

SURVEY

Neuropatia diabetica sensitivo-motoria: dal riconoscimento alla gestione terapeutica. Risultati della survey AMD

Diabetic sensory-motor neuropathy: from detection to therapeutic management. Results of the AMD survey

Fabio Baccetti¹, Basilio Pintaudi²

¹UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Apuane e Lunigiana, USL Toscana Nordovest.

²SC Diabetologia, Ospedale Niguarda, Milano.

Corresponding author: basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Baccetti F, Pintaudi B. Neuropatia diabetica sensitivo-motoria: dal riconoscimento alla gestione terapeutica. Risultati della survey. JAMD 27:200-205, 2025.

DOI 10.36171/jamd 24.27.3.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received xxxx, 2025

Accepted xxxx, 2025

Published xxxx, 2025

Copyright © 2025 B. Pintaudi. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declare no competing interests.

Abstract

Diabetic sensory-motor neuropathy affects the peripheral nerves, causing a combination of sensory and motor symptoms. Symptoms may include paraesthesia, pain, numbness, altered sensitivity to heat and cold, and hypoaesthesia. They vary in severity and location and, in more advanced cases, are responsible for significant functional limitations that negatively affect the quality of life of those affected. There are various diagnostic procedures that can identify it, and their application is sometimes very heterogeneous. From a therapeutic point of view, there are several possible approaches, including both drug therapies and supplementation with nutraceuticals. A national survey comprising 23 questions was conducted online among AMD members with the aim of investigating the attitudes and awareness of clinicians involved in the management of this condition. A total of 134 respondents took part in the survey. In 79.1% of cases, screening is carried out at the respondent's workplace, but it is offered to less than 50% of the population receiving care. When a specific treatment is required, it is initiated in 69.4% of cases, while in 26.1% of cases, the patient is referred to a neurologist. Gabapentinoids are the most commonly used drugs. Nutraceuticals, either as a single therapy or in combination with drugs, are preferred by about half of the sample interviewed. 57.5% of survey respondents consider them moderately effective, while 35.1% consider them to be ineffective. The survey clearly shows that almost all respondents (97.1%) consider training on the management of complications to be useful, including wanting to be better informed about the use of nutraceuticals (71.6% of cases).

KEY WORDS neuropathy; screening; pharmacological therapy; nutraceuticals.

Riassunto

La neuropatia diabetica sensitivo-motoria coinvolge i nervi periferici causando una combinazione di sintomi sensoriali e motori. I sintomi possono includere parestesie, dolore, intorpidimento, alterata sensibilità al caldo e al freddo, ipoestesia. Essi variano in base alla gravità e alla localizzazione e sono responsabili nei casi più avanzati di importanti limitazioni funzionali che gravano negativamente sulla qualità di vita delle persone affette. Le procedure diagnostiche in grado di identificarla sono diverse e la loro applicazione risulta talvolta molto eterogenea. Dal punto di vista terapeutico sono possibili diversi approcci che includono sia terapie farmacologiche che basate sulla supplementazione con sostanze nutraceutiche. È stata condotta una survey nazionale comprendente 23 domande, somministrata telematicamente, rivolta ai soci AMD, con lo scopo di approfondire quali siano l'attitudine e la consapevolezza dei clinici coinvolti della gestione di tale condizione. Complessivamente i rispondenti alla survey sono stati 134. Nel 79.1% dei casi lo screening viene effettuato presso la propria struttura lavorativa, tuttavia esso viene rivolto a meno del 50% della popolazione assistita. Nel caso di necessità di terapia specifica questa viene avviata nel 69.4% dei casi, mentre nel 26.1% dei casi si preferisce inviare il paziente al neurologo. I gabapentinoidi sono i farmaci più utilizzati. I nutraceutici, come terapia singola o in associazione a farmaci, vengono preferiti in circa la metà del campione intervistato. Il 57.5% dei rispondenti alla survey li considera moderatamente efficaci mentre il 35.1% ritiene siano poco efficaci. La survey evidenzia chiaramente come la quasi totalità dei rispondenti (97.1%) ritiene utile un supporto formativo sul management della complicanza includendo anche di volere essere maggiormente informato sull'utilizzo dei nutraceutici (71.6% dei casi).

PAROLE CHIAVE neuropatia; screening; terapia farmacologica; nutraceutici.

