

乙酰左卡尼汀改善慢性糖尿病神经病变患者的疼痛、神经再生和振动觉

两项随机安慰剂对照试验分析

ANDERS A.F.SIMA, 医学博士,¹

ANTONINO AMATO, 医学博士⁴

MENOTTI CALVANI, 医学博士²

乙酰左卡尼汀研究组*

MUNISH MEHRA, 博士³

目的——我们评估了两项为期 52 周的糖尿病神经病变随机安慰剂对照临床试验的冻结数据库，两项试验分别对两种剂量的乙酰左卡尼汀（ALC）进行研究：500 和 1,000 mg/天，每日三次。

研究设计和方法——意向治疗患者为 1,257 例，占入组患者的 93%。有效性终点为腓肠神经形态学、神经传导速度、振动觉阈值、临床症状评分和视觉模拟量表对自觉最明显症状（最显著的是疼痛）的评估，对这两项研究进行了单独评价和合并评价。

结果——数据显示，腓肠神经纤维数量和再生神经纤维束显著改善。神经传导速度和振幅没有改善，而振动觉在两项研究中都有所改善。作为最令人困扰的疼痛症状，在其中一项研究和联合队列服用 1,000 mg ALC 中有显著的改善。

结论——这些研究表明，ALC 治疗可有效缓解已确诊糖尿病神经病变患者的症状，特别是疼痛，并可改善神经纤维再生和振动觉。

《Diabetes Care》28:96-101, 2005 年

糖尿病多神经病（DPN）是最常见的糖尿病晚期并发症（1），通常伴有神经性疼痛。DPN 早期表现为可逆性代谢异常的自然动态病史，逐渐累及为不可逆的结构性病变和功能缺陷（2）。



来自¹ 韦恩州立大学病理学和神经病学系，密歇根州底特律；² 希格玛托制药有限公司，意大利罗马，波梅齐亚；³ 美迪范国际公司，马里兰州罗克维尔；⁴ 希格玛托研究公司，马里兰州盖瑟斯堡。

通讯地址和转载请求：A.A.F.Sima 博士，Department of Pathology, Wayne State University School of Medicine, 540 E. Canfield Ave., Detroit, MI 48201。邮箱：asima@med.wayne.edu。

2004 年 5 月 19 日收稿，于 2004 年 10 月 7 日接受修订版。

A.A.F.S. 是 Sigma-Tau Research 的顾问。

*乙酰左卡尼汀研究组与研究者的完整名单请参见附录。

缩略词：ALC=乙酰左卡尼汀；ARI=醛糖还原酶抑制剂；DPN=糖尿病多神经病变；NCV=神经传导速度；UCES=美国-加拿大-欧洲研究；UCS=美国-加拿大研究。

本期其他部分的表格一并给出多种物质的常规和国际单位制（SI）以及换算系数。

©2005 美国糖尿病协会。

本文发表的费用一部分由版面费抵扣。因此，根据《美国法典》第 18 编第 1734 条，本文必须标记为“广告”，仅仅用于指出这一事实。

在过去，人们已经进行了多项糖尿病神经病变的临床试验（3、4 中修订）。最值得注意的是，研究者进行了许多醛糖还原酶抑制剂（ARI）的试验，结果仍不理想（5-8）。由于药物不良反应，一些 ARI 在研发中被放弃（4、9）。对 α-硫辛酸的多中心试验显示，神经传导速度略有改善，但对神经缺陷评分无影响（4、10）。

