazionali e internazionali di diabetologia, lo spazio per la neuropatia diabetica (ND) si ridusse sempre di più, fino a considerare la complicanza neuropatica solo "ancilla" della drammatica complicanza del piede diabetico. Rimasero attivi dei "cenacoli" di diabetologi che continuavano a studiare e a proporre studi di base e clinici: a) il *Gruppo Italiano della Neuropatia Diabetica SID (GSN)* fondato nel 1980, che ha continuato a organizzare corsi teorici e pratici, consensus e raccomandazioni⁷ sull'argomento; b) il *Neurodiab, Gruppo europeo della EASD* fondato nel 1990 e che ha celebrato nel 2015 i suoi 25 anni di attività – ricordati dal bel libretto intitolato "Enduring friendship a legacy for the future"⁶. Costituito da gruppi europei, ha ospitato da sempre i gruppi americani delle Università di Boston, del Michigan, della Virginia, del Minnesota e il gruppo canadese di Toronto, contribuendo a studi clinici fondamentali e consensus che oggi vengono utilizzate in tutto il mondo²⁻⁴. Questi gruppi erano e rimangono gruppi interdisciplinari con i neurologici clinici e con i ricercatori che studiano il nervo (genetisti, farmacologi ecc.) e ciò contribuisce ancora oggi a implementare sinergie, professionalità e spunti di ricerca.

Alla fine del millennio scorso si presentarono alcune novità: molecole innovative come gabapentin, pregabalin e qualche anno dopo duloxetine. Questi nuovi farmaci contribuirono a far parlare nuovamente di neuropatia periferica diabetica, soprattutto della forma dolorosa. Gli studi clinici "Steno 1", "Aladin" e "Nathan"⁸ proponevano possibili ipotesi terapeutiche con il trattamento multifattoriale del diabete e quindi, di riflesso, per la neuropatia, anche con l'uso curativo dell'acido alfa-lipoico, un antiossidante che è stato inserito nella terapia della ND in Europa ma non negli USA. Altri due


farmaci utilizzati nella prevenzione della neuropatia, l'inibitore della PKC (Protein Kinase C) ruboxistaurina (2005) e l'aminoguanidina (2003) fallirono nel loro intento, il primo per l'incapacità del farmaco di raggiungere concentrazioni adeguate nel sistema nervoso periferico, il secondo per i severi effetti collaterali.

La necessità di diagnosi precoce della ND fece mettere a punto tecniche quali la biopsia di cute e la valutazione con tecnica confocale della cornea. La semplificazione dell'iter diagnostico della complicanza avvenuta prima nel 1997³, ma soprattutto nel 2009⁴⁻⁶, dava inoltre la possibilità ai clinici di fare diagnosi nell'ambulatorio. Negli ultimi 5 anni il GSN SID ha informatizzato i procedimenti diagnostici per cui è oggi possibile l'utilizzo online dei protocolli clinici proposti nelle consensus per la diagnosi della neuropatia periferica (NPD) e dolorosa (NPDD) in una cartella clinica informatizzata, che è quotidianamente usata in molti centri di diabetologia italiani. Questa semplificazione e l'allerta in tempo reale del programma in presenza di fattori di rischio prognostici di neuropatia, ci permetterà forse di implementare nel nostro Paese lo studio e la diagnosi della ND (Fig. 1). Saranno però da affrontare e risolvere le criticità che attualmente emergono: a) l'assenza di un percorso specifico per la ND nel piano nazionale del diabete; b) lo scarso, a volte assente, peso nelle scuole di specialità di moduli didattici teorici e pratici che insegnino ai futuri diabetologi a sapere come si fa diagnosi e a sapere poi farla bene, con adeguata riproducibilità e accuratezza nella pratica clinica; c) la difficoltà nel creare team diabetologici focalizzati su questa problematica clinica (a differenza di quanto successo per il piede diabetico), in particolare sull'educazione e sull'autocontrollo; d) l'assenza di spazi dedicati allo studio sistematico della complicanza neuropatica nella pratica clinica dei nostri centri di diabetologia; e) la scarsa conoscenza da parte degli amministratori regionali e delle ASL dell'enorme riduzione della spesa sanitaria e dei costi umani e sociali che si potrebbe ottenere tramite un adeguato lavoro di screening, educazione e follow-up. Infine, e non meno importante, la critica in tutte le sedi possibili al disimpegno da parte delle quasi totalità delle multinazionali farmaceutiche nella ricerca di base e nella sperimentazione per curare e prevenire la ND.

La neuropatia periferica sensitivo motoria

Epidemiologia

La presenza di neuropatia periferica nel prediabete risulta essere dell'11-25%; in clinica neurologica fra il 25 e il 62% dei pazienti con neuropatia idiopatica periferica

REGIONE DEL VENETO

ULSS6
 EUGANEA

Antonio Maria (02/02/1955) - Diabete tipo 2

RELAZIONE CLINICA

Il Sig. **Antonio Maria** è stato sottoposto in data **18/05/2018** a valutazione clinico strumentale per neuropatia somatica secondo i seguenti protocolli : **Michigan, Questionario MNSI**

Michigan 1 - Sensibilità	Score SX	Score DX
Vibrazione all'alluce	2,00	(2,00)
Monofilamento	2,00	(2,00)
Puntura di spillo sul dorso dell'alluce	2,00	(2,00)
Allargamento delle dita delle mani	0,00	(0,00)
Estensione dell'alluce	1,00	(1,00)
Dorsiflessione della caviglia	0,00	(0,00)
Riflesso bicipitale	0,00	(0,00)
Riflesso tricipitale	0,00	(0,00)
Riflesso rotuleo	1,00	(1,00)
Riflesso achilleo	1,00	(1,00)
Totale di Sezione	9,00 (0,00)	9,00 (0,00)
Totale di Protocollo	9,00 (0,00)	9,00 (0,00)

Quadro MNSI	Score
Ha formicolii ai piedi e/o alle gambe?	1,00
Ha bruciori alle gambe o ai piedi?	1,00
I suoi piedi sono ipersensibili al tatto?	1,00

Antonio Maria (02/02/1955) - Diabete tipo 2

Ha mai avuto ulcere al piede?	0,00
Il suo medico ha mai detto che ha la neuropatia diabetica?	1,00
Si sente stanco per la maggior parte del tempo?	0,00
I suoi sintomi peggiorano durante la notte?	0,00
Le fanno male le gambe quando cammina?	0,00
Non si accorge dei suoi piedi quando cammina?	0,00
La pelle dei suoi piedi è tanto secca da rompersi?	0,00
Ha mai avuto amputazioni?	0,00
Totale di Sezione	6,00 (0,00)
Totale di Protocollo	6,00 (0,00)

COMMENTO

I Sintomi
 Sono suggestivi di Neuropatia di tipo:
-Sensitivo motorio distale

Figura 1. Fax simile di risposta di un paziente valutato e inserito nella cartella computerizzata.

