



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Questo testo è disponibile, in forma elettronica e interattiva, presso il website di riferimento: www.standarditaliani.it, raggiungibile anche dai website di AMD e SID

Data di rilascio: 28 maggio 2014

© Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questo documento può essere riprodotta, con qualsiasi mezzo e per qualsiasi scopo, senza l'autorizzazione esplicita di AMD e SID.

Si ricorda che è sempre responsabilità del medico curante, in base alle proprie esperienze e nel rispetto della normativa vigente e della deontologia professionale, determinare la cura migliore per il paziente. Per le indicazioni terapeutiche, la posologia, i modi di somministrazione e per le altre caratteristiche delle singole specialità medicinali citate, fare riferimento ai rispettivi riassunti delle caratteristiche di prodotto autorizzati. I medici sono invitati a contattare le rispettive aziende produttrici per qualsiasi domanda o limitazione dei farmaci. Tutti i soggetti coinvolti nella stesura del presente documento non assumono responsabilità alcuna per danni e quant'altro a persone o cose imputabili in qualsiasi maniera e/o per qualsiasi ragione all'uso delle informazioni contenute in questa pubblicazione e/o per eventuali errori od omissioni in essa contenuti nonostante gli sforzi profusi al fine di garantire un'informazione la più corretta possibile e pienamente aderente allo stato delle conoscenze medico-scientifiche attuali. Tutti i partecipanti all'iniziativa sono consapevoli che, pur avendo curato in ogni particolare i contenuti proposti, possono essere incorsi in sviste o errori, di cui si scusano in anticipo e per i quali ringraziano per le segnalazioni del caso. Nessun soggetto terzo, al di fuori dei partecipanti a questa iniziativa, ha avuto ruolo alcuno nella progettazione, ideazione, sviluppo, realizzazione e gestione dei contenuti qui proposti. L'intero documento è protetto da qualsiasi influenza commerciale.

Partecipanti al progetto

Comitato di coordinamento:

Alberto De Micheli
Simona Frontoni
Annunziata Lapolla
Maria Chantal Ponziani

Coordinatori delle sezioni:

Riccardo Candido
Andrea Giaccari
Angela Rivellese
Giuseppina Russo

Redattori:

Angelo Avogaro
Federico Bertuzzi
Raffaella Buzzetti
Antonino Cimino
Myriam Ciotola
Renzo Cordera
Eugenio De Feo
Antonino Di Benedetto
Lucia Frittitta
Luigi Laviola
Sergio Leotta
Luca Lione
Livio Luzi
Piero Marchetti
Antonio Nicolucci
Franco Meschi
Maria Antonietta Pellegrini
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti
Anna Solini
Vincenza Spallone
Olga Vaccaro

Società scientifiche e organizzazioni invitate a commentare il draft degli Standard Italiani per la cura del diabete mellito:

ADI, Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica
ANDID, Associazione Nazionale Dietisti
ANMCO, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
CnAMC, Coordinamento nazionale delle Associazioni di Malati Cronici-CittadinanzAttiva
FIC, Federazione Italiana di Cardiologia
FIMMG/SIMEF, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale/Società Italiana Medicina di Famiglia
OSDI, Associazione Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani
SIAARTI, Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva
SIdP, Società Italiana di Parodontologia e Implantologia
SIEDP, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
SIGO, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia
SIMG, Società Italiana di Medicina Generale

SIN, Società Italiana di Nefrologia
SIN, Società Italiana di Neurologia
SIPo, Società Italiana di Podologia
SOI, Società Oftalmologica Italiana

I Consigli direttivi nazionali

Direttivo AMD

Presidente: Antonio Ceriello

Vice Presidente: Nicoletta Musacchio

Consiglieri: Vincenzo Armentano, Maria Calabrese, Francesco Calcaterra, Francesco Chiaramonte, Giuliana La Penna, Sergio Leotta, Luca Lione, Maria Chantal Ponziani, Gaudenzio Stagno