乙酰左卡尼汀（ALC）尚未用于糖尿病的治疗（11、12）。在临床前研究中，用 ALC 替代可纠正神经 Na⁺/K⁺-ATP 酶、肌醇、一氧化氮（NO）、前列腺素和脂质过氧化的异常，它们在 DPN 早期致病过程中发挥重要的作用（13-16）。在对糖尿病大鼠进行的长期预防和干预研究中，表现出对周围神经功能和结构异常（12、13、16）预防和治疗的作用以及改善神经内膜血流量（15）。临床研究已经表明，ALC 可有效治疗痛性神经病（17-19）。基于这些数据，启动了两项多中心、双盲、安慰剂对照、随机、52 周临床试验。两项研究的设计相同，以两种剂量（500 或 1,000mg）给予 ALC，每日三次（t.i.d.），持续 1 年。有效性终点包括腓肠神经形态学、感觉和运动神经传导速度、振动觉阈值、临床症状评分和通过视觉模拟量表用于基线时自觉最明显的疼痛症状的评估。对两项研究的数据进行了单独分析和合并分析。

研究设计和方法

——根据圣安东尼奥标准 (20)，对 1 型和 2 型糖尿病合并 DPN 患者进行了两项为期 52 周的多中心、双盲、安慰剂对照、随机、前瞻性研究。入组的患者为年龄在 18-70 岁之间、患糖尿病 >1 年且 HbA1c > 5.9% 的男性和非妊娠女性。其他原因引起周围神经病变、严重的神经障碍、酒精滥用、药物依赖、严重的心脏或肝脏疾病、HIV 或恶性疾病的患者均被排除。未采取有效避孕措施的育龄妇女被排除。

在这两项研究中，美国和加拿大的 28 个中心（美国-加拿大研究[UCS]）以及美国、加拿大、欧洲的 34 个中心（美国-加拿大-欧洲研究[UCES]）参与了研究（见附录），研究共入组 1,346 例患者。

获得知情同意后，符合条件的患者接受了体格检查和神经学检查。在随机化前的 4 周准备期内，进行三次腓肠神经传导速度（NCV）和振动觉阈值检查（21）。患者必须检测到腓肠神经振幅（≥1 μV）才能满足入组标准。

有效性终点

腓肠神经的形态学分析。出于物流原因，在两项研究中，仅从美国或加拿大患者获得腓肠神经活组织切片。在基线时接受活检的患者中，87% 的患者进行了第二次活检，得到 245 对可评价的活组织切片。如前文所述，形态学参数包括有髓纤维总数、平均纤维大小、纤维密度、纤维占有率和轴突-髓鞘比率（22）。将这些测量值合并到 O'Brien 的平均等级评分中（23）。在单独评价中，对 209 对活组织切片进行了

再生神经束密度的超微结构评估。

电生理参数。在基线和研究完成时，进行三次测量，间隔至少 1 天。将三次测量值的中位数作为参数值（21）。电生理测量包括双侧腓肠神经 NCV 和振幅、优势侧腓神经 NCV 和振幅、非优势侧正中运动神经和感觉神经 NCV 和振幅。将这些参数合并到 O'Brien 的平均等级评分中。

振动觉。在基线和研究结束时，使用振动仪（Physitemp Instruments, Clifton, NJ; 24）对食指和大脚趾的振动觉阈值进行三次评估（21）。将这些测量值合并到 O'Brien 的平均等级评分中。

临床症状评分和视觉模拟量表评分。研究者使用量表对患者基线时报告的症状进行了评分，分数范围为 0=无症状至 3=失能症状，分为以下类别之一：疼痛、麻木、感觉异常、肌肉无力、体位性眩晕、出汗、胃肠道问题或性功能障碍。此外，在 26 周和 52 周时，患者自己对基线时描述的最困扰的症状进行评估。评估情况记录在 10cm 长的视觉模拟量表上。疼痛症状包括搏动痛、锐痛和钝痛。不包括烧灼感。

分析人群

所有接受过至少一次研究药物给药并进行过一次有效的随机化后肌电图评估的患者均纳入研究。分析方法调整如下：对于缺失的电生理数据，使用“第一百百分位数程序”（25）。对于其他所有数据，将末次观察结果结转。意向治疗患者达 1,257 例，或占入组患者的 93%。