Introduzione

Uno dei principali obiettivi della cura del diabete, sia esso di tipo 1 che di tipo 2, è rappresentato dalla prevenzione delle complicanze legate alla malattia^(1,2). Gli studi che hanno evidenziato una significativa associazione tra l'andamento del compenso gli-

cemico e l'insorgenza di complicanze, grazie ai loro follow-up ormai superiori a 30 anni di osservazione, rendono chiaro come sia necessario prevenire tali temibili complicanze^(3,4). L'impatto delle complicanze, siano esse micro- o macroangiopatiche che neuropatiche, si traduce in peggiori outcome clinici, ridotta qualità di vita e, non ultimi, più elevati costi rispetto ai casi in cui le complicanze sono assenti^(5,6). Se l'attenzione rivolta alle complicanze angiopatiche è stata negli ultimi anni massimizzata grazie alla realizzazione di numerosi studi aventi endpoint cardio-nefro-vascolari⁽⁷⁻⁹⁾, il focus sulle complicanze neuropatiche non è stato altrettanto valorizzato. Queste ultime, infatti, sono state solo marginalmente esplorate nella maggior parte degli studi di sicurezza cardiovascolare pur rappresentando importanti fattori di rischio in popolazioni particolari, come, ad esempio, quelle con piede diabetico⁽¹⁰⁾.

La neuropatia diabetica sensitivo-motoria coinvolge i nervi periferici causando una combinazione di sintomi sensoriali e motori. I sintomi possono includere parestesie, dolore, intorpidimento, alterata sensibilità al caldo e al freddo, ipoestesia. Essi variano in base alla gravità e alla localizzazione e sono responsabili nei casi più avanzati di importanti limitazioni funzionali che incidono negativamente sulla qualità di vita delle persone affette.

Studi internazionali aventi come obiettivo primario quello di identificare i casi di neuropatia diabetica nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 mostrano una prevalenza del 15-25^(11,12). I dati italiani sulla prevalenza di questa complicanza non sono solidi, in quanto derivano da un numero limitato di studi con rappresentatività numerica non esaustiva⁽¹³⁾. Le procedure diagnostiche in grado di identificarla sono diverse e la loro applicazione risulta talvolta molto eterogenea. Dal punto di vista terapeutico, sono possibili diversi approcci alla gestione della complicanza, che includono sia terapie farmacologiche⁽¹⁴⁾ sia interventi basati sulla supplementazione con sostanze nutraceutiche⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Le terapie nella maggior parte dei casi sono essenzialmente finalizzate alla gestione della sintomatologia algica; tuttavia, alcune supplementazioni (come ad esempio acido alfa lipoico, acido glutammico e altre) agiscono maggiormente sulla eziologia del dolore neuropatico. Sebbene la diagnosi e la terapia della neuropatia diabetica sensitivo-motoria sia considerata sicuramente clinicamente rilevante i dati relativi alla consapevolezza da parte dei clinici coinvolti nella gestione di tale condizione non è stata ampiamente esplorata.

Obiettivi della survey

È stata condotta una survey nazionale, somministrata telematicamente, rivolta ai soci AMD, con lo scopo di approfondire quali siano l'attitudine e la consapevolezza dei clinici coinvolti della gestione della neuropatia diabetica sensitivo-motoria riguardo ai percorsi diagnostici disponibili e alle possibili opzioni terapeutiche attualmente a disposizione.

Materiali e metodi

La survey era strutturata da 23 domande a risposta multipla. Essa è stata sottoposta a tutti gli iscritti AMD per la compilazione. Nella tabella 1 vengono riportate le domande poste e le relative possibilità di risposta.

Risultati

Complessivamente i rispondenti alla survey sono stati 134 con distribuzione su tutto il territorio nazionale. La maggiore quota dei rispondenti apparteneva a Lombardia, Lazio ed Emilia Romagna. Poco più della metà dei partecipanti aveva un'età maggiore di 50 anni e la quasi totalità (79.9%) aveva conseguito una specialità in endocrinologia, esercitando la professione da più di 20 anni nel 50.7% dei casi. Rispetto alla sede lavorativa nel 58.2% dei casi i rispondenti hanno dichiarato di lavorare in una struttura ospedaliera, la rimanente quota esercita invece in strutture territoriali. La survey prevedeva una specifica domanda sull'esecuzione dello screening per neuropatia sensitivo-motoria: nel 79.1% dei casi i rispondenti hanno dichiarato di effettuare regolarmente lo screening presso la propria struttura lavorativa, nel 6% dei casi inviano il paziente allo specialista neurologo, mentre nel 14.9% dei casi non effettuano lo screening. È stata posta una domanda di approfondimento per conoscere le ragioni per cui non viene effettuato lo screening. Le principali motivazioni sono state: la mancanza di spazi/strumenti (48.2%), la mancanza di tempo (44.4%), la mancanza di uno specialista neurologo all'interno della struttura lavorativa (7.4%). I rispondenti che effettuano lo screening per la neuropatia riescono a farlo in una percentuale molto variabile di pazienti. Come si evince dalla figura 1 nella maggior parte dei casi le procedure di screening vengono rivolte a meno del 50% della popolazione assistita. Solo una piccolis-