Segretaria: Katherine Esposito

Coordinatore della Consulta dei Presidenti Regionali: Antimo Aiello

Direttivo SID

Presidente: Stefano Del Prato

Presidente eletto: Enzo Bonora

Past President: Gabriele Riccardi

Tesoriere: Vincenza Spallone

Segretario: Roberto Miccoli

Consiglieri: Marco Giorgio Baroni, Geremia Brunetto Bolli, Riccardo Bonadonna, Raffaella Buzzetti, Paolo Fornengo, Andrea Giaccari, Rosalba Giacco, Francesco Giorgino, Livio Luzi, Laura Sciacca, Roberto Trevisan

D. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio di insorgenza e progressione della neuropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A, per il diabete tipo 1; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per il diabete tipo 2)

Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i diabetici tipo 2 alla diagnosi e nei diabetici tipo 1 dopo 5 anni di durata della malattia. Le successive valutazioni devono avere cadenza annuale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Polineuropatia simmetrica distale (DPN)

Lo screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale cronica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della perdita della sensibilità pressoria al monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria mediante diapason sul dorso dell'alluce, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Gli esami elettrofisiologici non sono necessari per lo screening della polineuropatia diabetica mentre sono indispensabili per la diagnosi differenziale qualora le caratteristiche cliniche siano atipiche.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Qualora sia diagnosticata la polineuropatia diabetica, è utile che il diabetico sia inserito in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Neuropatia vegetativa

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.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I test cardiovascolari sono particolarmente utili: 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.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Trattamento

Il trattamento farmacologico è indicato per il dolore neuropatico della DPN e per le forme cliniche della neuropatia autonoma per ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A, per il dolore neuropatico; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per le forme cliniche di neuropatia autonoma).

COMMENTO

Polineuropatia diabetica (DPN)

La neuropatia diabetica è una patologia eterogenea con diverse forme cliniche. Negli ultimi anni sono state proposte numerose classificazioni; una delle più utilizzate distingue le

polineuropatie simmetriche, suddivise in sensitivo-motoria cronica, dolorosa acuta e vegetativa, e le neuropatie focali e multifocali, comprendenti le mononeuropatie, le radiculopatie toracoaddominali e la amiotrofia (1).

La polineuropatia diabetica (DPN) è stata di recente ridefinita come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare (2).

La DPN è una complicanza comune, con una prevalenza nei diabetici adulti del 20% in casistiche non selezionate e del 30% circa in casistiche da ambulatori specialistici come risulta anche da studi epidemiologici Italiani (3). Uno studio multicentrico italiano condotto su pazienti diabetici tipo 1 e 2, che ha coinvolto 109 centri diabetologici per un totale di 8757 pazienti reclutati, riporta una prevalenza di DPN del 32,3% e dimostra come la severità della malattia aumenti con l'aumentare dell'età e della durata di malattia (4). Uno studio condotto in Piemonte in una coorte di 379 diabetici tipo 1 ha mostrato una prevalenza di DPN del 28,5% (5). La DPN è documentabile anche in pazienti in età giovanile con una maggiore prevalenza nel diabete tipo 2 rispetto al tipo 1 (25,7 vs. 8,2%), come emerge dallo studio SEARCH for Diabetes in the Youth (6).

Tra i fattori di rischio vi sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol (1,5).

Lo screening della DPN deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della sensibilità pressoria mediante il monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria all'alluce mediante diapason, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio come il Diabetic Neuropathy Index (**Tabella 24**) (4,7,9). Sono disponibili diversi sistemi di valutazione dei sintomi e dei segni mediante questionari a punteggio o *checklist*. Questi dispositivi, validati per la diagnosi di DPN, sono utili nel guidare il clinico nel percorso diagnostico favorendo un approccio accurato, efficace, rapido, e quantitativo. Il gruppo di studio "Neuropatia" della SID ha messo a punto una cartella elettronica che incorpora alcuni di questi sistemi in un percorso guidato alla diagnosi di DPN.

