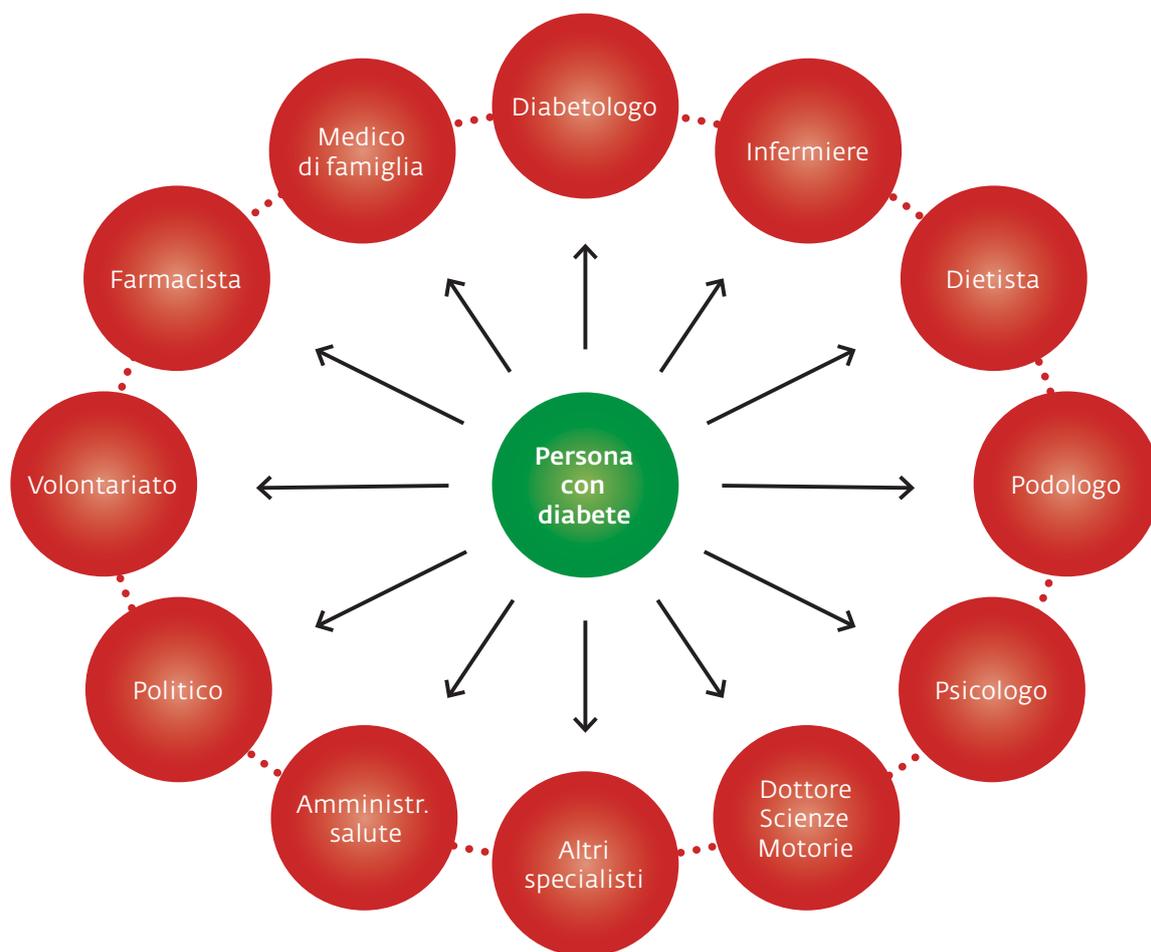


Il diabete in Italia

a cura di Enzo Bonora e Giorgio Sesti



Neuropatia e assistenza al diabetico

Vincenza Spallone¹, Cristiana Vermigli²

*Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Roma "Tor Vergata", Roma;
Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia, Perugia²*

EPIDEMIOLOGIA DELLA NEUROPATIA DIABETICA IN ITALIA

Introduzione: definizione e criteri diagnostici

La neuropatia diabetica è in realtà l'insieme di forme cliniche eterogenee. L'identificazione della forma più comune, la polineuropatia diabetica, si basa su criteri diagnostici ridefiniti negli ultimi anni, e deve prevedere la diagnosi differenziale verso le altre forme di neuropatia diabetica e verso cause non diabetiche di polineuropatia. Per queste ragioni, nel valutare gli studi epidemiologici occorre tenere conto di modalità e criteri diagnostici, accuratezza della diagnosi differenziale ed esclusione di fattori confondenti, oltre che delle caratteristiche del campione esaminato e dell'ambito in cui lo studio è stato realizzato [ambulatori o casistiche di medici di medicina generale (MMG), oppure ambulatori diabetologici o specialistici del territorio, ospedalieri o universitari].