sima parte dei rispondenti (7.9%) sottopone a screening più del 75% delle persone affette da diabete che assiste. La maggior parte di rispondenti dichiara che nel 10-25% dei casi lo screening risulta positivo. Per un quinto dei rispondenti lo screening è risultato positivo nel 26-50% dei soggetti sottoposti. Gli strumenti più frequentemente utilizzati per la diagnosi sono stati la valutazione clinica basata su anamnesi e ispezione (34.3%), il monofilamento (27.8%), il biotensiometro (13.7%), l'elettromiografia (11.3%). Solo nel 6.9% dei casi è stata utilizzata la scala Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4). Nel 95.5% dei casi i rispondenti hanno dichiarato che la neuropatia sensitivo-motoria è sotto diagnosticata. I principali sintomi riportati dai pazienti risultano essere parestesie, dolore, ipoestesia (Figura 2).

La survey ha poi indagato gli aspetti legati alla prescrizione e alla gestione della terapia praticata nel caso di neuropatia accertata. Se nella metà dei casi i rispondenti hanno dichiarato di avviare una terapia anche in presenza di neuropatia iniziale, nel 26.1% dei casi la terapia viene prescritta solo in presenza di dolore, mentre nella rimanente percentuale dei casi la terapia viene avviata solo al peggioramento dei sintomi o solo se i sintomi non si autorisolgono dopo un breve periodo. Nel caso di necessità di terapia specifica questa viene avviata nel 69.4% dei casi, mentre nel 26.1% dei casi si preferisce inviare il paziente al neurologo. La figura 3 riporta le tipologie di terapia utilizzate più frequentemente. I gabapentinoidi sono i farmaci più utilizzati, mentre i nutraceutici, come terapia singola o in associazione a farmaci, vengono preferiti in circa la metà del campione intervistato. I nutraceutici vengono consigliati regolarmente dal 56% dei rispondenti, solo in casi selezionati per il 32.1%, e raramente dal 9.7% dei partecipanti. L'acido alfa-lipoico risulta essere il supplemento più utilizzato (44.3%), seguito in termini di prevalenza dalle vitamine del gruppo B (30%). La figura 4 riporta nel dettaglio le opzioni di nutraceutici preferiti. La scelta dei nutraceutici deriva probabilmente dalla considerazione della loro efficacia clinica. Il 57.5% dei rispondenti alla survey li considera moderatamente efficaci, il 35.1% ritiene siano poco efficaci, mentre solo il 3% pensa siano molto efficaci.

Nonostante la prescrizione della terapia farmacologica, la percezione dell'efficacia del trattamento sui sintomi sensitivo-motori rimane dubbia per la metà dei rispondenti. Una possibile spiegazione di tale dato potrebbe essere legata

Tabella 1 | Questionario della Survey.