è affetto da prediabete e il 13-21% di essi ha un dolore neuropatico^{9 10}. Esiste un “gradiente di prevalenza” della NP, più frequente nei pazienti diabetici e via via meno frequente nei soggetti con IGT, IFG e infine nella popolazione non diabetica in cui, dopo i 40 anni di età, si presenta con una prevalenza del 4%. La prevalenza della NPD risulta essere eterogenea negli studi pubblicati: la media è del 30-50% in funzione degli strumenti diagnostici utilizzati e del disegno dello studio. In Italia su 8.757 di diabetici tipo 2 valutati con disegno di studio trasversale policentrico e valutazione mediante *Diabetic Neuropathy Index*, il 32,3% presentava neuropatia senza differenze tra i sessi¹¹. Nello studio “San Luis Valley Cohort” la prevalenza è stimata del 25,8%, nel “Monica/Kora” del 13,3%; nel “Promise”, studio longitudinale, il dato risulta essere del 50%, mentre nel “Rochester Neuropathy Study”, che utilizzava tutti i criteri diagnostici compreso lo studio elettrofisiologico, vi era una prevalenza del 66% nel DM1 e del 59% DM2¹². In studi multicentrici che utilizzavano il questionario dei sintomi e l'obiettività la prevalenza si attestava al 28,5%, negli studi di intervento DCTT la prevalenza della neuropatia era rispettivamente del 20% nel gruppo di controllo e del 10% in quello di trattamento intensivo. Questo dato si riconfermava in maniera ulteriore nello studio EDIC, con follow-up di 13 anni, dove si evidenziava una riduzione del 30% nel rischio di sviluppare neuropatia nel gruppo che era stato precedentemente trattato in maniera intensiva. Infine nello studio multicentrico “EURODIAB IDDM Complication Study”, anche esso longitudinale, in cui sono stati valutati 3000 pazienti con DM1 in sedi differenti, la prevalenza era del 28%, aumentando dopo 7 anni di osservazione del 23%. In questa valutazione vi erano notevoli differenze tra i diversi centri.

Nel DM1 la NPD si manifesta in almeno il 20% dei casi dopo 20 anni di malattia, mentre nel DM2 è presente già al momento della diagnosi di diabete nel 10-15% dei casi¹² e la sua incidenza sale al 50% dopo 10 anni di malattia. Il recente studio “SEARCH” rivela inoltre che la prevalenza di NPD nei giovani adulti diabetici non è affatto trascurabile, con valori che raggiungono il 7% per il DM1 (con età e durata di malattia medi rispettivamente di 18 e 7,2 anni) e del 22% per il DM2 (con età e durata di malattia medi rispettivamente di 22 e 7,9 anni)¹³.

Il controllo metabolico sembra avere un ruolo protettivo sull'evoluzione della neuropatia nei pazienti affetti da DM1 (DCTT, EDIC, EURODIAB, Oslo e Stockholm Study). Nel DM2 invece il controllo metabolico può avere effetti diversi: indifferenti (VADT, ADVANCE, STENO 2) o protettivi (UKPDS, ACCORD, Kumamoto), anche se una metanalisi che ha valutato tutti gli studi riguardanti il DM2 non confermerebbe i dati positivi evidenziati nei

singoli studi¹⁴. Nello studio UKPDS solo 270 pazienti avevano avuto un follow-up di 15 anni per neuropatia valutata con biotesiometro, e nell'*Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment of Diabetes in Primary Care* (ADDITION) dopo 13 anni di follow-up l'incidenza del disturbo neuropatico era dello 0,7% annuo valutato con questionario MNSI da parte dei medici di base¹⁵. In questo studio non sono state trovate differenze fra i due gruppi di pazienti in trattamento intensivo e il gruppo di controllo nello sviluppare la neuropatia, a causa di una omogeneità nel trattamento di base del diabete (statine, nuovi farmaci ipoglicemizzanti ecc.) nei due gruppi di intervento e di controllo. Un recente studio trasversale su 830 diabetici tipo 2 del nostro centro, studiati secondo i criteri di Toronto, evidenzia una prevalenza della neuropatia periferica del 21% con presenza della forma asintomatica nel 12% dei casi.

Fattori di rischio

Le associazioni cliniche più forti riguardano:

- etnia*: recenti studi eseguiti in UK dimostrano che la presenza di neuropatia (15% nella popolazione generale studiata) risulta maggiore nei caucasici (24%) rispetto ad afrocaribici (14%) e agli indoasiatici (7%), ma non è collegabile a polimorfismi del “vascular endothelial growth factor” (VEGF);
- età*: diversi studi hanno mostrato un incremento della prevalenza di ND in funzione dell'età. Considerando però che l'invecchiamento causa un deterioramento neurologico indipendentemente dal diabete, aggiustando l'incidenza di NPD per l'età, la correlazione non si conferma;
- durata del diabete*: il momento di insorgenza della NPD è estremamente variabile da paziente a paziente, con alcuni che sviluppano la neuropatia dopo anni di malattia diabetica e altri che presentano i segni neuropatici già nella fase di prediabete;
- iperglicemia*: è stato calcolato che ogni aumento dell'1% dell'emoglobina glicata aumenta il rischio di sviluppo di NPD del 10-15%. Questi dati sono soprattutto veri per il DM1, in cui il miglioramento del controllo metabolico riduce lo sviluppo della neuropatia ma aumenta anche il numero di ipoglicemie severe. La valutazione con la risonanza magnetica 3 Tesla del nervo sciatico in 18 pazienti diabetici tipo 1 ha identificato lesioni T2W iperdense correlate con l'iperglicemia e lo scorretto controllo del diabete¹⁶.
- sindrome metabolica (SM)*: la SM è complessivamente associata alla polineuropatia periferica (OR 1,92). Esistono inoltre associazioni con componenti separate della SM: circonferenza della vita (OR 2,84) e

trigliceridi elevati (OR 2,01). Nei partecipanti senza polineuropatia studiati, la SM è associata a una ridotta ampiezza del potenziale del nervo surale. Lo studio ADDITION identifica come fattori di rischio per NPD la pressione sistolica (SBP) (OR 1,02) il peso (OR 1,14), la circonferenza vita (unità 5 cm) (OR 1,14) e il BMI (unità 2 kg/m²) (OR 1,06). La valutazione con la risonanza magnetica 3 TESLA in 66 pazienti diabetici tipo 2 ha identificato che le lesioni T2W ipodense correlano con un aumento di depositi di grasso nel nervo ¹⁶;