Tra le neuropatie diabetiche la forma più tipica e più comune (oltre l'80% dei casi) è la polineuropatia sensitivomotoria (PND), di cui la neuropatia diabetica dolorosa (NDD) è una variante. Forme diffuse e simmetriche sono anche la neuropatia dolorosa acuta e la neuropatia autonoma, mentre le mononeuropatie dei nervi cranici e degli arti, le radiculopatie toraco-addominali, la radiculoplessopatia lombosacrale o amiotrofia, e le multineuropatie multifocali sono forme più rare a distribuzione asimmetrica, focale o multifocale. Nei pazienti con diabete possono presentarsi altre condizioni causa di sintomi neuropatici o simil-neuropatici agli arti inferiori, come la poliradiculopatia infiammatoria demielinizante cronica (CIDP) o la stenosi spinale lombare.

La PND è stata ridefinita di recente come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione ad iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare (1, 2). Applicando la definizione di dolore neuropatico dell'*International Association for the Study of Pain* (IASP) (3), la NDD è definita come la forma di PND in cui è presente dolore neuropatico come diretta conseguenza delle anomalie del sistema somatosensitivo periferico in persone diabetiche.

Le modalità diagnostiche includono la valutazione di sintomi e segni neuropatici, la valutazione quantitativa della sensibilità con la misura delle soglie di percezione, lo studio elettro-neurografico (ENG) e la biopsia di cute per lo studio delle piccole fibre intraepidermiche. Un approccio diagnostico della PND con valutazione della presenza di sintomi e segni, ed eventuale studio funzionale o morfologico delle fibre nervose, consente una gradazione della certezza o probabilità diagnostica, come segue: 1) PND possibile, se sono presenti sintomi oppure segni di deficit sensitivi simmetrici e distali o di riduzione dei riflessi achillei; 2) PND probabile, se coesistono sintomi e segni; 3) PND confermata, se ai sintomi o ai segni si associano anomalie dello studio ENG o delle piccole fibre (biopsia di cute o soglie di percezione termica) (1, 2, 4). L'identificazione del dolore neuropatico, necessaria per la diagnosi di NDD, avviene su base clinica e può utilizzare questionari di screening che favoriscono la discriminazione del dolore neuropatico da quello nocicettivo come il DN4 (5).

Il dolore neuropatico nella NDD dura tipicamente da almeno 3-6 mesi più di quanto accade solitamente nella neuropatia dolorosa acuta, spesso associata a variazioni rapide del controllo glicemico.

Prevalenza ed incidenza della polineuropatia diabetica

I dati di prevalenza della PND disponibili in letteratura sono influenzati dalle caratteristiche degli studi (modalità di campionamento) e della popolazione studiata, e dall'approccio diagnostico. Una stima affidabile di prevalenza della PND con diagnosi basata su criteri clinici (valutazione di sintomi e segni di deficit sensitivo-motori) si colloca intorno al 30% sia in casistiche ospedaliere (mediana del 30% in sei studi nel diabete di tipo 2 e del 17% in 3 studi nel diabete di tipo 1), sia in studi di popolazione o casistiche di MMG (31% per il diabete di tipo 1 e 32% per quello di tipo 2), con range dal 13 al 54% nel diabete di tipo 1 e dal 17 al 75% nel diabete di tipo 2 (6).

Gli scarsi studi longitudinali disponibili forniscono dati di incidenza annuali di PND clinica dal 1.7% (7) al 3.2% (8, 9) nel diabete di tipo 1, e dal 2% al 8% in quello di tipo 2 (10-13). Per quanto vi siano dati indicativi di una riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari incluse le amputazioni nella popolazione diabetica (14), anche in Italia (15), mancano dati sull'evoluzione nel tempo della incidenza di questa come di altre complicanze microangiopatiche del diabete. È segnalata una riduzione di incidenza della PND in pazienti con diabete di tipo 1 diagnosticato negli anni 70 rispetto a pazienti con diagnosi anteriore, a testimoniare una migliore storia naturale della complicanza negli ultimi decenni almeno nel diabete di tipo 1 (16).

Prevalenza della polineuropatia diabetica in Italia

Gli studi di prevalenza della PND condotti in Italia sono sintetizzati nella Tabella 1 (17).

Studi di popolazione: studio SNES e studio ILSA

Il *Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group* ha pubblicato nel 1993 una indagine epidemiologica sulla prevalenza di neuropatia diabetica (diverse forme cliniche) condotta a Santa Teresa di Riva (Messina) e Terrasini (Palermo) (18), dove il 90% dei residenti era stato sottoposto a somministrazione porta a porta di uno strumento di screening (questionario e valutazione della deambulazione e del mantenimento della stazione eretta a occhi chiusi) e nei casi positivi ad esame neurologico completo da parte di un neurologo. La diagnosi si basava su giudizio clinico del neurologo e sulla presenza di una precedente diagnosi di diabete ed esclusione di altre cause di neuropatia. La prevalenza di neuropatie diabetiche periferiche risultava essere di 268.2 casi su 100000 abitanti, 39 casi complessivamente di cui 30 di PND e 9 di altre forme asimmetriche. Non essendo stata eseguita una indagine contestuale sulla prevalenza di diabete, non è possibile ricavare direttamente dati di prevalenza di PND, ma per una prevalenza di diabete noto in Italia stimata intorno al 3% a metà degli anni 90 (19) si otterrebbe una prevalenza di PND del 6.9%. La prevalenza di neuropatie diabetiche aumentava con l'età ed era più che doppia nel sesso femminile (17, 18).