监测安全性的人群为 1,335 例患者，占入组患者的 99.2%。按身体系统出现的不良事件进行分类。在 342 例患者中（26.7%）基线时报告了最为困扰的疼痛症状，进行了 ALC 对神经性疼痛影响的评价。为进一步分析，确定了各项类别，包括：年龄（≤55 岁、>55 岁）、BMI（≤30、>30 kg/m²）、糖尿病病程（0 至 5 年以下、5 年至 10 年以下、10 年以上）、糖尿病类型（1 型或 2 型）、HbA_{1c} 水平（≤8.5%、>8.5%）和药物依从性（<80% vs. ≥80%）。

研究监查

对于神经传导研究，确定了标准的电极放置以及环境温度为 32℃。对各个参与中心的电生理和振动感觉测量进行了标准化。为所有电生理记录建立了一个中央读数中心（多伦多大学，加拿大多伦多）。

统计分析

由于几乎所有的变量都不是正态分布，因此所有终点的 ANOVA 模型（适用于重复测量）中均使用秩转换数据。ANOVA 模型包括治疗因素、疾病类型和部位。使用相同的 ANOVA 模型进行区域分层分析。O'Brien 平均等级评分用于分析合并终点。所有统计学检验均为双侧检验，显著性水平 < 0.05。所有数值都以均值 ± SD 表示。

为了解释疼痛视觉模拟量表响应数据的异质性，使用混合线性模型的方法（26）进行了进一步分析，以解释这种异质性。

结果

人口统计学和临床数据

虽然这两项研究在设计上相同，但一些人口统计学参数是不同的。UCS 中体重和 BMI（分别为 $P < 0.0001$ 和 $P < 0.0004$ ）显著大于 UCES。另一方面，在 UCES 中，较小比例的 2 型糖尿病（ $P < 0.02$ ）并且主要为白人（ $P < 0.001$ ），且患者的糖尿病病程显著更长（ $P < 0.0004$ ）。按照地区（美国、加拿大和欧洲）划分时，这些差异变得更加明显。因此，欧洲患者体重明显较轻（ $P < 0.0001$ ），BMI 较低（ $P < 0.0004$ ），糖尿病病程较长（ $P < 0.0004$ ），1 型糖尿病的比例较高（ $P < 0.001$ ），而美国患者的非白种人群较多（ $P < 0.001$ ）。美国和加拿大之间的差异很小；因此，UCS 和 UCES 之间的差异主要归因于 UCES 中的欧洲患者队列。

表 1-疼痛视觉模拟量表 (UCS、UCES 和合并队列)

	安慰剂	ALC 500 mg t.i.d.	ALC 1,000 mg t.i.d.	ANOVA P 值 (安慰剂 vs. 500 mg ALC)	ANOVA P 值 (安慰剂 vs. 1,000 mg ALC)
UCS					
例					
基线				NS	NS
第 26 周变化				NS	
第 52 周变化				NS	
UCES					
例					
基线				NS	NS
第 26 周变化				NS	NS
第 52 周变化				NS	NS
合并队列					

例
基线
第26周变化
第52周变化

NS
NS
NS

数据为意向治疗患者较基线变化的均值±SD。*重复测量 ANOVA 总体 P 值=0.031。†重复测量 ANOVA 总体 P 值=0.017。

有效性终点：神经活检数据

腓肠神经活检的形态学评价表明，在 500mg ALC 组中，所有活检参数的 O'Brien 等级评分均显著提高（ 144.1 ± 28.9 vs. 132.6 ± 37.8 , $P=0.027$ ），纤维数量显著增加（ -14 ± 197 vs. -98 ± 352 ; $P=0.049$ ），再生束显著增加（ -3.3 ± 8.0 vs. -27.9 ± 9.1 ; $P=0.033$ ）。O'Brien 等级评分的显著值主要是由于纤维数量的增加。接受 1,000mg 每日三次 ALC 治疗的患者在数值上优于安慰剂组患者，但差异无统计学意义。

电生理数据

尽管在基线时，UCES 中所有电生理参数的 O'Brien 等级评分均显著低于 UCS（ 112.6 ± 3.45 vs. 124.6 ± 2.53 ; $P=0.008$ ），但 UCS 和 UCES 之间的各个电生理参数无显著差异。在合并队列或任一研究组中服用 500 或 1,000mg ALC 的患者中，测量的 NCV 或振幅均未见任何显著变化。