- f) *metilgliosale*: è stato identificato come un importante fattore di rischio predittivo della neuropatia nell'ADDITION (OR 1,45). Il suo aumento nel sangue periferico provoca un aumento di eccitabilità elettrica tramite l'attivazione del canale sodio dipendente NAV 1.8, il quale implementa l'attività dei neuroni nocicettivi. Inoltre il metilgliosale facilita il canale cationico TRPV1 e TRPA1 aumentando l'afflusso di calcio e riducendo così la velocità di conduzione nelle fibre nervose mieliniche periferiche. Infine esso media il rilascio di neuro peptidi proinfiammatori;
- g) *deficit di vitamina D, vitamina B12 e la familiarità per neuropatia*: vengono considerati importanti fattori di rischio. Una meta-analisi eseguita su 4 studi ha dimostrato un effetto complessivo di riduzione della B12 media statisticamente significativo di 57 pmol/L dopo utilizzo della metformina per un periodo da 6 settimane a 3 mesi ¹⁷. Esiste un rischio genetico nel DM2 legato a polimorfismi di ACE, AKR1B1, APO E, IL-4, IL-10, IFN, MTHFR, NOS1AP, NOS3, TLR4, UCP2 e VEGF.

Fattori protettivi

- a) *Attività fisica*: il ruolo protettivo sembra essere legato all'aumento dell'interleukina 6.
- b) *Neurotrofine endocellulari*: queste molecole hanno la capacità di proteggere dall'ossidazione e dall'infiammazione il nervo, riducendo l'alterazione funzionale prima e strutturale dopo.
- c) *mi-RNA*: attualmente in fase di studio, potrebbero avere un ruolo protettivo e quindi essere utilizzabili in clinica sia come marker di patologia che come futuro approccio terapeutico.

La polineuropatia periferica diabetica dolorosa (NPDD)

È la forma che è presente nel 16-20% della popolazione dei diabetici con NDP. L'età > 50 anni, l'obesità (BMI > 30), il sesso femminile, la durata del diabete e

la severità della neuropatia (precedentemente all'insorgenza del dolore neuropatico) sono stati associati allo sviluppo di NPDD. Ansia e depressione sono state spesso riportate nel contesto della NPDD ma, essendo la gran parte degli studi di tipo trasversale, non è possibile costruire una relazione temporale. Le abitudini al fumo e all'alcool, sebbene siano state valutate nella maggior parte degli studi, non hanno mostrato nessuna correlazione specifica con lo sviluppo di NPDD.

Fisiopatologia

La ND ha una patogenesi complessa che coinvolge l'interazione di assonopatia, schwannopatia e microvasculopatia. Per capire la complessità dei legami e del microambiente dei nervi periferici ricordiamo solo due dati di anatomia funzionale: gli assoni dei neuroni dei gangli sensitivi sono circa 20.000 volte più lunghi del corpo cellulare e le fibre nervose non mielinizzate sono circa 20 volte più numerose di quelle mielinizzate. Anche la posizione del corpo cellulare dei neuroni è importante: i neuroni sensoriali, in particolare i neuroni del ganglio della radice dorsale (*Dorsal Root Ganglion* o DRG), sono al di fuori della barriera ematica così come i recettori sensoriali periferici, mentre i motoneuroni si trovano all'interno del corno ventrale del midollo spinale, sotto la protezione della barriera emato-encefalica. La differenza anatomica in queste barriere protettive può in parte spiegare la particolare vulnerabilità dei neuroni sensoriali nel diabete. Mentre infatti i motoneuroni rimangono protetti, i neuroni del ganglio della radice dorsale sono esposti a stress sistemici metabolici e ipossici, che li rendono molto più suscettibili alle lesioni.

Nel Sistema Nervoso Periferico ci sono assoni non mielinizzati molto sottili (< 1 µm), noti come fibre C, definite "la fanteria del sistema nervoso periferico" ¹⁸. Questi assoni sono associati a cellule di Schwann (CS) non mielinizzanti e raggruppati come "fasci di Remak". Le fibre sensitive più piccole (Tab. I) ¹² sono quelle che si alterano prima e producono sintomi e che dobbiamo valutare nei nostri pazienti quantizzandoli (Fig. 1) con questionari dedicati. L'apporto nutrizionale è garantito da capillari endoneurali. La riduzione del diametro dei singoli capillari non impedisce al sangue di passare attraverso il letto capillare endoneurale, ma l'aumento della velocità del sangue attraverso shunt funzionali artero-venosi epinevritici riduce o impedisce l'apporto nutrizionale e di ossigeno garantito dai capillari endoneurali. Questa inefficiente estrazione causa quindi l'ipossia.

L'attivazione della via dei polioli, della PKC e la presenza di AGE hanno un ruolo nello sviluppo della neuropatia: il blocco di queste vie, illustrato nel modello di ratto

Tabella I. Esame obiettivo per la diagnosi di neuropatia: tipo di sensazione, fibre nervose coinvolte e calibro, strumenti clinici utilizzati nella valutazione, recettori deputati alla trasmissione dello stimolo e utilizzo delle singole tecniche nei protocolli clinici (da Bax, 2014) ¹².

Sensibilità	Fibre e calibro	Strumenti	Tipi di recettore	Uso in Protocolli Clinici
Vibrazione	A β 12-20 μ	128 Hz Tuning fork	Corpuscoli di Ruffini meccanorecettori	Michigan, DNI, Toronto
Dolore	C 2-5 μ	Neurotips o stuzzicadenti	Nocicettori dolore e calore	Michigan, MDNS, Toronto Test quantitativi sensibilità
Pressione	A β A α 5-12 μ	Monofilamento da 1 a 10 g	Corpuscoli di Pacini	Michigan, Toronto
Tocco leggero	A β A α 5-12 μ	Ovatta	Corpuscoli di Meissner	Toronto
Freddo	A δ 2-5 μ	Tuning fork freddo	Termorecettori al freddo	Test quantitativi sensibilità

con diabete indotto da streptozocina, ha dimostrato un miglioramento della funzione del nervo. Questi dati non si sono però confermati esportabili sull'uomo.