La prevalenza di polineuropatie simmetriche distali (PN) è stata valutata all'interno dell'*Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA)*, uno studio di popolazione sulle condizioni croniche invalidanti associate all'età, che ha interessato 4 comuni e 4 quartieri di diverse città (17, 20) (Tabella 1). Un campione di 5632 soggetti è stato valutato in una prima fase di screening con questionario su sintomi neuropatici (dolore urente distale, intorpidimento/parestesia), diagnosi precedente di PN e farmaci assunti, e breve esame neurologico (marcia sui talloni, riflessi achillei, sensibilità tattile e dolorifica), e una seconda fase solo nei soggetti positivi allo screening (almeno un sintomo o diagnosi nota o almeno un test anormale all'esame neurologico) con conferma da parte di un collega neurologo con esame neurologico e storia clinica completi e giudizio clinico conclusivo. Confermata la diagnosi di neuropatia clinica si procedeva alla sua classificazione eziologica soprattutto in base alle informazioni cliniche disponibili. La prevalenza di PN nei diabetici era del 22.35% rispetto al 6.98% in tutto il campione. Nei diabetici la prevalenza aumentava con l'età ma solo fino a 79 anni, perché dopo questa età si osservava un declino per supposto effetto della storia naturale del diabete o effetto sopravvivenza o altri effetti biologici (20). Lo studio ILSA includeva anche un follow-up di 3.9 anni in 2845 soggetti esenti da PN. L'incidenza di PN nei diabetici era di 32.2/1000 persone/anno (95% CI 21.7-42.7) rispetto a 5.8 nei non diabetici, e complessivamente il 49% di nuovi casi erano attribuibili a PND, essendo l'età (e non il sesso) predittore della comparsa di PN nei diabetici (RR per ogni anno di età di 1.07) (20). Da notare che i dati riguardavano sia forme di PND sia forme di PN di diversa eziologia.

Tabella 1 ♦ Descrizione analitica degli studi epidemiologici di prevalenza della polineuropatia diabetica in Italia in ordine cronologico: autore (anno), disegno dello studio, città o regione dello studio, numero e tipo di diabete del campione studiato, metodi e criteri diagnostici, valori di prevalenza, correlati clinici ed eventuali commenti. Modificata da 17.