振动觉阈值

在 UCS 队列中，所有振动参数的 O'Brien 等级评分显示，与安慰剂相比，接受 1,000mg 每日三次 ALC 治疗的患者有显著改善（ $1,300 \pm 571$ vs. $1,452 \pm 571$, $P=0.007$ ）。在 500mg 和 1,000mg 每日三次 ALC 治疗组（ $P=0.040$ 和 $P=0.010$ ）中，手指振动觉显著改善；在 1,000mg 每日三次

ALC 治疗组（ $P=0.047$ ）中，脚趾振动觉显著改善。在 UCES 组中，接受 1,000mg、每日三次 ALC 治疗的患者仅手指振动觉有显著改善（ $P=0.041$ ）。

在区域分层分析中，欧洲患者手指振动觉的改善显著低于（ $P=0.041$ ）美国和加拿大患者。

在 UCS 中，在以下亚群中观察到振动觉阈值有更显著的降低（ $P<0.05$ ）：年龄 <55 岁、BMI ≤ 30 kg/m²、2 型糖尿病、HbA_{1c} $<8.5\%$ 。在 UCES 中，没有亚群振动觉阈值显著降低。

临床症状评分

对 UCS 和 UCES 的合并队列中临床症状进行的评估，结果显示与安慰剂相比，两种剂量 ALC 治疗组在 52 周时的平均值改善更大，但在 O'Brien 等级评分方面，未发现两种剂量治疗组与安慰剂组之间存在显著差异。

患者疼痛视觉模拟量表

在基线时，27%的患者报告疼痛为其最明显的症状（表 1）。这些患者的人口统计学和基线特征与整个人群没有差异（数据未示出）。

接受 1,000mg 每日三次 ALC 治疗的合并队列在 26 周（ $P=0.031$ ）和 52 周（ $P=0.025$ ）均表现出显著改善。在 UCS 队列中，接受 1,000mg 每日三次

ALC 治疗的患者在 26 周和 52 周（分别为 $P=0.021$ 和 $P=0.024$ ）时均有显著改善，而在 UCES 队列中，在这两个时间点均未见改善。在合并队列中，在 26 周和 52 周时，1,000mg 每日三次 ALC 给药的效应值分别为合并 SD 的 0.28 和 0.38。

在 UC 和 UCES 队列中，1,000mg ALC 每日三次给药治疗 52 周后，在减轻疼痛方面表现出最大获益的是 2 型糖尿病患者（分别为 $P=0.055$ 和 $P=0.11$ ）、药物依从性（ P 值分别为 0.01 和 0.37）、HbA_{1c} $>8.5\%$ （分别为 $P=0.009$ 和 $P=0.017$ ）。混合线性模型方法得到了同样的显著结果。在合并研究中，疼痛对 ALC 治疗的反应性与糖尿病病程成反比（图 1）。

疼痛感的改善与活检参数的 O'Brien 等级评分的显著改善相关，与安慰剂组患者相比，接受 1,000mg ALC 治疗的患者更有优势（分别为 101.2 ± 31.13 vs. 88.2 ± 31.43 , $P=0.017$ ）。具体而言，这些患者的有髓纤维再生率（ $P=0.0043$ ）、占有率（ $P=0.05$ ）和纤维大小（ $P=0.06$ ）均有增加。在这些患者中，与安慰剂组相比，未观察到 NCV 或振幅存在差异。

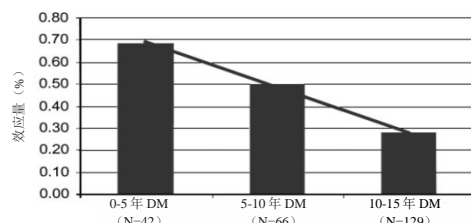


图 1——ALC 治疗对疼痛的效应量与糖尿病 (DM) 病程的关系。数据代表合并队列。

最后,在以最明显的疼痛症状的患者中,所有临床症状评分 ($P=0.03$)、体位性眩晕 ($P=0.03$) 和感觉异常 ($P=0.09$) 的 O'Brien 等级评分均有所改善。