Tabella 24. Diabetic Neuropathy Index (DNI)*

	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede: <ul style="list-style-type: none"> • deformità • cute secca • callosità • infezione • ulcera 	Normale = 0 Alterato = 1 (se ulcera: + 1)
Riflessi achillei	Presente = 0 Con rinforzo = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria dell'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1

Test positivo: >2 punti. Da ref. 4

La valutazione dei segni della DPN è necessaria in quanto in più della metà dei casi è asintomatica, esponendo il paziente al rischio di lesioni ai piedi (9-10).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla ispezione dei piedi e all'identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS: Loss Of Protective Sensation) (10), che se presente rende opportuni l'inserimento del paziente in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione e la formazione strutturata degli operatori sanitari (10,11).

L'esame clinico iniziale è semplice e non richiede dispositivi costosi. Può essere condotto utilizzando le modalità della **Tabella 25** (1,8,9).

La riduzione della percezione della pressione tattile con monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria sono i test più sensibili e specifici di rischio di ulcere podaliche (1,8-10).

Secondo un approccio basato sulla gradazione della certezza diagnostica (2,12), una diagnosi di DPN che si basi sulla presenza di tipici sintomi o di segni neuropatici è una diagnosi di possibilità. La compresenza di sintomi e segni consente una diagnosi di probabilità, accettabile nella pratica clinica, mentre una diagnosi confermata richiede la presenza di anomalie dello studio della conduzione nervosa in aggiunta ai sintomi e/o segni, necessaria invece nella ricerca clinica (2,12).

Tabella 25. Modalità di valutazione dei segni di deficit neuropatico agli arti inferiori

Funzione nervosa	Dispositivi e/o modalità
<i>Sensibilità pressoria</i>	Monofilamento 10 g sul dorso dell'alluce
<i>Sensazione vibratoria</i>	Diapason 128 Hz sul dorso dell'alluce
<i>Sensibilità dolorifica</i>	Puntura di spillo sul dorso dell'alluce (su cute integra)
<i>Sensibilità tattile</i>	Batuffolo di cotone sul dorso del piede
<i>Riflessi</i>	Riflessi rotuleo e achilleo
<i>Forza muscolare</i>	Estensione dell'alluce, dorsiflessione della caviglia

La diagnosi di DPN è di esclusione, anche se raramente sono necessari esami strumentali (1,9).

Una forma pura di polineuropatia delle piccole fibre può essere presente anche precocemente e si caratterizza per la presenza di sintomi e segni di danno delle piccole fibre (dolore, insensibilità dolorifica e termica, allodinia) in assenza di anomalie dello studio di conduzione del nervo surale e richiede per la conferma lo studio delle piccole fibre con biopsia di cute o delle soglie termiche (2,13).

Inoltre nei diabetici può essere presente una neuropatia non diabetica, che può essere efficacemente trattata.

Altre forme di neuropatia quali la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), o cause di polineuropatia come la carenza di vitamina B12, le gammopatie monoclonali, l'ipotiroidismo e l'uremia devono essere escluse prima di formulare la diagnosi di DPN. A tal fine, sono utili la rilevazione dei segni clinici, il dosaggio plasmatico di vitamina B12 (in particolare in presenza di uso prolungato di metformina), protidogramma elettroforetico, creatinina e TSH. Deficit di sensibilità a distribuzione simmetrica e distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono altamente suggestivi di DPN; nei casi atipici e dubbi, è necessario richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici (1,2,8,9).

La valutazione del dolore neuropatico è fondamentale per la diagnosi della forma dolorosa di

DPN e anche per il follow-up della risposta al trattamento (14). Il dolore neuropatico si definisce come un dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo (2,15). Per la diagnosi di neuropatia diabetica dolorosa occorre che sia presente dolore neuropatico riferibile alla DPN, quindi con la stessa localizzazione dei deficit sensitivi (15). Sono in uso crescente dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo, come il DN4 (16,17), un questionario con un breve esame obiettivo nell'aria del dolore, che, di facile uso anche da parte di non specialisti, dimostra (al *cut-off* di 4) una sensibilità dell'80% e specificità del 91% per la diagnosi di dolore neuropatico (16) e di neuropatia diabetica dolorosa (17) (**Tabella 26**).