1. Qual è la tua regione	13. Nel caso di diagnosi accertata, una terapia specifica viene avviata:
2. Quanti anni hai?	• Solo se i sintomi non si autorisolgono dopo un breve periodo (1 mese) • Solo al peggioramento dei sintomi • Solo in presenza di dolore • Anche in presenza di sintomatologia iniziale
3. Qual è la tua specializzazione?	14. Nel caso di diagnosi accertata, chi inizia una terapia specifica?
• Diabetologia/endocrinologia • Medicina interna • Altro	• Io, in prima persona • Invio il paziente allo specialista in terapia del dolore • Invio il paziente al neurologo • Invio il paziente al medico di medicina generale
4. Da quanti anni eserciti la professione medica?	15. Quali sono le terapie che ti capita di utilizzare più frequentemente?
• <5 • 5-10 • 11-20 • >20	• Antidepressivi triciclici • Gabapentinoidi • Inibitori del reuptake della serotonina-norepinefrina (SNRI) • Anticonvulsivanti • Paracetamolo • Fisioterapia • Terapie adiuvanti (es. nutraceutici) • Associazione di farmaco e nutraceutici • Nessuna terapia specifica
5. In quale tipo di struttura lavori?	16. Quanto ritieni efficace il trattamento farmacologico dei sintomi sensitivo-motori?
• Ospedale pubblico • Ospedale privato • Ambulatorio territoriale • Libera professione • Altro	• Molto • Abbastanza • Poco • Inefficace
6. Tu, o qualcuno nel tuo Centro, effettui/a lo screening per la neuropatia diabetica sensitivo-motoria?	17. Quale percentuale di pazienti lamentano effetti avversi?
• Sì • No • Invio il paziente al neurologo • Lascio gestire il paziente al medico di medicina generale	• <10% • 10-25% • 26-50% • >50%
7. Quali strumenti utilizzi più frequentemente per la diagnosi?	18. Quali sono, secondo te, le principali criticità nella gestione dei pazienti affetti da neuropatia sensitivo-motoria?
• Valutazione clinica (anamnesi, ispezione, ecc.) • Monofilamento • Elettromiografia • Scala DN4 • Biotesiometro • Tutti i precedenti • Altro	• Ritardo diagnostico • Scarsa adesione alla terapia • Limitata efficacia terapeutica • Mancanza di linee guida aggiornate • Importanti effetti collaterali/indesiderati dei farmaci utilizzati per il trattamento
8. Perché non effettui lo screening per la neuropatia diabetica?	19. Ti capita di consigliare l'uso di nutraceutici nel trattamento della neuropatia diabetica sensitivo-motoria?
• Mancanza di tempo • Mancanza di spazi/strumenti • Neurologo dedicato a questo nella mia ASL/struttura • Non lo considero importante • Altro	• Sì, regolarmente • Sì, in casi selezionati • Raramente • Mai
9. Se nel tuo Centro si effettua lo screening per la neuropatia sensitivo-motoria in quanti pazienti afferenti riesce ad effettuarlo?	20. Se sì, quali nutraceutici utilizzi più frequentemente?
• <10% • 10-25% • 26-50% • 51-75% • >75%	• Acido alfa-lipoico • Vitamine del gruppo B • L-acetilcarnitina • Curcumina • N-acetilcisteina • Altro
10. In media, quale percentuale dei tuoi pazienti con diabete risulta positiva allo screening per neuropatia sensitivo-motoria?	21. Come ne valuti l'efficacia clinica?
• <10% • 10-25% • 26-50% • >50%	• Molto efficace • Moderatamente efficace • Poco efficace • Inefficace • Non so/Non ho dati sufficienti
11. Quali sono i principali sintomi riportati dai pazienti?	22. Ritieni opportuno essere maggiormente informato sull'utilizzo dei nutraceutici nella neuropatia diabetica?
Parestesie • Dolore neuropatico • Ipoestesia • Debolezza muscolare • Alterazione del cammino • Altri tipi di sintomi da neuropatia anche non dolorosi	• Sì • No • Sono già abbastanza informato
12. Ritieni che la diagnosi della neuropatia sensitivo-motoria nei pazienti diabetici sia:	23. Ritieni utile un maggiore supporto formativo per la gestione della neuropatia diabetica?
• Sottodiagnosticata • Diagnosticata tempestivamente • Sovradiagnosticata • Non so	• Sì, molto • Sì, moderatamente • Poco • No

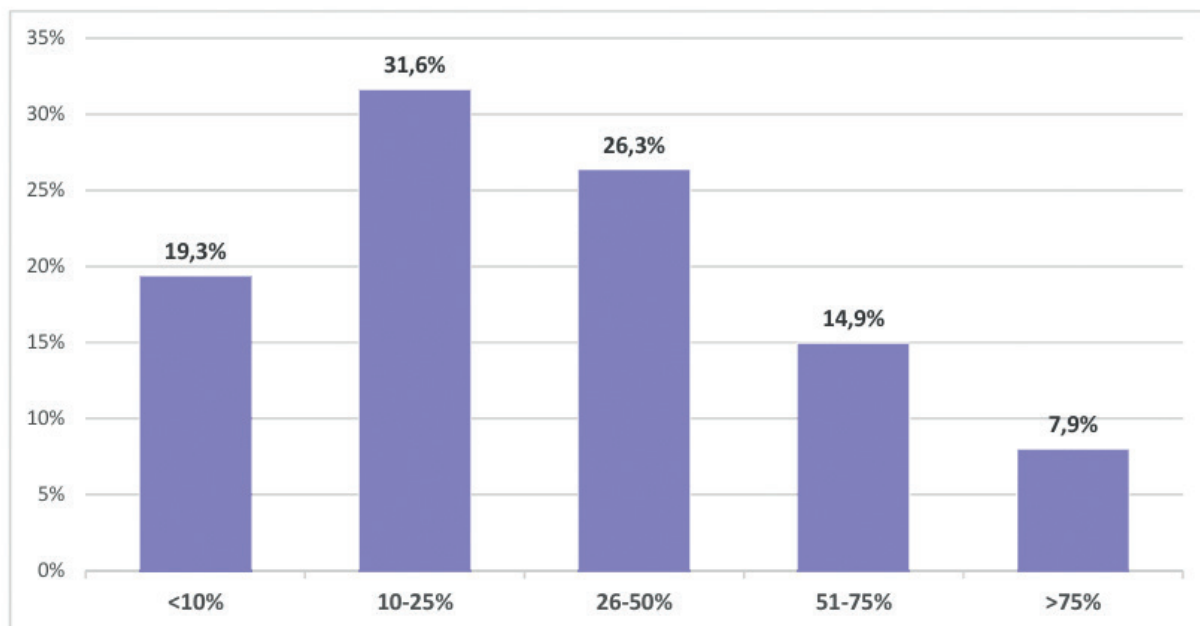


Figura 1 | (Corrispondente alla n° 8 della survey) - Percentuale dei soggetti afferenti al centro di diabetologica per cui si riesce ad effettuare lo screening per la neuropatia diabetica sensitivo-motoria.