不良事件

治疗期间出现的最常见不良事件为疼痛、感觉异常和感觉过敏。其他事件包括心血管和胃肠道症状。无因安全性退出研究。发生了 9 例与药物无关的死亡。其他退出原因是撤回知情同意和违背方案。在总人群中,与安慰剂组相比,服用 1,000mg ALC 的患者报告疼痛、感觉异常和感觉过敏的例数明显更少 (分别为 $P=0.026$ 、 $P=0.023$ 和 $P=0.025$)。在服用 500mg ALC 的患者中,数值也较少,但差异未达到统计学意义。其他不良事件的发生率在安慰剂组和服用活性药物的患者之间没有差异。

结论——在本研究中,采用 1,000mg 每日三次 ALC 给药,持续 52 周,在基线时报告疼痛是最明显症状的糖尿病神经病变患者亚组 (27%) 中,表现出对疼痛的有益作用。26 周时出现症状缓解,在血糖控制欠佳且治疗依从性良好的 2 型糖尿病患者中,症状缓解更为明显。这种改善与临床症状评分和形态学参数的提高相关。具体来说,后者包括增加的纤维数量、再生纤维束和纤维占有率。然而,在任一队列中,ALC 对神经传导速度均无影响。

神经性疼痛是 DPN 常见的且最令人困扰的症状之一。慢性糖尿病疼痛的发病机制较复杂,尚未完全了解。这种疼痛可能是由于神经纤维损伤引起的伤害性感受纤维的过度刺激所致 (27)。Dyck et al. (28) 发现活动性神经纤维变性与感觉迟钝性疼痛相关。在本研究中,根据形态学研究,ALC 治疗可能抑制了活动性纤维变性,从而最大限度地减少感觉迟钝性疼痛。

疼痛引起了 C-和 $A\delta$ -感觉纤维的代谢损伤 (29-31)。C-纤维轴突膜的损伤导致 Na^+ 通道增加和 C-纤维自发放电增加 (27、32)。这些变化与线粒体功能障碍和局部缺血诱导的兴奋毒性作用有关。C-纤维变性后,去神经的二级疼痛感受神经元可接收 $A\beta$ -纤维侧支释放的兴奋性递质。这种疼痛过程的重新分布在中枢敏化中起着重要作用。目前的数据表明,ALC 对较小的疼痛性感受纤维具有有益作用。C-和 $A\delta$ -纤维的再生和修复可能使内在兴奋性最小化 (32),并优化它们与脊髓中间神经元的连接。

ALC 可改善线粒体功能、对缺血具有有益作用、并上调 mGlu2 代谢型谷氨酸受体的实验数据中,这些观点在研究中得到了支持 (14、15、33)。此外,ALC 可上调神经生长因子 (34),对疼痛性感受的 P 物质表达具有有益作用 (35)。

本文报告的振动觉的改善提示有髓大纤维的修复。这种效应也可能影响 $A\beta$ -纤维在疼痛中枢敏化中的作用 (29、36、37)。

回顾来看,ALC 对 NCV 没有影响并非完全出乎意料,而且与既往的 ARI 临床试验的数据一致。原因可能有两方面: 1) 目前患者的神经病变完全进入 DPN 结构异常期,基线时活检可见大的有髓纤维丢失, 2) 更重要的是,试验期太短,再生束不能发育为成熟的有髓纤维。然而,即使发生了这种情况,也可能只对神经传导产生很小的影响,因为再生纤维的节间长度比它们取代的纤维短得多,因此,尽管它们可能具有功能,传导速度也较慢。NCV 的这种解剖结果表明,在这些类型的临床试验中,NCV 可能不是完美的金标准。