Tabella 26. Versione italiana del questionario di screening del dolore neuropatico DN4

Questionario DN4		
Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:		
INTERVISTA AL PAZIENTE	SI'	NO
Domanda 1. Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?	SI'	NO
1. BRUCIANTE/URENTE	SI'	NO
2. SENSAZIONE DI FREDDO DOLOROSO		
3. SCOSSE ELETTRICHE		
Domanda 2. il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?	SI'	NO
4. IPOESTESIA AL TATTO		
ESAME DEL PAZIENTE	SI'	NO
Domanda 3. Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?	SI'	NO
5. IPOESTESIA AL TATTO		
6. IPOESTESIA ALLA PUNTURA		
Domanda 4. Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo:	SI'	NO
7. SFIORAMENTO DELLA PELLE		
PUNTEGGIO DEL PAZIENTE: / 10		

Mentre vi è evidenza netta che il controllo glicemico ottimale prevenga lo sviluppo della DPN e riduca le anomalie della conduzione nervosa e della sensibilità nel diabete tipo 1, come confermato da una recente analisi Cochrane (18), nel diabete tipo 2 non vi è evidenza altrettanto robusta e univoca che il controllo glicemico intensivo determini una riduzione significativa di sviluppo o progressione di DPN (18). Gli studi clinici nel diabete tipo 2 sugli effetti dell'intensificazione del controllo glicemico su vari *outcome* (essendo la neuropatia quasi sempre un *outcome* secondario) non hanno documentato costantemente efficacia protettiva sulla DPN (risultati positivi negli studi UKPDS, ACCORD e BARI 2D, risultati non superiori al trattamento non intensivo nel VADT, Steno-2, ADVANCE, HOME e ADDITION) (18-22). E' possibile che nel diabete tipo 2 per ottenere una migliore protezione sia necessario un intervento terapeutico mirato oltre che all'iperglicemia anche ad altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nei casi di neuropatia dolorosa è necessario instaurare un trattamento farmacologico (1,8,9,14). Sono attualmente disponibili diversi farmaci con efficacia confermata da trial controllati e randomizzati; tuttavia, a eccezione della duloxetina e del pregabalin, nessuno di essi è specificamente autorizzato per il trattamento del dolore da DPN (23-27). E' da sottolineare, inoltre, come il trattamento della neuropatia dolorosa sia spesso problematico a causa dell'efficacia limitata dei farmaci disponibili e dei frequenti eventi avversi, che rendono

necessari per molti dei farmaci la titolazione e il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza del trattamento; in caso di inefficacia o di eventi avversi è infatti necessario il passaggio da una classe di farmaci a un'altra.

Nella **Tabella 27** sono riassunti i farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa (23-29).

Tabella 27. Farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa da scegliere in base alle comorbidità e controindicazioni

Classe	Molecola	Dose usuale
Triciclici	Amitriptilina	10-75 mg/die
	Imipramina	25-75 mg/die
Alfa2-delta ligandi	Gabapentin	300-3600 mg/die
	Pregabalin	150-600 mg/die
Antidepressivi serotoninergici noradrenergici (SNRI)	Duloxetina	60-120 mg/die

Le dosi indicate si riferiscono a pazienti adulti. E' preferibile iniziare con i dosaggi minori e aumentare lentamente la dose.

La dose ottimale è la dose più bassa richiesta per il massimo di efficacia senza significativi effetti avversi.

Quali farmaci di seconda linea, possono essere presi in considerazione gli oppioidi (tramadolo da 50 a 400 mg/die, ossicodone RP da 10 a 60 mg/die, tapentadolo RP da 100 a 200 mg/die) (23-29). Altre possibili opzioni sono le terapie topiche con capsaicina per forme localizzate di dolore e fisiche con la TENS con buon profilo di sicurezza (24,29).

Per i limiti sia di efficacia sia di tollerabilità dei farmaci disponibili si sono sperimentate terapie di combinazione con farmaci di diverse classi, in particolare gabapentin o pregabalin con oppioidi, con quasi costante guadagno in efficacia e sicurezza. Il recente studio COMBO-DN, pur non confermando una superiorità significativa della combinazione pregabalin-duloxetina sulla monoterapia ad alte dosi dei due farmaci, ha mostrato un trend di migliore efficacia su endpoint secondari e migliore tollerabilità (30).