alla possibilità di comparsa di effetti avversi legati alla terapia. L'87.7% dei rispondenti ritiene, infatti, che fino ad un quarto della popolazione a cui viene prescritta una terapia farmacologica lamenti o riporti effetti avversi. Il tema della li-

mitata efficacia terapeutica rientra nel più generale problema di management della neuropatia sensitivo-motoria che comprende anche un evidente ritardo diagnostico e la mancanza di linee guida o raccomandazioni cliniche aggiornate cui

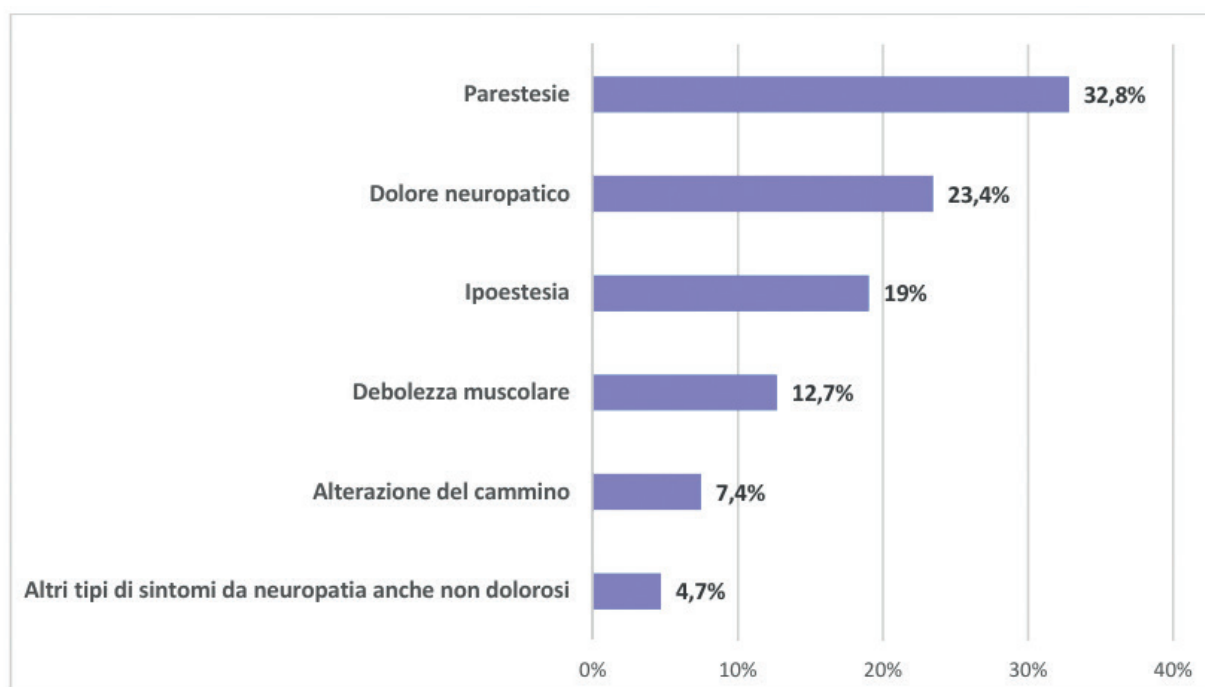


Figura 2 | (Corrispondente alla n° 11 della survey). Principali sintomi riportati dai pazienti affetti da neuropatia diabetica.