本研究结果以及既往 ARI 试验 (4、6、9) 强调,必须在疾病自然史的早期开始对 DPN 的干预。缓解疼痛最明显的患者是糖尿病病程较短的患者,同时也表现出神经结构和振动觉改善的患者。这些患者处于 UCS 队列中,与 UCES 组的无缓解者相比,他们主要患有 2 型糖尿病的病程更短。众所周知,与 1 型糖尿病相比,2 型 DPN 的严重程度较轻,进展较慢 (38)。

综上所述,这些分析表明,在接受 1,000mg 每日三次 ALC 治疗 1 年的患者中,疼痛和振动觉的显著改善与腓肠神经形态学的改善有关。这些结果与 NCV 的改善无关。

总之, 研究结果表明, ALC 可能对 DPN 患者神经性疼痛的治疗有益。未来需要在 DPN 早期开展更长期的试验来探索 ALC 对 DPN 的全面影响。

附录: 乙酰左卡尼汀研究组的参与研究者

UCS

T. Benstead, 维多利亚总医院, 加拿大 NS 省哈利法克斯; V. Bril, 多伦多医院, 加拿大安大略省多伦多; D. Brunet, 儿童-耶稣医院, 加拿大魁北克省魁北克; A. Goodridge, 纪念大学, 加拿大 NFLD 省圣约翰斯; D. Lau, 渥太华市立医院, 加拿大安大略省渥太华; A. Shuaib, 加拿大萨斯喀彻温省萨斯卡通市大学医院; D. Studney, 温哥华总医院, 加拿大 BC 省温哥华; R. Bergenstal, 国际糖尿病中心, 美国明尼苏达州明尼阿波利斯; W. Carter, 阿肯色州小石城退伍军人医疗中心; D. Clarke, 犹他州盐湖城糖尿病健康中心; S. Decherney, 特拉华医学研究所, 特拉华州纽瓦克; R. Freeman, 女执事神经学, 马萨诸塞州波士顿; R. Goldberg, 迈阿密大学, 佛罗里达州迈阿密; D. Greene, 密歇根大学, 密歇根州安阿伯; E. Ipp, 加利福尼亚州托兰斯; F. Kennedy, 梅奥医学中心, 明尼苏达州罗切斯特; G. King, 乔斯林糖尿病中心, 马萨诸塞州波士顿; S. Levin, 沃兹沃斯医疗中心, 加利福尼亚州洛杉矶; J. Malone, 南佛罗里达大学, 佛罗里达州坦帕; L. Olansky, 俄克拉荷马大学, 俄克拉荷马州俄克拉荷马城; M. Pfeiffer, 南伊利诺斯大学, 伊利诺斯州斯普林菲尔德; D. Porte, 西雅图生物医学研究所, 华盛顿州西雅图市; G. Poticha, 科罗拉多州立托顿; P. Raskin, 德克萨斯大学, 德克萨斯州达拉斯; J. Rosenstock, 德克萨斯州达拉斯; C. Sandik, 迈阿密大学, 佛罗里达州迈阿密; M. Swenson, 圣地亚哥大学, 加利福尼亚州圣地亚哥。

UCES

A. Scheen, CHU Sart Tilman 糖尿病服务中心, 比利时利格; Belanger, 加拿大魁北克省拉瓦尔; V. Cwik, 阿尔伯特大学, 加拿大阿尔伯特省埃德蒙顿; C. Godin, Hôtel-Dieu 中心医院, 加拿大魁北克省舍布鲁克; I. Hramiak, 加拿大安大略省伦敦市大学医院; N. Pillay, 健康科学中心, 加拿大曼尼托巴省