Autore (anno)	Disegno studio	Paese	Numero (tipo)	Metodi diagnostici	Criteri diagnostici	Prevalenza (%)	Correlati clinici	Commenti
Savettieri per SNES Group (1993)	Studio di popolazione porta a porta	Santa Teresa di Riva (Messina), Terrasini (Palermo)	14540 di 16149 residenti (non nota prevalenza diabete) (soggetti di età \leq 12 anni non screenati ma inclusi nei calcoli di prevalenza)	Screening con questionario ed esame deambulazione su punte e talloni e manovra di Romberg; esame neurologico	Positività allo screening confermato da esame clinico neurologico e diagnosi nota di diabete senza altre cause di neuropatia	Nella popolazione generale 0.268 (PND e neuropatie diabetiche focali); 0.206 (solo PND)	Età e sesso femminile	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico (neurologo) dei positivi. No ENG, questionario non specifico per i sintomi neuropatici della PND, probabile sottostima dei casi asintomatici; no dati su prevalenza del diabete
Veglio per GdS Neuropatia SID Piemonte (1993)	22 centri diabetologici, campione random	Alba, Alessandria, Biella, Carmagnola, Chieri, Chivasso, Cuneo, Fossano, Ivrea, Pinerolo, Rivarolo, Santhià, Torino, Torre Pellice, Valenza, Verbania, Vercelli (Piemonte)	379 tipo 1	Questionario sintomi motori, sensitivi, autonomici e disfunzione erettile; riflessi rotulei e achillei; presenza di ulcere; sensibilità vibratoria con diapason; 2 test cardiovascolari	Due anomalie tra: 1) questionario sintomi score >1 uomini, >2 donne; 2) assenza riflessi achillei e rotulei o presenza di ulcere pregresse o in atto; 3) assenza sensibilità vibratoria all'alluce o malleolo esterno destro; 4) anomalie del test del deep breathing o ipotensione ortostatica	28,5 neuropatia diabetica (somatica e autonómica); 7,2 non sintomatica; 21,3 sintomatica	Età e durata diabete	Ampia casistica rappresentativa popolazione tipo 1. Inclusa sia forma somatica sia autonómica; possibile sottostima per campione randomizzato non partecipante di età e durata superiori a quelli del campione partecipante.
Scionti (1993)	2 centri diabetologici ospedalieri, campione random	Perugia, Gualdo Tadino (Umbria)	44 tipo 1; 226 tipo 2 (età media 55 anni, durata diabete media 10,6 anni)	Questionario 10 sintomi; valutazione riflessi rotulei e achillei + forza e trofismo muscolare + ispezione piedi	Questionario sintomi score >4 (età \leq 50 anni) e >5 (età $>$ 50 anni), esame neurologico score >3	34 (presenza di segni); 33,6 (presenza di sintomi); 8,1 (presenza di segni e sintomi)	Età e durata diabete	Non valutazione deficit sensitivi, no ENG; limiti di normalità derivati da gruppo di controllo e più restrittivi; sintomi autonomici inclusi nel questionario
Gentile per SIMSDN Group (1995)	13 centri diabetologici ospedalieri e territoriali	Salerno, Nola, Napoli, Cava dei Tirreni, Pompei, Torre Annunziata, Castellammare di Stabia, Portici, Nocera Inferiore, Benevento, Avellino, Caserta (Campania)	198 tipo 2, 6 tipo 1, età media 58 anni, durata diabete media 9 anni	ENG con conduzione sensitiva dei nervi mediano, ulnare, e surale, conduzione motoria dei nervi ulnare e peroniero	Due nervi alterati (almeno uno tra surale e peroniero)	23,8, 9 sintomatica	-	Esclusione accurata di confondenti e condizioni causa potenziale di PND. Dati di prevalenza forniti solo per diagnosi basata su ENG, malgrado valutazione sintomi, segni e VPT.
Tesfaye per EURODIAB IDDM Study Group (1996)	9 (su 26) centri diabetologici ospedalieri italiani dello EURODIAB IDDM Complications Study	Bari, Cagliari, Milano, Padova, Perugia, Pisa, Roma, Torino, Verona	989 (tipo 1)	Sintomi neuropatici e autonomici, riflessi rotulei e achillei, VPT, test del lying to standing e ipotensione ortostatica	Due alterazioni tra 1) sintomi neuropatici e autonomici, 2) riflessi rotulei e achillei, 3) VPT, 4) test dei riflessi cardiovascolari	28 neuropatia diabetica (somatica e autonómica)	Età, durata diabete, HbA _{1c} , altezza, retinopatia, fumo, HDL, chetoacidosi, macroalbuminuria, trigliceridemia	Nella definizione di neuropatia diabetica anche neuropatia autonómica, non valutati tutti i deficit sensitivi, prevalenza nei 9 centri italiani dal 15 al 40%; no ENG.