La trascrittomica ha individuato circa 500 geni ^{18 19} iper espressi in presenza di iperglicemia e ci indirizza verso una comprensione del metabolismo globale del nervo focalizzando l'attenzione sulla sensibilità all'insulina e sull'insulino-resistenza endocellulare. Si cerca di capire se specifici canali ionici possano non solo produrre stimoli dolorosi, ma anche contribuire a modificare la storia naturale della NDP. Mentre i meccanismi alla base della rigenerazione neuronale sono ancora sconosciuti, esiste un'interazione tra dislipidemia e glucotossicità nell'insorgenza e progressione della ND.

Le CS sono molto più che isolanti "passivi" per gli assoni, esse infatti hanno un ruolo di sensori critici dell'attività assonale e forniscono l'energia necessaria per far funzionare l'assone ^{18 20 21}. Un filone emergente pertanto vede nell'interruzione del normale "cross-talk bioenergetico" tra CS e assoni nel DM2 la base fisiopatologica della NDP. È possibile che questa riprogrammazione conduca "insulino-resistenza" delle CS e successivo deficit energetico assonale, o che invece il sovraccarico di substrato dalle CS possa essere passato all'assone con conseguenti cambiamenti di pH e/o danno mitocondriale assonale letale.

La clinica: i criteri di Toronto

I test diagnostici che vanno effettuati nella popolazione con neuropatia che non riferisce il diabete sono: OGTT, dosaggio della B12, dell'acido metil-malonico, omocisteina e il profilo proteico per escludere gammopatie monoclonali. Il fattore predittivo per sviluppare la complicanza neuropatica non è tanto la iperglicemia a digiuno, ma il valore di glicemia alla seconda ora ¹¹. Ta-

le evidenze è stata assunta dall'ADA ⁷ che propone lo screening del disturbo neurologico periferico nei pazienti con alterato OGTT.

La forma più comune di ND è la polineuropatia sensitivo motoria-lunghezza-dipendente, i cui sintomi progrediscono in maniera centripeta (a calza e a guanto).

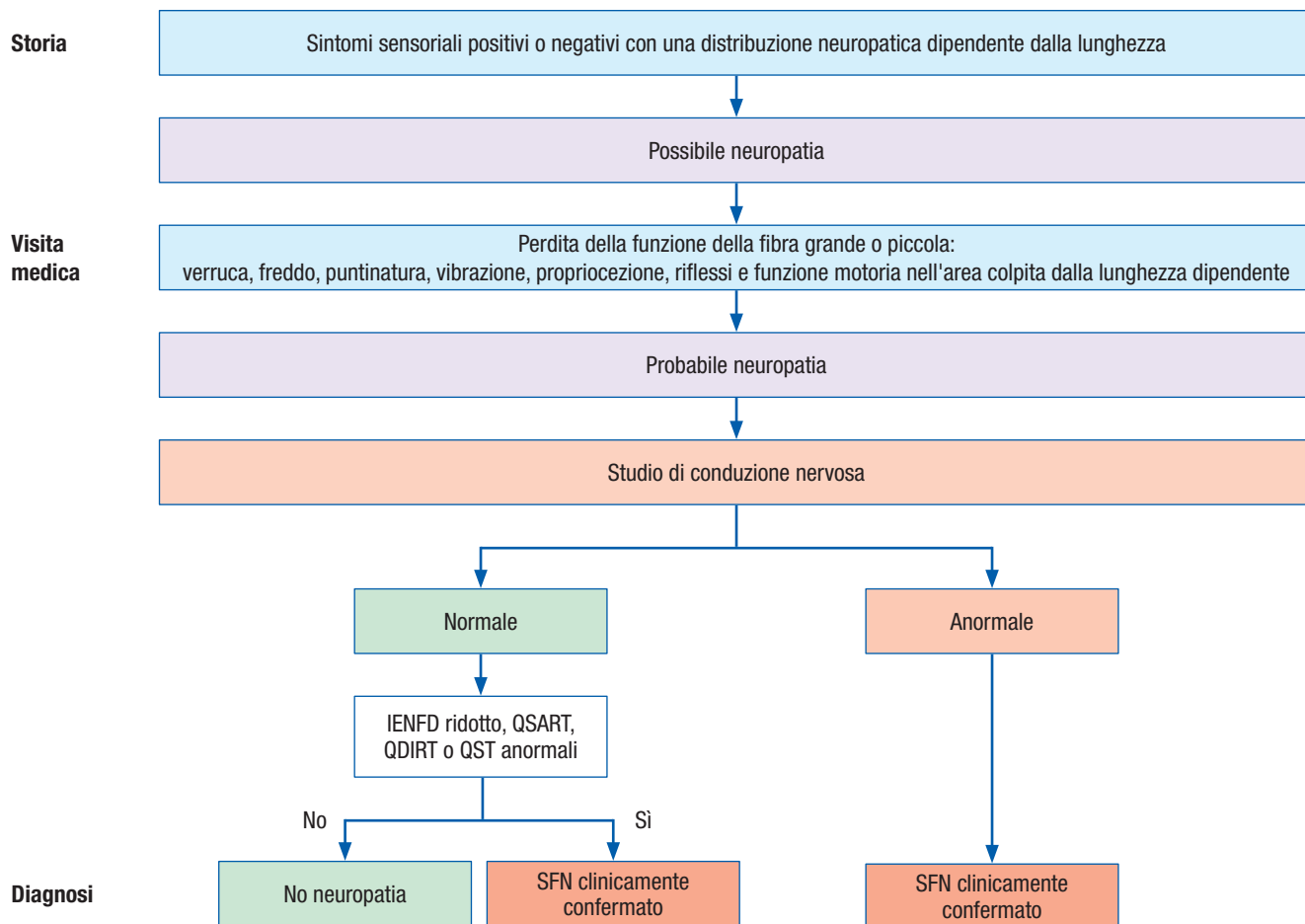
I sintomi sensitivi possono essere "positivi" (formicolio, bruciore, dolore, allodinia) o "negativi" (perdita di sensibilità, intorpidimento).

I sintomi motori sono meno frequenti e si manifestano tardi nel decorso della malattia, soprattutto in pazienti per molto tempo scompensati. La Consensus di Toronto (Fig. 2) identifica una flow-chart con le seguenti classi: *non neuropatia*; *neuropatia subclinica* (diagnosi precoce con studio elettrofisiologico e/o valutazione quantitativa delle sensibilità); *neuropatia possibile* (presenza solo di sintomi); *neuropatia probabile* (presenza di sintomi e segni); *neuropatia confermata* (presenza di sintomi segni e positività dei test elettrofisiologici e/o di quelli quantitativi della sensibilità).