温尼伯; D. Zochodne, 山麓总医院, 加拿大阿尔伯塔省卡尔加里; K. Hermansen, 奥胡斯大学医院, 丹麦奥胡斯; J. Hilsted, 哈维德夫医院, 丹麦哈维德夫; V. Koivisto, 赫尔辛基大学总医院, 芬兰赫尔辛基; M. Uusitupa, 库奥皮奥大学, 芬兰库奥皮奥; J. Schoelmerick, 弗莱堡大学综合医院, 德国弗莱堡; D. Ziegler, 糖尿病前瞻研究所, 德国杜塞尔多夫; F. Bertelsmann, 荷兰阿姆斯特丹自由大学学术医院; J. Jervell, 挪威奥斯陆国家医院; A. Boulton, 曼彻斯特皇家医院, 英国曼彻斯特; C. Fox, 北安普顿综合医院, 英国北安普顿; P. Jennings, 约克区医院, 英国约克; A. Maccuish, 格拉斯哥皇家医院, 英国格拉斯哥; G. Rayman, 伊普斯维奇医院, 英国伊普斯维奇; J. Scarpello, 北斯塔福德郡皇家医院, 英国斯托克; J. Wales, 利兹总医院, 英国利兹; R. Rayman, 伊普斯维奇医院, 英国伊普斯维奇; J. Scarpello, 北斯塔福德郡皇家医院, 英国斯托克; J. Wales, 利兹总医院, 英国利兹; R. Bernstein, 美国加利福尼亚州葛兰布易; M. Charles, 加州大学欧文分校, 加利福尼亚州欧文; S. Dippe, 亚利桑纳州斯科茨代尔; N. Friedman, 洛夫莱斯科学资源, 新墨西哥州阿尔伯克基; G. Grunberger, 底特律医疗中心, 密歇根州底特律; Y. Harati, 德克萨斯州休斯敦; B. Kilo, 密苏里州圣路易斯; Shuhan, 俄亥俄州西布市; A. Vinik, 弗吉尼亚州诺福克市糖尿病研究所; K. Ward, 波特兰糖尿病内分泌学中心, 俄勒冈州波特兰。

参考文献

1. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AAF: Diabetic neuropathy: a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev* 16:408 - 433, 2000
2. Sima AAF: New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 60:2445 - 2464, 2003
3. Dyck PJ, Thomas PK: Diabetic polyneuropathy. In *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1999, p. 239 - 406
4. Sima AAF: Diabetic neuropathy: pathogenetic background, current and future therapies. *Expert Rev Neurotherapeutics* 1:225 - 238, 2001

5. Fagius J, Brattberg A, Jameson S, Berne C: Limited benefits of treatment of diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor: a 24-wk controlled trial. *Diabetologia* 28:323 - 329, 1985
6. Sima AAF, Bril V, Nathaniel V, McEwen TAJ, Brown M, Lattimer SA, Greene DA: Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsies from patients with diabetic neuropathy treated with an aldose reductase inhibitor. *N Engl J Med* 319:548 - 555, 1988
7. Boulton AJM, Levin S, Comstock JA: A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 33:431 - 437, 1990
8. Macleod AF, Boulton AJM, Owens DR, Van Rooy P, VanGerven JM, Macrury S, Scarpello JH, Segers O, Heller SR, Van Der Veen EA: A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab* 18:14 - 20, 1992
9. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA: Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial design. *Diabetes* 46:582 - 589, 1997
10. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K-J, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, Kerum G, Malessa R: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. *Diabetes Care* 22:1296 - 1301, 1999
11. Scarpini E, Doneda P, Pizzul S, Chiodi P, Ramacci MT, Baron P, Conti G, Sacilotto G, Arduini A, Scarlato G: L-carnitine and acetyl- L -carnitine in human nerves from normal and diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst* 1:157 - 163, 1996
12. Ido Y, McHowat J, Chang KC, ArrigoniMartelli E, Orfalian Z, Kilo C, Corr PB, Williamson JR: Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl- L -carnitine. *Diabetes* 43:1469 - 1477, 1994