Beghi per IGPSG (1997)	27 ambulatori di MMG, campione random	Varese, San Giovanni Rotondo (FG)	4191, ≥55 anni selezionati random da 19882 pazienti richiedenti visita nel corso di 1 anno, (347 con diabete noto)	Screening con questionario sintomi; conferma con esame neurologico	Screening positivo (≥2 sintomi) confermato da esame clinico neurologico (compromissione di 2 funzioni nervose tra forza, sensibilità e riflessi a distribuzione simmetrica distale)	19	Durata diabete, glicemia a digiuno e glicemia postprandiale	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening dei sintomi e 2. conferma con esame neurologico. No ENG; esclusione dei casi asintomatici; dati relativi a età ≥55 anni.
Fedele (1997)	109 ambulatori diabetologici	Italia Nord, Centro, Sud	8757 (14.6% tipo 1 e 85.4% tipo 2; 51.2% uomini); età media 55.8 anni	DNI (score ispezione piedi e deficit sensitivi); DNS (score esame neurologico + ENG 5 nervi)	DNI score >2; DNI >2 confermato da DNS (score esame neurologico >6 o ENG anormale in 1 nervo su 5)	32.3 (anormalità DNI) 28.2 (anormalità DNI e DNS)	Età e durata associati a gravità (classi di score DNS)	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico e ENG dei positivi. No valutazione dei sintomi con possibile sottostima.
Baldere-schi per ILSA (2007)	Studio di popolazione	Casamassima (BA), Fermo (MC), Impruneta (FI), Rubano-Selvazzano (PD), un quartiere di Catania, Genova, Milano, e Napoli	Campione di 5632 soggetti (di 44737); età media 74.3 anni (range 65-84); 49.9% uomini	Screening con questionario e breve esame neurologico; conferma con esame neurologico e valutazione clinica	Screening positivo (sintomi o diagnosi o 1 test neurologico anormale) confermato da valutazione clinica neurologica	Prevalenza nella popolazione generale 2.91; nei diabetici 22.35 (IC 95%, 18.98-25.72)	Prevalenza aumenta con età fino a 79 anni e poi declina	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening con sintomi e segni e 2. conferma clinica dei positivi. No ENG, no valutazione dei soggetti screening negativi; dati relativi a età ≥65 anni
Rubino (2007)	38 MMG e diabetologi selezionati da database nazionale, campione random di 10 pazienti >18 anni con diabete	Italia diverse regioni (distribuzione regionale omogenea)	51 tipo 1, 245 tipo 2	Non indicati criteri minimi	Criteri diversi: storia clinica, sintomi neuropatici, esame neurologico, esame ENG, esami di laboratorio	23.1	34% tipo 1 e 25% tipo 2 con PND presentavano storia di ulcere e amputazioni	Valutazione retrospettiva delle cartelle ambulatoriali; criteri diagnostici per PND non indicati; non screening universale dei pazienti asintomatici.
Bellavere (2008)	Centro diabetologico ospedaliero universitario	Verona	1260 tipo 1 e 2	Questionario sintomi, VPT, monofilamento	Sintomi neuropatici e autonomici, anormalità della VPT, anormalità della sensibilità al monofilamento	Non ricavabile per PND; 52.7 (presenza di sintomi), 24 (anormalità VPT); 10 (anormalità monofilamento)		Alta numerosità, valutazione retrospettiva, indicata prevalenza delle anormalità isolate, inclusi anche sintomi autonomici. Dati preliminari.
La Cesa (2011)	8 ambulatori diabetologici e neurologici ospedalieri e universitari	Roma, Milano, Genova, Ferrara, Napoli, Verona	596 tipo 1 e 2	Esame neurologico, esame ENG, DN4	Presenza di segni neuropatici + alterazioni ENG +/- positività DN4	36 (13 per NDD)	Durata diabete e HbA1c per PND, non per NDD	Diagnosi accurata. Dati preliminari.
Marino (2014)	Ambulatorio diabetologico ospedaliero	Gubbio	46 tipo 1, 340 tipo 2	Questionario sintomi; DNI; VPT, monofilamento, Neurotip (puntura di spillo), Thio-term (stimolo termico)	Presenza di sintomi e/o segni neuropatici	36.2 (possibile: presenza di sintomi o segni); 20.2 (probabile: presenza di sintomi e segni)	Età, durata diabete, nefropatia, retinopatia, pressione arteriosa, BMI, uricemia	Utilizzo dei criteri di grading della certezza diagnostica; solo analisi univariate
Salvotelli (2015)	Centro diabetologico ospedaliero universitario	Verona	3591 tipo 2	Questionario MNSI; ispezione piede; VPT, riflesso achilleo	Presenza di sintomi e/o segni neuropatici	30.6 (possibile: presenza di segni); 3.7 (possibile: presenza di sintomi)	Età, BMI, HbA1c, ABI	Alta numerosità. Valutazione retrospettiva. Possibile sottostima delle forme sintomatiche per alto cut-off per anormalità questionario. Non dati prevalenza casi con sintomi e segni.

SNES: Sicilian Neuro-Epidemiologic Study; PND: polineuropatia diabetica; ENG: Esame elettroencefalografico; Gds: Gruppo di studio; SIMSDN: Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy; VPT: soglia di percezione vibratoria; IGPSG: Italian General Practitioner Study Group; MMG: Medici di medicina generale; DNI: Diabetic Neuropathy Index; DNS: Diabetic Neuropathy Score; ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging; IC: intervalli di confidenza; DN4: Doleur Neuropatique en 4 Questions; NDD: neuropatia diabetica dolorosa; ABI: indice caviglia-braccio.

Questo studio prevedeva uno screening di tutto il campione di popolazione, e forniva dati di incidenza per la prima volta in uno studio di popolazione. Limiti dello studio erano la mancata conferma della diagnosi mediante esame ENG, la mancata valutazione dei soggetti negativi allo screening, ma la modalità di screening aveva una sensibilità del 94.7% e specificità del 70%, e infine l'applicabilità dei valori osservati ad età ≥ 65 anni. È utile ricordare comunque che il 66.3% della popolazione diabetica in Italia ha una età ≥ 65 anni (21).

Studi condotti in ambulatori di MMC: studio IGPSG

Una indagine sulla prevalenza di polineuropatie simmetriche croniche in età geriatrica (≥ 55 anni) - l'*Italian General Practitioner Study Group* (IGPSG) - è stata condotta in due comuni italiani da 27 MMC, con complessivamente 31685 assistiti (22) (Tabella 1). Un campione random degli assistiti tra quelli di età ≥ 55 anni richiedenti una visita nell'arco di un anno, è stato sottoposto a un questionario su 7 sintomi neuropatici (crampi, sindrome delle gambe senza riposo, piedi urenti, dolore muscolare, problemi nel maneggiare oggetti, compromissione dell'andatura e della stazione eretta, parestesie distali), e quelli positivi allo screening (con almeno 2 sintomi) sono stati inviati dal neurologo per un esame neurologico completo. Per la definizione del caso occorre la presenza di sintomi e di almeno due funzioni nervose compromesse tra forza, sensibilità e riflessi agli arti superiori e/o inferiori con una distribuzione simmetrica e distale. A fronte di una prevalenza di polineuropatie simmetriche croniche (di diversa eziologia) nel campione studiato del 3.6%, quella di PND era di 1.6%, mentre nei 347 diabetici identificati nel campione (8.3% dei soggetti studiati) la prevalenza risultava essere del 19% (*odds ratio* 8.8). Durata del diabete e glicemia a digiuno e post-prandiale erano i correlati clinici della PND (22). Essendo lo screening basato sulla presenza di sintomi neuropatici con esclusione di pazienti asintomatici, una sottostima della prevalenza di PND era possibile.