I protocolli proposti in clinica valutano mediante questionari a punteggio, l'esame clinico con diapason a 126 Hz, il monofilamento, l'ago smusso e/ o lo stuzzicadenti, la presenza/ riduzione o assenza dei riflessi osteotendinei rispettivamente dei nervi femorale, sciatico popliteo esterno agli arti inferiori, e mediano e radiale agli arti superiori (Figg. 1, 2).

Per trovare bisogna saper ben cercare e quindi è fondamentale saper fare diagnosi differenziale di una serie di patologie che possono mimare la neuropatia sensitivo motoria diabetica (Tab. II).

Nei pazienti con diabete noto e caratteristiche cliniche tipiche, gli studi di conduzione nervosa e l'EMG non sono obbligatori ⁴. Vi è l'indicazione se la presentazione è atipica ossia: un decorso rapidamente progressivo, un'asimmetria marcata, una debolezza maggiore della



IEFN: lo studio istologico, dell'innervazione del derma dell'epidermide; QSART: *quantitative sudomotor axon reflex*; QDIRT: *quantitative direct and indirect reflex test of sudomotor function*.

Figura 2. Flow-chart per la diagnosi di neuropatia periferica (da Vinik, 2016, mod.)²⁴.

perdita sensoriale o se i sintomi degli arti superiori sono più marcati rispetto agli inferiori.

Le anomalie elettrofisiologiche che si trovano solitamente nella polineuropatia diabetica sono: a) dapprima una lieve riduzione delle ampiezze della risposta sensoriale distale (ad esempio, quelle dei nervi surali), b) con una malattia più avanzata, ulteriore riduzione di queste risposte fino all'assenza delle stesse. Le ampiezze di risposta motoria, al contrario, sono generalmente preservate all'inizio del decorso della malattia, ma diminuiranno con la malattia più avanzata. Di solito sono presenti anche un rallentamento di grado lieve-moderato della conduzione, e il prolungamento dell'onda F.

Bisogna infine sottolineare che nei pazienti con NDP precoce, che interessa solo fibre nervose piccole non mielinizzate, i test elettrofisiologici sono normali. Per verificare la presenza di deficit delle piccole fibre è possibile studiare il QTS: test quantitativo della sensibilità che valuta le piccole fibre C (caldo e dolore) e quelle A delta (freddo); possibili anche lo studio istologico, lo studio dell'innervazione del derma e dell'epidermide, il "quantitative sudomotoraxon reflex" (QSART) e il "quantitative direct and indirectaxon reflex" (QDIRT) (Fig. 2)²²⁻²⁵.

Oltre alla forma classica di ND esistono le forme prevalentemente motorie, le plessopatie bilaterali e monolaterali che hanno come causa una vasculite autoimmune,

Tabella II. Disordini da inserire in diagnosi differenziale con la neuropatia periferica diabetica (da Rutkove, 2009, mod.)²².

Disordine	Segni che possono aiutare a discriminare dalla ND
Mielopatia cervicale	Ipperriflessia, alterazione vescicale arti e tronco interessati
Stenosi lombare	Asimmetria esame sensibilità e riflessi, lombalgia, sintomi che peggiorano con l'esercizio
Sindrome del tunnel tarsale	Tipicamente monolaterale, segno di Tinel sopra il nervo tibiale alla caviglia, perdita della sensibilità della pianta piede
Neuropatie digitali comprese il neuroma di Morton	Dolore localizzato nella pianta del piede, perdita di sensibilità limitata al I e II dito, segno di Tinel sopra il dorso del piede
Problemi ortopedici del piede	Vari; fasciti plantari, il dolore è usualmente nella parte anteriore del calcagno
Sindrome di Raynaud	Sintomi indotti da cambio della temperatura con cambio di colore, anche le mani sono interessate, esame normale
Ansia	Parestesie; il dolore non è comune

e le mononeuropatie dei nervi cranici (III, IV, V, VI, VII e VIII). Anche in questo caso va posta la diagnosi differenziale rispetto a patologie compressive cerebrali, e infettive (Borrelia per il VII paio, patologie virali per il V paio). La malattia di Lyme è anche responsabile di radicolopatia del tronco. Infine vi sono forme che vengono prodotte da un troppo brusco abbassamento dei valori glicemici (-3/-5 punti di glicata in meno di 3 mesi): neuropatie delle piccole fibre che sono molto dolorose, ma che si risolvono nel tempo²⁵.

Nel valutare la costellazione di sintomi e segni con cui si presentano i pazienti con presunta polineuropatia diabetica, devono essere prese in considerazione altre diagnosi neurologiche (Tab. II). In primo luogo, dovrebbe essere considerata la poliradiculopatia (stenosi lombosacrale). Circa il 14% dei pazienti inviati dal neurofisiologo per una diagnosi di possibile polineuropatia è risultato avere una radicolopatia o poliradiculopatia come probabile causa dei sintomi. Le asimmetrie nei test di sensibilità e dei riflessi indicano un'eziologia radicolare che si sovrappone alla polineuropatia. Anche i disturbi del midollo spinale, in particolare la mielopatia spondilolitica cervicale, possono presentarsi con disturbi prevalentemente distali e dovrebbero essere esclusi. Un'altra diagnosi a volte considerata è la sindrome del tunnel tarsale, in verità non molto frequente. Dovrebbero essere prese in considerazione anche altre diagnosi non neurologiche, inclusa la fascite plantare, che di solito produce dolore localizzato appena prima del tallone (Tab. II)²⁴.

Il paziente diabetico con patologie internistiche pregresse o in corso, come malattie reumatologiche, disfunzio-

ne renale o gammopatia monoclonale, può sviluppare più frequentemente NP. Infine la meralgia parestetica (MP), una mononeuropatia del nervo laterale femorale cutaneo (NLFC) che nel diabetico è circa 7 volte più frequente rispetto alla popolazione non diabetica, resta un'evidenza rara: i pazienti riferiscono dolori invalidanti, bruciore, intorpidimento e diminuzione della sensazione nella regione anterolaterale della coscia, con limitazione delle attività quotidiane e del sonno; l'intrattabilità del dolore impone la neurotomia del NLFC²⁶.