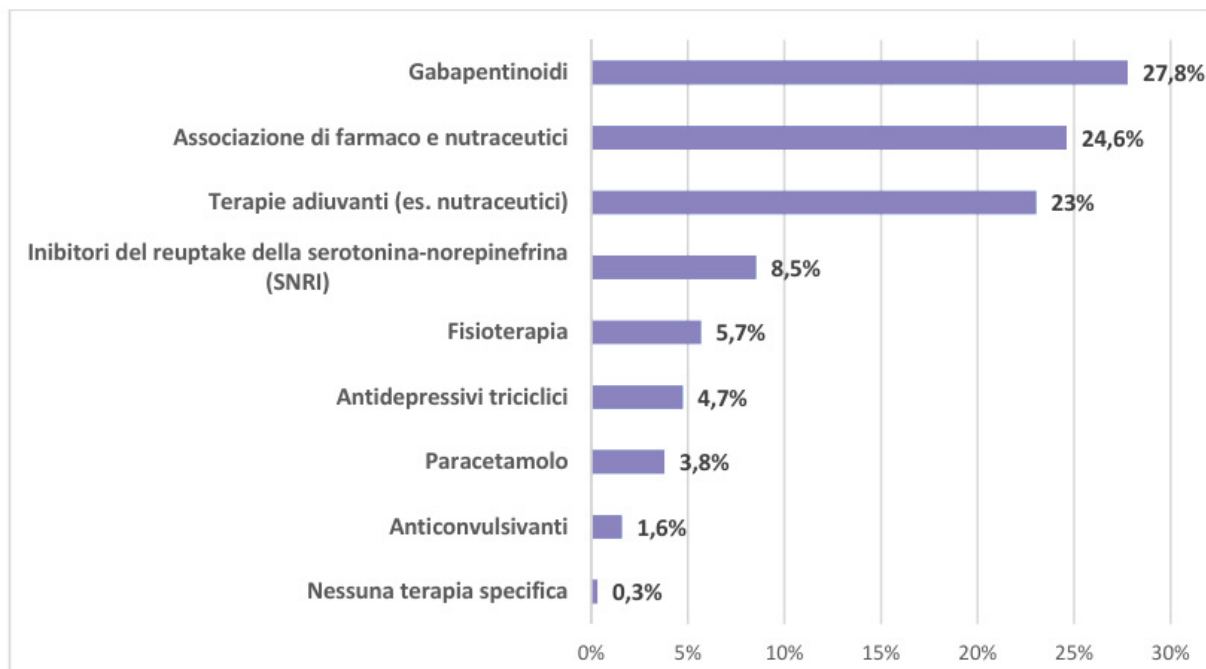


Figura 3 | (Corrispondente alla n° 15 della survey). Terapie più frequentemente utilizzate per la gestione della neuropatia diabetica sensitivo-motoria.

potere fare riferimento. La figura 5 riporta le principali criticità evidenziate relative alla gestione di tali pazienti. Probabilmente per tali motivi la quasi totalità dei rispondenti (97.1%) ritiene uti-

le un supporto formativo sul management della complicanza includendo anche di volere essere maggiormente informato sull'utilizzo dei nutraceutici (71.6% dei casi).