Neuropatia vegetativa (DAN)

La DAN (*diabetic autonomic neuropathy*) è una complicanza frequente del diabete mellito e si associa a un'aumentata mortalità (31). Si ritiene che interessi circa il 20% dei pazienti: la prevalenza oscilla dal 17 al 21% nel diabete tipo 1 e dal 16 al 22% nel diabete tipo 2, in rapporto alle metodiche diagnostiche utilizzate e alle caratteristiche della popolazione esaminata. Età, durata della malattia, tipo di diabete, compenso metabolico e fattori di rischio cardiovascolare sono fattori associati alla comparsa della complicanza (31,32).

Uno studio prospettico di coorte clinica, condotto nel 2000, ha valutato la relazione esistente tra il prolungamento dell'intervallo QT (indice specifico di neuropatia autonoma cardiovascolare) e la mortalità in diabetici tipo 1. In un follow-up di 5 anni, l'allungamento del QT corretto (>440 msec) era l'unico predittore indipendente di mortalità in analisi multivariata (odds ratio 24,6) (33). Altri studi hanno confermato anche nel diabete tipo 2 la predittività sulla mortalità per tutte le cause e per cause cardiache di alcuni indici di funzione autonoma (alta frequenza cardiaca, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, allungamento dell'intervallo QT, ipotensione ortostatica e reverse dipping), indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare e da fattori correlati al diabete

(32,34). Queste importanti osservazioni sottolineano la necessità di una maggiore attenzione allo screening per la DAN, che potrebbe permettere il trattamento delle forme cliniche, una stratificazione del rischio cardiovascolare e la modulazione degli interventi preventivi nei diabetici affetti da tale complicanza (32,34).

Le manifestazioni cliniche della DAN sono numerose e possono interessare tutti gli apparati. La neuropatia autonoma cardiovascolare (CAN *cardiovascular autonomic neuropathy*), fattore di rischio per morbilità e mortalità cardiovascolare (odds ratio per mortalità per tutte le cause di 3,65 in una metaanalisi di 15 studi per 2900 pazienti seguiti per 1-16 anni) (31,32), è la forma clinicamente più importante di neuropatia autonoma (9,31,32). Vedere, a tale proposito, le raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari del gruppo di studio SID "Neuropatia diabetica" (35,36).

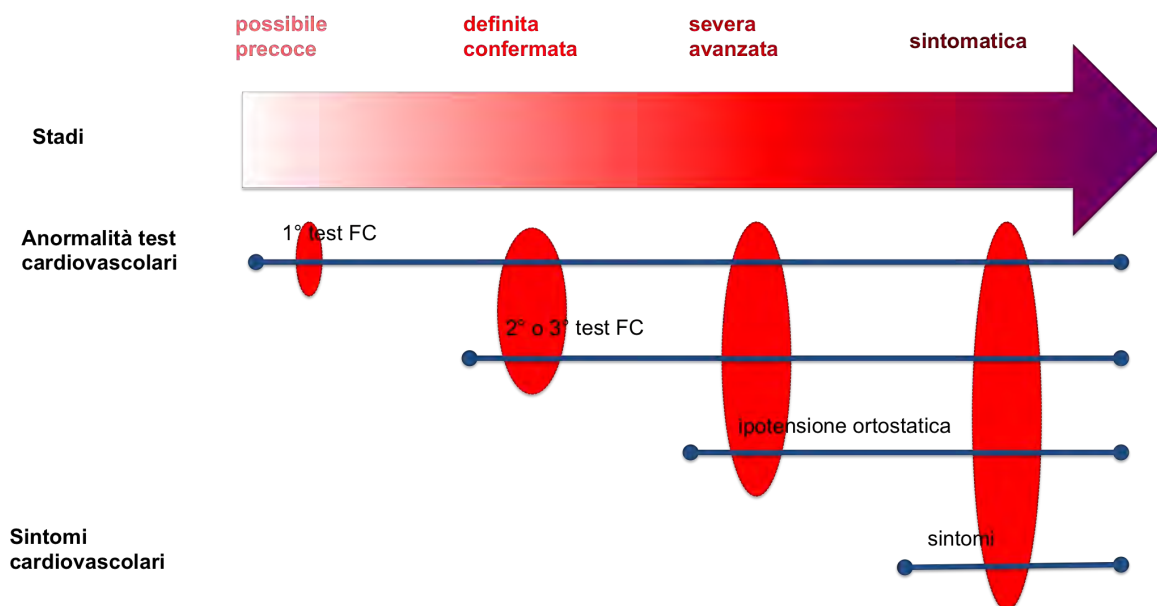
I segni clinici di CAN sono tachicardia a riposo, intolleranza all'esercizio fisico e ipotensione ortostatica. Molte altre anomalie sono associate alla CAN oltre a quelle già citate (allungamento dell'intervallo QT e reverse dipping), tra cui la perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca, una ridotta sensibilità del baroriflesso, uno squilibrio simpatovagale con predominanza simpatica, l'ischemia miocardica silente, e l'instabilità perioperatoria cardiovascolare e cardiaca (37). Queste alterazioni sono ipotetici meccanismi sottostanti l'eccesso di mortalità associato alla CAN (31,32,34).