La neuropatia autonoma (NA)

Anche il sistema parasimpatico e simpatico viene interessato dal diabete e la neuropatia autonoma ne è una seria e precoce complicanza. La prevalenza nei vari studi epidemiologici eseguiti con tecniche diagnostiche differenti oscilla tra il 18 e il 50% dei casi, con maggiore presenza nel DM2. Dati del gruppo di Verona²⁷, in una coorte di 557 pazienti con DM2 di nuova diagnosi, hanno dimostrato una "Cardiovascular Autonomic Neuropathy" (CAN) confermata (con almeno 2 test di frequenza cardiaca anormali) nell'1,8%, mentre la prevalenza delle forme precoci o possibili (con un solo test anormale o due "borderline") era del 15,3%. La prevalenza non differiva tra uomini e donne. Nelle analisi multivariate i risultati del BMI sono stati indipendentemente e significativamente associati alla CAN dopo aggiustamento per età, sesso, emoglobina A1c, pressione del polso, rapporto colesterolo trigliceridi-HDL, parametri della funzione renale e trattamento antipertensivo.

La NA è correlata a età, durata di malattia, controllo me-

tabolico, ipertensione e dislipidemia (in particolare l'ipertrigliceridemia) e a complicanze cardiovascolari.

Il sistema neurovegetativo è stato definito da Vinik come il direttore d'orchestra del nostro organismo²⁸. Interviene modulando i vari sistemi: cardiovascolare, urogenitale, gastrointestinale, pupillomotorio, sudomotorio, termoregolatorio e respiratorio. La modalità di intervento nei vari sistemi è mediata da catecolamine, acetilcolina, PP ecc. L'efficacia del sistema consiste nel mantenere un bilanciamento del sistema autonomo simpatico e parasimpatico.

Studi sofisticati che utilizzano l'analisi spettrale della variabilità cardiaca hanno dimostrato che possiamo identificare 3 bande di attività del SNA: 1) banda a frequenza molto bassa (0,003-0,04 Hz) rappresentata dall'attività termoregolatoria che è *simpatica*, 2) banda a bassa frequenza (0,04-0,15 Hz) caratterizzata da attività barorecettoriale che è *parasimpatica e simpatica*, 3) banda ad alta frequenza, HF (0,15-0,4 Hz) caratterizzata dall'attività respiratoria che è *parasimpatica*²⁸.

In altri termini, il nostro organismo produce una "colonna sonora". La presenza del diabete produce dapprima un'alterazione dei suoni fino a distruggere l'armonia prima presente. È interessante come la scuola inglese circa 45 anni fa (Thomas e Edwing) studiando le modificazioni di frequenza cardiaca al cambio posturale ("lying to standing"), al respiro profondo ("deepbreathing") e alla manovra di Valsalva – standardizzati in soggetti normali trattati con atropina (farmaco che blocca il nervo vago) e beta blocco (che blocca il simpatico) – avessero già dato gli strumenti, con una formula matematica, per identificare quali suonatori stessero stonando (compromissione iniziale) o avessero già smesso di suonare (compromissione severa)^{6,28}. Furono individuati i dati di normalità della risposte e si confrontarono con quelli dei pazienti diabetici⁶.

In tal modo è possibile fare diagnosi di interessamento parasimpatico (che è il più precoce), simpatovagale non sintomatico e/o sintomatico – quest'ultimo quando coesiste la presenza di un'ipotensione posturale ≥ 30 mm/Hg.

La Consensus Panel di Toronto sulla NA nel 2010 ha sottolineato le quattro ragioni per cui la valutazione dei test è rilevante per la pratica clinica²⁹:

- diagnosi delle forme sintomatiche e cliniche di CAN;
- riconoscimento e trattamento mirato in presenza di correlati clinici di CAN (ad esempio, tachicardia, ipotensione ortostatica, nondipping e prolungamento dell'intervallo QT);
- stratificazione del rischio di complicanze diabetiche e di morbilità e mortalità cardiovascolare;
- modulazione dei target della terapia del diabete.

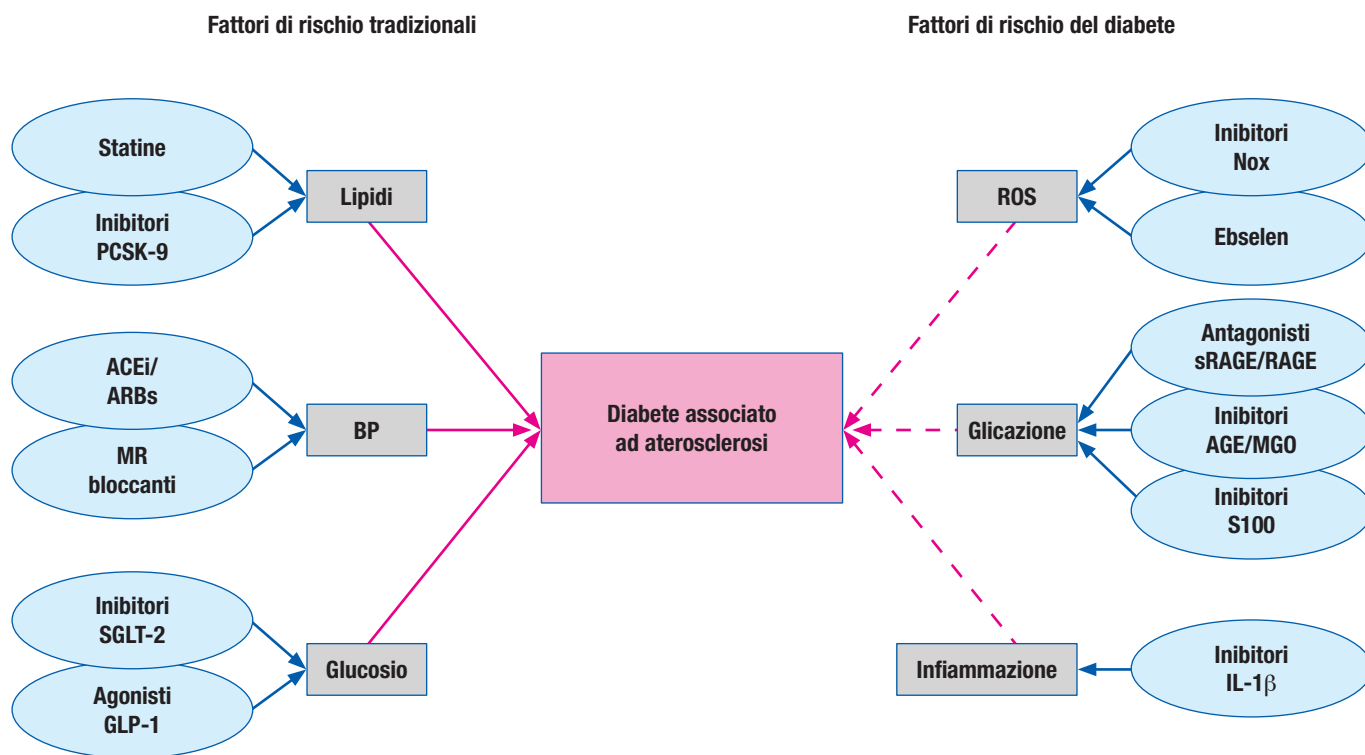
I recenti standard italiani per la cura del diabete mellito