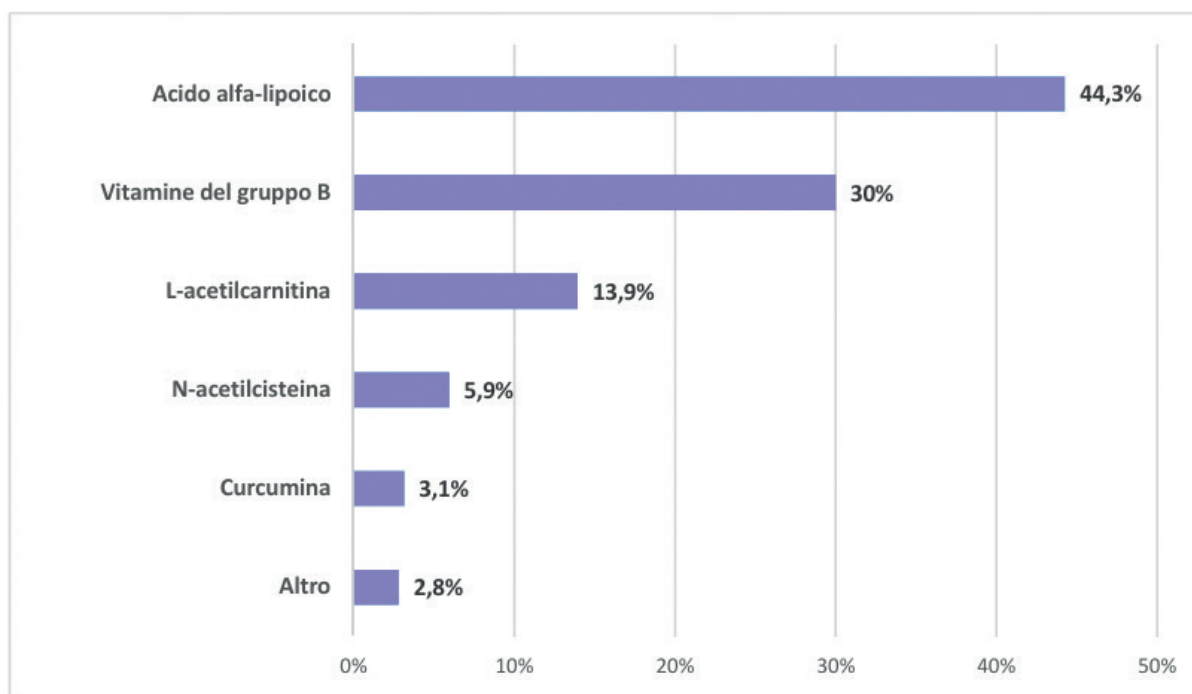


Figura 4 | (Corrispondente alla n° 20 della survey). Nutraceutici utilizzati più frequentemente.

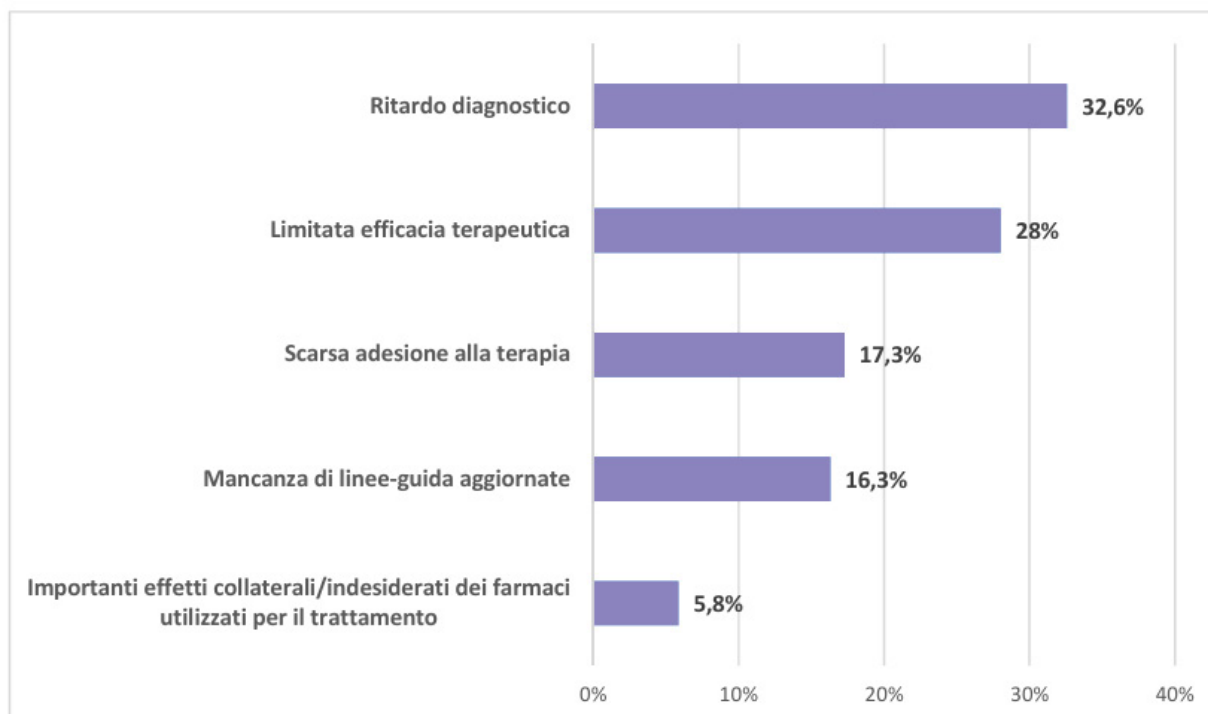


Figura 5 I (Corrisponde alla n° 18 della survey). Principali criticità evidenziate relative alla gestione dei soggetti affetti da neuropatia diabetica sensitivo-motoria.

Conclusioni

In conclusione, la survey ha permesso di documentare, su un campione rappresentativo di specialisti coinvolti nella cura del diabete e delle sue complicanze, quale sia lo stato dell'arte relativamente alla neuropatia diabetica sensitivo-motoria. Considerati gli effetti sfavorevoli della sua comparsa e della sua progressione nel tempo è probabilmente necessaria una maggiore presa di consapevolezza da parte di tutti gli operatori sanitari. Il tasso di soggetti screenati per tale complicanza appare troppo basso rispetto alla prevalenza e incidenza attesa. Occorre certamente intensificare le procedure di screening e diagnosi rendendole più omogenee e più aderenti agli standard di riferimento. L'organizzazione di percorsi strutturati può favorire una più efficace presa in carico della persona affetta dalla complicanza. Un'attenzione particolare deve essere posta al *timing* per l'avvio di terapie specifiche, al fine di ritardarne la progressione, risolvere la sintomatologia algica e quindi migliorare la qualità di vita dei soggetti interessati. Tra le diverse opzioni terapeutiche un ruolo importante, soprattutto nelle fasi iniziali della complicanza, può essere certamente assunto dai nutraceutici. Nella genesi del dolore neuropatico, l'aumento dello stress os-