Studi condotti in centri diabetologici

In uno studio multicentrico in 22 centri diabetologici, promosso dal Gruppo di Studio (GdS) Neuropatia della SID sezione Piemonte (23) a partire da una popolazione di 766 pazienti con diabete di tipo 1 di età 15-59 anni, sono stati randomizzati 467 e selezionati 379 pazienti, 27 pazienti per 3 gruppi di età (15-29, 30-44, 45-59 anni) equamente distribuiti tra uomini e donne. Sono stati valutati sintomi autonomici, disfunzione erettile, sintomi motori e sensitivi ispirandosi al questionario strutturato a punteggio del *Neurological Symptom Score* (24) con un cut-off per positività in ciascuna delle 4 sottosezioni >1 per gli uomini e >2 per le donne (in accordo alle risposte in 117 soggetti di controllo). La valutazione dei segni comprendeva i riflessi rotulei ed achillei, la presenza di ulcere pregresse o in atto, la sensibilità vibratoria con diapason all'alluce e al malleolo esterno di destra. Erano anche eseguiti due test cardiovascolari di neuropatia autonoma (CART) (deep breathing e ipotensione ortostatica). La prevalenza di sintomi sensitivi era del 16.9%, di sintomi motori del 24.01%, la prevalenza di neuropatia diabetica (in base a due anomalie tra sintomi, esame neurologico, sensibilità vibratoria e CART) era del 28.5%, con molte più forme sintomatiche (21.3%) che asintomatiche (7.2%) (23). In questo studio veniva seguita la valutazione diagnostica proposta nella San Antonio Conference sulla neuropatia diabetica del 1988 (24, 25) e quindi i dati riguardavano le forme sensitivomotoria ed autonoma della polineuropatia diabetica. Il vantaggio dello studio è nell'ampia casistica di pazienti di tipo 1 e nelle modalità di selezione del campione che dovevano garantire la rappresentatività rispetto alla popolazione di pazienti con diabete di tipo 1 del Piemonte. Tuttavia, come riconosciuto dagli autori, gli 88 pazienti randomizzati che non avevano partecipato allo studio erano di età e durata maggiori di quelli partecipanti con possibile sottostima della prevalenza reale di neuropatia diabetica. Si osservava infatti un trend verso un'associazione tra prevalenza di neuropatia diabetica e sia età sia durata di diabete.

Nel 1993 Scionti e coll. hanno valutato la prevalenza di PND in 44 diabetici di tipo 1 e 226 di tipo 2 (età media 55 anni) selezionati in maniera casuale tra quelli afferenti a due centri diabetologici ospedalieri (26). Erano utilizzati il questionario di 10 domande (5 relative a sintomi somatici e 5 autonomici, range 0-20) e l'esame obiettivo (valutazione dei riflessi rotuleo e achilleo, trofismo e forza muscolare e ispezione del piede, punteggio 0-24) del Protocollo di screening della neuropatia diabetica messo a punto dal GdS Neuropatia della SID nel 1989 (27). I cut-off per la positività del questionario e dell'esame obiettivo erano stati stabiliti in base ad una popolazione di riferimento di 212 soggetti normali (età media 41 anni). Pertanto la prevalenza di PND era risultata del 34% (punteggio >3 all'esame obiettivo) e quella di PND sintomatica del 8.1% (positività all'esame obiettivo più punteggio al questionario >4 per età ≤ 50 anni e >5 per età >50 anni). La preva-

lenza aumentava con età (da 6.6% con età <30 anni a 37.8% con età superiore a 50 anni) e durata del diabete (da 23.8 con durata <11 anni a 53.6% con durata >20 anni) (26). L'ambito specialistico ospedaliero dello studio e l'assenza di un esame delle sensibilità possono aver prodotto effetti di segno opposto sulla stima della prevalenza di PND.