AMD/SID 2018 aggiungono come lo screening per la neuropatia vegetativa deve essere eseguito attraverso un'accurata anamnesi, integrata dalla ricerca dei segni clinici e dai test dei riflessi cardiovascolari, in quanto i sintomi sono aspecifici e non consentono da soli di porre diagnosi di disfunzione vegetativa. I test cardiovascolari sono particolarmente utili nelle seguenti situazioni: in presenza di sintomi e segni suggestivi di disfunzione vegetativa, in presenza di alto rischio cardiovascolare o complicanze microangiopatiche (retinopatia o nefropatia diabetica), prima di un intervento chirurgico maggiore, nella preparazione di un programma di attività fisica, nei diabetici in scarso controllo glicemico e in presenza di ipoglicemia asintomatica³⁰. È di grande utilità il questionario Compass 31, che è stato validato per i vari domini (gastrointestinale, cardiologico, urologico secretomotorio, vasomotorio e pupillomotorio)³¹. I test cardiovascolari vanno eseguiti per il conseguimento del certificato medico per lo sport agonistico e anche del certificato medico diabetologico per il rinnovo della patente di guida (2013). Inoltre le raccomandazioni del 2009 consigliano la misurazione della pressione arteriosa in clino- e ortostatismo che dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti diabetici a intervalli almeno annuali, indipendentemente dal programma di screening e follow-up della NAD. Considerando l'età media dei pazienti dei nostri centri e la coesistenza di patologie degenerative del sistema nervoso centrale questa valutazione potrebbe identificare il 6-10% di pazienti con valori gravi (-30 mm/Hg) o borderline ($-20-29$ mm/Hg) di ipotensione ortostatica e ciò potrebbe consentire, con adeguata educazione, la riduzione di cadute e delle loro drammatiche conseguenze.

Il problema clinico è se fare una diagnosi e non solo lo screening della neuropatia autonoma. Esistono test specifici, altri sensibili; l'unione dei 3 test di cambio della frequenza e di quello dell'ipotensione ortostatica resta il gold standard per la diagnosi. Se vogliamo trovare i pazienti più gravi eseguiremo solo il test dell'ipotensione ortostatica, se vogliamo trovare tutti quelli che iniziano ad avere problemi di innervazione parasimpatica eseguiremo, nell'ordine di sensibilità diagnostica, la manovra di Valsalva, e/o il deep breathing, quest'ultimo meno specifico dopo i 55 anni.

Oltre a quelle prima segnalate, vi sono altre ricadute cliniche non secondarie:

- nella disfunzione erettile (DE), che colpisce il 30% dei pazienti maschi sotto i 50 anni e 50% sopra i 50, l'alterazione autonoma è presente nel 60% dei pazienti (alterata quasi sempre la VR); la coesistenza di DE



ACEi: ACE inibitori; ARB: antagonisti del recettore dell'angiotensina II; BP: pressione sanguigna; GLP-1: peptide simile al glucagone 1; IL-1 β : interleuchina-1 β ; MR: recettore mineralcorticoide; PCSK-9: proproteinconvertasubtilisina/kexina tipo 9; SGLT-2: cotrasportatore di glucosio di sodio 2.

Figura 3. I fattori di rischio tradizionali e specifici per il diabete implicati nell'aterosclerosi associata al diabete (DAA) sono identificati e sono elencati i farmaci che agiscono per inibire gli effetti vascolari deleteri di questi fattori di rischio. Le linee punteggiate di magenta rappresentano potenziali collegamenti non ancora delucidati dei fattori di rischio specifici del diabete all'aterosclerosi, mentre le linee solide magenta riflettono la causalità provata di alcuni tradizionali fattori di rischio per la malattia macrovascolare nel diabete (da Cooper et al., 2018, mod.)³⁵.

e dell'alterazione autonoma è un fattore altamente predittivo di probabile ischemia miocardica silente soprattutto nei pazienti più giovani d'età < 50 anni;

- l'utilizzo di incretine in un paziente con disautonomia va pensato alla luce di una già ridotta motilità gastrica in questi pazienti;
- l'uso dei SGLT2 inibitori nei pazienti con disautonomia determina un incremento delle infezioni e circoncisioni maggiore nei pazienti diabetici con neuropatia;
- prestare attenzione inoltre soprattutto alle sulfaniluree, in pazienti con disautonomia che non avvertono le ipoglicemie come anche nei pazienti insulino-trattati, che spesso usano i più sofisticati strumenti per il controllo della glicemia, ma non sanno, forse perché non hanno mai fatto i test, che se hanno la neuropatia autonoma essa da sola aumenta la variabilità glicemica (!). P. Low della Mayo Clinic scriveva che

solo chi conosce bene la neuropatia conosce bene il diabete: non possiamo dargli torto.