13. Sima AA, Ristic H, Merry A, Kamijo M, Lattimer SA, Stevens MJ, Greene DA: The primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. *J Clin Invest* 97:1900 - 1907, 1996
14. Williamson JR, Arrigoni-Martelli E: The role of glucose-induced metabolic hypoxia and imbalances in carnitine metabolism in mediating diabetes-induced vascular dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Res* 12:247 - 252, 1992
15. Stevens MJ, Lattimer SA, Feldman EL, Helton E, Millington DS, Sima AAF, Greene DA: Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na⁺/K⁺-ATPase activity and motor conduction velocity in the strepto zotocin diabetic rat. *Metabolism* 45:865 - 872, 1996
16. Lowitt S, Malone JJ, Salem AF, Korthals J, Benford S: Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes. *Metabolism* 44:677 - 680, 1995
17. Scarpini E, Sacilotto G, Baron P, Cusini M, Scarlata G: Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV⁺ patients. *J Peripher Nerv Syst* 2:250 - 252, 1997
18. Onofrij M, Fulgente T, Melchionda D, Marchionni A, Tomasello F, Salpietro FM, Alafaci C, De Sanctis E, Pennisi G, Bella R: L-acetyl-carnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharmacol Res* 15:9 - 15, 1995
19. Quatraro A, Roca P, Donzella C, Acampora R, Marfella R, Giugliano D: Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 38:123, 1995
20. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 37:1000 - 1004, 1988
21. Laudadio C, Sima AAF: Design of controlled clinical trials for diabetic polyneuropathy. *Semin Neurol* 16:187 - 191, 1996
22. Sima AAF, Blaivas M: Peripheral neuropathies. In *Neuropathology: The Diagnostic Approach*. Garcia J, McKeevar P, Sima AAF, Eds. Philadelphia, Mosby, 1997, p. 765 - 809
23. O'Brien PC: Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics* 40:1079 - 1087, 1984
24. Arezzo JC, Schaumburg HH, Laudadio C: The Vibratron: a simple device for quantitative evaluation of tactile/vibratory sense (Abstract). *Neurology* 35 (Suppl. 1): 169, 1985
25. Greene DA, Arezzo JC, Brown MD, the Zenarestat Study Group: Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Neurology* 53:580 - 591, 1999
26. Bohning D: *Computer-Assisted Analysis of Mixtures and Applications*. New York, Chapman and Hall/CRC, 1999
27. Burchiel KJ, Russel LC, Lee RP, Sima AAF: Spontaneous activity of primary afferent neurons in diabetic BB-Wistar rats: a possible mechanism of chronic pain. *Diabetes* 34:1210 - 1213, 1985
28. Dyck PK, Lambert EH, O'Brien PC: Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurology* 26:466 - 471, 1976
29. Kapur D: Neuropathic pain and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 19:S9 - S15, 2003
30. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB: Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 24:1448 - 1453, 2001
31. Murakawa Y, Zhang W, Pierson CR, O's-tenson C-G, Efendric S, Sima AAF: Impaired glucose tolerance and insulinopenia in the GK-rat causes peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 18: 473 - 483, 2002
32. Kamiya H, Zhang W, Sima AAF: C-peptide prevents nociceptive sensory neuropathy in type 1 diabetes. *Ann Neurol*. In press
33. Chiechio S, Caricasole A, Barletta E, Storto M, Catania MV, Copani A, Vertechy M, Nicolai R, Calvani M, Melchiorri D, Nicoletti F: L-acetylcarnitine induces analgesia by selectively up-regulating mGlu2 metabotropic glutamate receptors. *Molecul Pharm* 61:1 - 8, 2002
34. Tomlinson DR, Fernyhough P, Diemal LT: Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factor. *Diabetes* 46 (Suppl. 2):543 - 549, 1997
35. DiGiulio AM, Gorio A, Bertelli A, Mantegazza P, Ferraris L, Ramacci MT: Acetyl-L-carnitine prevents substance P loss in the sciatic nerve and lumbar spinal cord of diabetic animals. *Int J Clin Pharmacol Res* 12:243 - 246, 1992
36. Woolf CJ, Mannison RJ: Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 353:1959 - 1964, 1999
37. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355:75 - 78, 1992
38. Sima AAF, Kamiya H: Insulin, C-peptide, and diabetic neuropathy. *Sci Med* 10:308 - 319, 2004