Lo screening può essere effettuato con l'ausilio di una batteria di semplici e riproducibili test cardiovascolari, proposti da Ewing negli anni '70 del secolo scorso, che si basano sulle modificazioni riflesse della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa; mentre i primi esplorano prevalentemente la funzione cardiaca vagale, il test dell'ipotensione ortostatica valuta la funzione simpatica (32,35). I test della frequenza cardiaca più utilizzati sono il *deep breathing* (serie di espirazioni e inspirazioni profonde), la manovra di Valsalva (espirazione forzata contro resistenza) e il *lying-to-standing* (alzarsi in piedi dopo essere stati sdraiati su un lettino). L'esecuzione di questi test richiede esclusivamente la disponibilità di uno sfigmomanometro e di un elettrocardiografo; sono disponibili in commercio anche software per l'esecuzione e la lettura dei test.

E' da sottolineare che i test cardiovascolari sono soggetti a molti fattori confondenti, in particolare l'adeguatezza dello stimolo e l'età; sono quindi necessari valori di riferimento in rapporto all'età per quelli basati sulla frequenza cardiaca, nonché cautela nell'interpretazione dei risultati in presenza di condizioni quali insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, uso di farmaci quali diuretici, alfa-litici, psicofarmaci (35,36).

Per uno screening ambulatoriale possono essere utilizzati il test dell'ipotensione ortostatica più due test della frequenza cardiaca (*deep breathing* più manovra di Valsalva o *lying-to-standing*).

La stadiazione della CAN include una compromissione precoce (un solo test alterato), confermata (due test di frequenza cardiaca alterati) e avanzata (presenza di ipotensione ortostatica oltre ad anomalie dei test di frequenza cardiaca) (32) (**Figura 4**).

Figura 4. Stadi della neuropatia autonoma cardiovascolare*.

* Da ref. 32.

La neuropatia gastrointestinale è comune e può colpire qualsiasi tratto, provocando disfagia, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale. La gastroparesi deve essere sospettata in pazienti con controllo glicemico irregolare, o con significativi sintomi gastrici senza altre cause apparenti. In adulti con gastroparesi può essere effettuato un tentativo terapeutico con gastrocinetici come metoclopramide, domperidone o eritromicina (38,39). Come per la DPN questi interventi terapeutici non modificano la storia naturale della neuropatia, ma hanno un impatto positivo sulla qualità della vita.

La localizzazione urogenitale è causa di disfunzione vescicale e disfunzione erettile (38,39). Infine, possono essere compromessi sia la funzionalità delle ghiandole sudoripare (39), sia la capacità di riconoscimento dei segni dell'ipoglicemia, fino alla comparsa di un quadro anemico secondario a inappropriata secrezione di eritropoietina.

Le norme sulla redazione del certificato diabetologico per la patente di guida prevedono l'obbligo di fornire indicazioni sulla presenza e gravità di polineuropatia diabetica e neuropatia autonoma. A tale riguardo si rimanda al documento preparato dal gruppo di studio "Neuropatia" della SID (40).