La terapia delle neuropatie diabetiche

Attualmente non ci sono opzioni di trattamento farmacologiche disponibili per arrestare la progressione della malattia o per il ripristino della la funzione nervosa nella NDP e autonoma. Tutti prodotti nutraceutici utilizzati e il trial con c-peptide non hanno dato significativi risultati. Tuttavia il miglioramento:

- dello stile di vita ha effetto sia DM1 che nel DM2;
- del controllo metabolico nel DM1;
- di tutti i fattori della SM nel DM2;

aiuta a non far peggiorare la NDP e autonoma. L'attività fisica strutturata può avere effetti sui sintomi e anche velocità di conduzione³². Molti farmaci antidiabe-

tici (incretine e DPP-4) sono stati utilizzati per ridurre l'evoluzione della neuropatia, il razionale era l'effetto era neurotrofico soprattutto delle prime. Gli studi che hanno prodotto dei risultati positivi hanno bassa numerosità. L'iniziale neuropatia con sintomi irritativi può essere affrontata con antiossidanti (acido tioptico)⁸ e/o acetil carnitina³³. L'uso di Fremis non modifica le VCS e VCM, ma sembra avere un ruolo sui sintomi dolorosi e sulla VAS, dato importante soprattutto nei pazienti anziani intolleranti ai farmaci proposti per la neuropatia dolorosa e spesso in trattamento polifarmacologico³⁴. È in corso un trial con la citochina IL-6 (ricombinante umana IL-6) sostanza che normalmente aumenta dopo l'attività fisica, con risultati interessanti³⁵. Il vero problema che i ricercatori clinici affrontano è quello di iniziare i trial all'inizio reale della complicità neuropatica con criteri oggettivi e riproducibili. Recentemente

un fondamentale lavoro fatto su 998 soggetti ha stabilito la validità diagnostica per la microscopia confocale corneale (CNFL) sia nel DM1 e di DM2 rispetto all'esame clinico ed elettrofisiologico³⁶.

Ricordiamo infine gli studi in fase preclinica con i fattori di crescita neurotrofici e sulle strutture di controllo endocellulari: lo spliceosoma che sembrerebbe inibito o alterato nel ricambio delle di proteine endocellulari del nervo.

In conclusione può servire considerare osservando la Figura 3 il prossimo futuro della terapia della neuropatia che si legherà anche ai nuovi farmaci preventivi l'insorgenza dell'aterosclerosi.

Conflitto di Interessi

Nessuno.

Bibliografia

- Vos T, Allen C, Arora M, et al. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet 2016;388:1545-602.
- American Diabetes Association, American Academy of Neurology. *Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy* (Consensus Statement). Diabetes Care 1988;11: 592-7.
- Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. *Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy*. Diabet Med 1998;15:508-14.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. Diabetes Care 2010;33:2285-93. Erratum in: Diabetes Care 2010;33:2725.
- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. *Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care 2017;40:136-54.
- Spallone V, Bax G, Bellavere F, et al., per il Gruppo di Studio SID "Neuropatia Diabetica". *Raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari nella diagnosi di neuropatia autonoma diabetica*. Il Diabete 2007;19:1-28.
- Spallone V. *1965-2015, 1991-2015. 50 years of the EASD, 25 years of Neurodiab. Enduring friendship. A legacy for the future*. Rome: Cooperativa Libreria Nuova Cultura 2015.
- Ziegler D, Low PA, Freeman R, et al. *Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial*. J Diabetes Complications 2016;30:350-6.
- Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, et al. *Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population*. Neurology 2016;87:1892-8.
- Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. *Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early?* Nat Rev Endocrinol 2011;7:682-90.
- Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. *A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy*. Italian Diabetic Neuropathy Committee. Diabetes Care 1997;20:836-43.
- Bax G. *La neuropatia diabetica: l'approccio critico e clinico al problema*. MeDia 2014;14:81-7.
- Divers J, Dabelea D, Isom S, et al. *Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: search for diabetes in youth study*. Diabetes Care 2017;40:1226-32.
- Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. *Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy*. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Clin Therapeutics 2018;40:828-49.
- Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. *Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: AD-DITION-Denmark*. Diabetes Care 2018;41:1068-75.
- Jende JM, Groener JB, Olkononmou D, et al. *Diabetic neuropathy differs between type 1 and type 2 diabetes: Insights from magnetic resonance neurography*. Ann Neurol 2018;83:588-98.
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. *Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a sys-*

- tematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016;42: 316-32.
- ¹⁸ Feldman EL, David LH, Bennett DLH, et al. *New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain*. *Neuron* 2017;93:1296-313.
- ¹⁹ Witzel II, Jelinek HF, Khalaf K, et al. *Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies*. *Front Endocrinol* 2015;6:88-98.
- ²⁰ Kobashyashi M, Zochodne DW. *Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspect of pathogenesis and their treatment implications*. *J Diabetes Investig* 2018 Mar 13. doi: 10.1111/jdi.12833 [Epub ahead of print].
- ²¹ Gonçalves NP, Vægter CB, Andersen H, et al. *Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy*. *Nat Rev Neurol* 2017;13:135-47.
- ²² Callaghan BC, Price RS, Chen KS, et al. *The importance of the rare subtype in diagnosis and treatment of diabetic neuropathies: a review*. *JAMA Neurol* 2015;72:1510-8.
- ²³ Rutkove SB. *A 52-year-old woman with disabling peripheral neuropathy: review of diabetic polyneuropathy*. *JAMA* 2009;302:1451-8.
- ²⁴ Vinik AI. CLINICAL PRACTICE. *Diabetic sensory and motor neuropathy*. *N Engl J Med* 2016;374:1455-64.
- ²⁵ Gibbons CH, Freeman R. *Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes*. *Brain* 2015;138:43-52.
- ²⁶ Parisi TJ, Mandrekar J, Dyck PJ, et al. *Meralgia paresthetica: relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus*. *Neurology* 2011;77:1538-42.
- ²⁷ Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, et al. *Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed Type 2 Diabetes: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS)*. *Diabetes Care* 2015;8:1487-93.
- ²⁸ Vinik AI. *The conductor of the autonomic orchestra*. *Front Endocrinol* 2012;3:1-13.
- ²⁹ Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. *Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management*. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-53.
- ³⁰ Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*. www.standarditaliani.it.
- ³¹ Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, et al. *Validation of the composite autonomic Symptom Score 31 (Compass 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes*. *Diabet Med* 2017;34:834-8.
- ³² Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. *Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy*. *J Diabetes Complications* 2006;20:216-23.
- ³³ Sima AA, Calvani M, Mehra M, et al.; Acetyl-L-Carnitine Study Group. *Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials*. *Diabetes Care* 2005;28:89-94.
- ³⁴ Bosi E, Bax G, Scionti L, et al.; FREMS European Trial Study Group. *Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial*. *Diabetologia* 2013;56:467-75.
- ³⁵ Cox AA, Yves Sagot Y, Hedou G, et al. *Low-dose pulsatile interleukin-6 as a treatment option for diabetic peripheral neuropathy*. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:89.
- ³⁶ Perkins BA, Lovblom LE, Brill V, et al. *Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study*. *Diabetologia* 2018;61:1856-61.
- ³⁷ Cooper ME, El-Osta A, Allen TJ, et al. *Metabolic Karma-The Atherogenic Legacy of Diabetes: the 2017 Edwin Bierman Award Lecture*. *Diabetes* 2018;67:785-90.