sidativo è infatti riconosciuto come una delle possibili cause di danno nervoso, capace di indurre degenerazione assonale e degradazione della mielina delle fibre nervose⁽¹⁸⁾. Per tale motivo gli agenti antiossidanti possono rappresentare una strategia terapeutica utile per i pazienti con neuropatia diabetica nei momenti iniziali di insorgenza della complicanza. Tra questi, l'acido alfa-lipoico è in grado di aumentare i livelli di glutatione, un antiossidante endogeno coinvolto nella protezione dallo stress ossidativo e nel metabolismo dei nutrienti⁽¹⁶⁾. La caratteristica presenza di gruppi sulfidrilici con attività antiossidante e antinfiammatoria si riscontra anche in altre sostanze come l'N-acetilcisteina, che è stata utilizzata nel trattamento del dolore neuropatico grazie a queste proprietà⁽¹⁹⁾.

La realizzazione di iniziative formative rivolte agli operatori sanitari e mirate all'approfondimento degli aspetti di management della complicanza è auspicabile nel breve termine. Accrescere il livello di consapevolezza rispetto a questa complicanza è mandatorio nell'ottica di una sempre più completa assistenza alla persona affetta da diabete.

La survey è stata realizzata grazie al contributo non condizionante di Uriach.

Bibliografia

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 352:837-53, 1998.
3. DCCT/EDIC Research Group; Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, Klein R, Tamborlane W, Lorenzi G, Gubitosi-Klug R, Lachin JM. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *NEJM* 376:1507-16, 2017.
4. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet* 404:145-55, 2024.
5. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 402:203-34, 2023.
6. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Andes LJ, Balicer R, Baviera M, Boersma-van Dam E, Booth GL, Chan JCN, Chua YX, Fosse-Edorh S, Fuentes S, Gulseth HL, Gurevicius R, Ha KH, Hird TR, Jeremendy G, Khalangot MD, Kim DJ, Kiss Z, Kravchenko VI, Leventer-Roberts M, Lin CY, Luk AOY, Mata-Cases M, Mauricio D, Nichols GA, Nielen MM, Pang D, Paul SK, Pelletier C, Pildava S, Porath A, Read SH, Roncaglioni MC, Lopez-Doriga Ruiz P, Shestakova M, Vikulova O, Wang KL, Wild SH, Yekutieli N, Shaw JE. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:203-11, 2021.
7. Badve SV, Bilal A, Lee MMY, Sattar N, Gerstein HC, Ruff CT, McMurray JJV, Rossing P, Bakris G, Mahaffey KW, Mann JFE, Colhoun HM, Tuttle KR, Pratley RE, Perkovic V. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 13:15-28, 2025.
8. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, Jongs N, Anker SD, Bhatt DL, Butler J, Cherney DZI, Herrington WG, Inzucchi SE, Jardine MJ, Liu CC, Mahaffey KW, McGuire DK, McMurray JJV, Neal B, Packer M, Perkovic V, Sabatine MS, Solomon SD, Staplin N, Szarek M, Vaduganathan M, Wanner C, Wheeler DC, Wiviott SD, Zannad F, Heerspink HJL. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12:545-57, 2024.
9. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 6:148-58, 2021.
10. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: a review. *JAMA* 330:62-75, 2023.
11. Andersen ST, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION Denmark. *Diabetes Care* 41:1068-75, 2018.
12. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G et al. The global burden of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 22:1462-80, 2005.
13. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 12:403-13, 2012.
14. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*; 9(1):e023600, 2019.
15. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients* 15:36-34, 2023.
16. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 38:1425-33, 1995.
17. Armeli Grigio L, Boci D, Di Vieste G, Cassanelli G, Epis OM, Viana A, Bertuzzi F, Pintaudi B. Real-World Effectiveness of Different Nutritional Formulations on Pain Intensity of Subjects with Diabetic Peripheral Neuropathy: an Observational, Retrospective, Case-Control Study. *Biomedicines* 13:1407, 2025.
18. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, Lim J, Malik RA, Alam U. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther* 40:828-49, 2018.
19. Singh M, Kim A, Young A, Nguyen D, Monroe CL, Ding T, Gray D, Venketaraman V. The Mechanism and Inflammatory Markers Involved in the Potential Use of N-acetylcysteine in Chronic Pain Management. *Life (Basel)* 14:1361, 2024.