Nello studio multicentrico del *Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy (SIMSDN) Group* condotto in 13 centri diabetologici campani (28), 204 diabetici prevalentemente di tipo 2 (età media 58 anni), selezionati in maniera random ed escludendo accuratamente fattori confondenti o cause potenziali di neuropatia, sono stati sottoposti ad esame ENG dei nervi ulnare, peroniero, surale e mediano. La prevalenza di PND diagnosticata sulla base dell'esame ENG (anormalità di almeno due nervi di cui uno tra surale e peroniero) risultava essere del 23%, con un 14% di forme asintomatiche. Lo studio finalizzato a individuare un protocollo diagnostico semplificato e a valutare la performance diagnostica - rispetto al gold standard dell'esame ENG - di diverse modalità di studio [sintomi mediante il questionario del GdS Neuropatia della SID, esame neurologico con valutazione dei riflessi, trofismo e forza muscolare, ispezione del piede, e soglia di percezione vibratoria (VPT)], non forniva quindi dati di diagnosi clinica basata su sintomi e segni e documentava una ottima sensibilità e specificità dell'esame neurologico (94% e 92% rispettivamente), buona sensibilità del questionario dei sintomi (87%) e buona specificità della VPT (97%) (28).

Nove centri italiani hanno partecipato allo studio epidemiologico europeo sulle complicanze microangiopatiche del diabete di tipo 1 (*EURODIAB IDDM Complications Study*) (29) con un totale di 989 pazienti (età media 31 anni) sui 3250 complessivi. Erano valutati i sintomi neuropatici (intorpidimento ai piedi, formicolio ai piedi, dolore profondo od urente alle gambe, difficoltà inusuale a salire le scale) ed autonomici (relativi a cistopatia, diarrea notturna, e disfunzione erettile), i riflessi achillei e rotulei, la VPT, e due CART (ipotensione ortostatica e lying to standing). Criterio per la diagnosi di PND era la presenza di almeno due anormalità tra sintomi, riflessi, VPT e test autonomici. La prevalenza di PND risultava globalmente in Europa del 28%, con valori nei centri italiani che variavano dal 15% (Roma e Pisa) al 40% (Bari) (29). Occorre anche osservare che nella definizione di PND era compresa la presenza di sintomi e test autonomici, con possibile sovrastima, mentre era incompleta la valutazione dei deficit sensitivi.

In una rivalutazione del dataset italiano dello studio *EURODIAB Prospective Complications Study* (Eurodiab-PCS) tra i 569 pazienti che avevano completato il follow-up di 6-8 anni la prevalenza era aumentata di circa il 7%, nelle donne da 27.6% a 35.3% e negli uomini da 26.7% a 33.2% senza differenze significative tra i due sessi. Età, durata del diabete e controllo glicemico erano predittori dello sviluppo della PND come di retinopatia e nefropatia diabetica (30).

Nel 1997 è stato pubblicato un vasto studio epidemiologico riguardante 8757 pazienti diabetici reclutati in maniera consecutiva in 109 ambulatori diabetologici sparsi sul territorio nazionale (31). La definizione dei casi di PND avveniva in due fasi: una prima di screening, utilizzando il sistema strutturato a punteggio *Diabetic Neuropathy Index* (DNI) (ispezione dei piedi, esame della sensibilità vibratoria all'alluce e riflesso achilleo), mutuato dal *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) (32) e conferma dei casi positivi al DNI con esame neurologico [utilizzando il *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS) ribattezzato *Diabetic Neuropathy Score* (DNS), basato su valutazione della sensibilità vibratoria e alla puntura di spillo all'alluce, valutazione della forza muscolare e dei riflessi osteotendinei agli arti superiori e inferiori] ed esame ENG dei nervi mediano, ulnare, peroniero e surale. La prevalenza di PND è risultata uguale a 32% in base ai risultati del DNI e a 28% quando la positività al DNI era confermata nella seconda fase in base all'esame neurologico completo e all'esame ENG (31). Da notare la mancanza di valutazione dei sintomi neuropatici e la possibile sottostima della prevalenza di PND determinata dall'uso del DNI come test di screening.

Dati di prevalenza della PND in Italia sono ricavabili da un'indagine condotta in Francia, Italia, Spagna e Gran Bretagna da un campione di 162 MMG e per Italia e Spagna anche da diabetologi, selezionato da database nazionali in maniera da garantire una omogenea distribuzione regionale (33). I partecipanti erano addestrati a utilizzare come fonte dei dati le cartelle ambulatoriali e a identificare un campione random di 10 pazienti di età >18 anni con diabete da almeno 1 anno e diagnosi di PND. Dallo studio emergeva sia una sottodiagnosi della PND, sia una marcata disomogeneità nell'approccio diagnostico con ricorso diagnostico all'esame ENG che variava dal 10 al 50% dei casi, e una percentuale di diagnosi attribuite in assenza di esame neurologico che variava dal 21 al 38% dei casi (33). In particolare, in Italia erano coinvolti 38 medici, un campione di 51 diabetici di tipo 1 e 245 di tipo 2, con una prevalenza di PND del 23.1%, maggiore di quella degli altri paesi europei (da 9.6% in Spagna a 14.1% in Gran Bretagna). Solo il 10.5% dei medici riferivano di sottoporre a screening per la PND l'81-100% dei loro pazienti diabetici. La diagnosi era stata basata su storia clinica nel 66%, sintomi neuropatici 79.8%, esame neurolo-