Bibliografia

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-962
2. 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;33:2285-2293
3. Spallone V. Neuropatia diabetica in Italia. In Bruno G (Ed.). *Il diabete in Italia*. Collana Aggiornamenti in Diabetologia a cura della SID. Ediz. Minerva Medica, Torino 2012, p.119-133. Accessibile al: www.siditalia.it/publicazioni.html
4. 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;20:836-843
5. Veglio M, Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 1993;16:456-461
6. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care* 2013;36:3903-3908
7. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two step quantitative clinical and electrophysiological

- assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-1289
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80
 9. Bril V, Perkinf B, Toth C; for the Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines. Neuropathy. *Can J Diabetes* 2013;37:S142-S144
 10. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot/Consultative Section of IDF - 2007
 11. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;10:CD001488
 12. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:620-628
 13. Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:678-684
 14. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013;36:2456-2465
 15. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008 29;70:1630-1635
 16. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010-1018
 17. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012;29:578-585
 18. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543
 19. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* 2013;36:3208-3215
 20. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
 21. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-625
 22. Charles M, Ejiskjaer N, Witte DR, et al. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011;34:2244-2249
 23. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment. American Society of Pain Educators. *J Fam Pract Suppl* 3-19, 2006
 24. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(Suppl 3):S3-14
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Accessibile al: www.nice.org.uk/guidance/CG96
 26. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88
 27. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:629-638
 28. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al.; AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 2):1-53
 29. Bril V, England J, Franklin GM, et al.; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-1765
 30. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013 May 31
 31. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
 32. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-653
 33. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, et al. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 2000;23:1381-1383
 34. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Investigation methods for cardiac autonomic function in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*

2011;27:654-664

35. 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;19:197-223

36. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al.; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:69-78

37. Kadoi Y. Perioperative considerations in diabetic patients. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:236-246

38. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines on types 2 diabetes - Newer agents (partial update of CG66) (CG87), 2009, p 246-250. Accessibile al: www.nice.org.uk/guidance/CG87

39. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile-, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:665-677

40. Bax G, Bellavere F, Boemi M, et al.; per il gruppo di studio "Neuropatia diabetica" della Società Italiana di Diabetologia. Suggestori per la definizione e l'accertamento della presenza di neuropatia diabetica nella redazione del certificato diabetologico per la patente di guida. Accessibile al: www.siditalia.it/altri-documenti.html

E. DISFUNZIONE ERETTILE

RACCOMANDAZIONI

La disfunzione erettile (DE) ha un valore predittivo per evento cardiovascolare uguale o maggiore di altri fattori di rischio tradizionali quali la familiarità per cardiopatia ischemica, il fumo di sigaretta o la dislipidemia.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La valutazione della DE deve anche includere il suo grado di severità dal momento che questa si associa a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, all'estensione della cardiopatia ischemica e al rischio di arteriopatia obliterante.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La presenza di DE nei diabetici tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta l'anno. Nei diabetici tipo 1 la DE va ricercata in presenza di una lunga durata di malattia (>10 anni) o di complicanze croniche, in particolare neuropatia e vasculopatia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La risposta positiva impone di instaurare un percorso diagnostico composto da:

- International Index of Erectile Function (IIEF-15* o IIEF-5) (1,2);
- Anamnesi;
- Obiettività;
- esami di laboratorio (indice di testosterone libero, prolattina, TSH, PSA).

Una valutazione dei test vegetativi cardiovascolari può essere utile.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

* L'IIEF-15 consente, in rapporto al punteggio ottenuto, di classificare la DE in: grave (<10), moderata (11-16), lieve (17-26), assente (26-30) (1).

Non sono in genere necessarie altre indagini a meno che non si preveda la necessità di intervenire chirurgicamente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il trattamento medico prevede l'utilizzo dei farmaci inibitori della PDE-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) tenendo in considerazione le specifiche caratteristiche farmacocinetiche e in particolare la loro durata d'azione (4 ore per sildenafil e vardenafil, oltre 17 ore per tadalafil). Il calo ponderale, l'attività fisica e il miglioramento del controllo glicemico possono essere d'aiuto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)