gico 79.1%, esame ENG nel 45.8%, esami di laboratorio nel 8.1% dei casi, con differenze di approccio diagnostico tra i diversi paesi europei soprattutto per il ricorso all'esame ENG (di frequenza simile a quella del 50.3% osservata in Spagna, ma molto maggiore del 19.8% della Francia e del 9.6% della Gran Bretagna). L'esame neurologico non era stato ritenuto necessario alla diagnosi nel 20.9% dei casi. Occorre però notare che il 34% e il 25% dei diabetici con PND avevano storia di ulcere e amputazioni. Parestesie, intorpidimento, insensibilità e sensazione di piedi morti erano i sintomi più frequenti (68 e 69%) seguiti da bruciore (56%), disestesie (43.8%), dolore profondo (35.4%), e dolore parossistico (27.6%). Ipertensione, nefropatia, retinopatia, dislipidemia, cardiopatia ischemica e depressione erano le più frequenti comorbidità della PND (33).

Una valutazione retrospettiva di un periodo di 15 anni nel centro diabetologico ospedaliero universitario di Verona ha consentito di raccogliere dati da 1260 diabetici consecutivi, nei quali la PND era stata valutata con questionario dei sintomi (tra cui parestesie, ipoestesie, dolore profondo e urente, sintomi ortostatici), VPT e sensibilità al monofilamento (29). Sintomi erano presenti nel 52.7% dei soggetti, VPT alterata nel 24% e alterata sensibilità al monofilamento nel 10%. Non erano forniti dati di prevalenza di PND come coesistenza di sintomi e deficit sensitivi (34).

In 386 persone con diabete di tipo 1 e 2 afferenti ad un Servizio di Diabetologia ospedaliero di Gubbio, sintomi (valutati con il questionario MNSI) e/o segni neuropatici (valutati con il DNI, il monofilamento, la VPT, la sensibilità alla puntura di spillo e alle variazioni termiche) indicativi di una PND possibile erano presenti nel 36.2%, mentre sintomi e segni come per PND probabile erano presenti nel 20.2% dei casi. Età, durata del diabete, retinopatia, nefropatia, pressione arteriosa, BMI e uricemia erano le variabili associate alla presenza di PND (35).

Uno studio retrospettivo di 8 anni nell'ambito del *Verona Diabetic Foot Screening Program*, che includeva 3591 diabetici di tipo 2, sottoposti a valutazione della PND mediante questionario MNSI (anormale per un punteggio di 7) e ricerca dei segni mediante MNSI modificato (ispezione del piede, riflessi achillei e VPT: anormale per un punteggio >2) individuava una prevalenza del 3.7% di sintomi e del 30.6% di segni di PND (94).

Alterazioni elettroencefalografiche tipiche di mononeuropatie, neuropatie compressive e PND erano presenti già alla diagnosi, prevalentemente in forma subclinica, in 30 diabetici di tipo 2 in uno studio piemontese, con maggiore frequenza nei nervi mediano e ulnare (almeno un parametro alterato tra conduzione nervosa sensitiva o motoria, ampiezza di potenziale e latenza distale nel 87% e 85%, rispettivamente), e con minore frequenza nei nervi tibiale (44%), peroneo (33%) e surale (22%) (36).

Prevalenza e incidenza della neuropatia diabetica dolorosa

I dati di prevalenza della NDD in letteratura variano tra il 3.3 e il 65.3%, anche in questo caso in base ai criteri diagnostici usati (forme sintomatiche di PND, dolore neuropatico associato e riferibile a PND, dolore neuropatico senza valutazione di PND), alle modalità di indagine e di valutazione neurologica (dall'intervista telefonica alla valutazione di sintomi e segni neuropatici con uso di sistemi strutturati a punteggio e questionari di screening per il dolore neuropatico), e al rigore usato nel distinguere il dolore neuropatico da NDD da quello non neuropatico o misto (37). Calcolando la mediana dei valori di prevalenza ottenuti applicando come criteri diagnostici la presenza di dolore neuropatico e di segni di PND [16.2% (38), 19% (39), 13.3% (40), 14.1% (41), 21% (35), 21.1% (43), 14.4% (44), 8.9% (45)] si ottiene un valore intorno al 15%.

Un isolato dato di incidenza di NDD (15.3/100.000 persone/anno con un trend significativo ad un suo aumento durante l'osservazione) viene da un database di 686 MMG in Gran Bretagna (*General Practice Research Database*) relativo a 6.8 milioni di pazienti seguiti dal 1992 al 2002 (46). Erano considerati casi di NDD i pazienti con registrazione nel database di uno dei seguenti: a) NDD; b) PND insieme con trattamento stabile con farmaci analgesici o anticonvulsivanti (in assenza di epilessia) o antidepressivi; c) diabete e dolore neuropatico; d) diabete e nevralgia insieme con trattamento stabile con farmaci analgesici o anticonvulsivanti o antidepressivi (46). Era quindi possibile una sovrastima dell'incidenza di NDD per l'impossibilità di discriminare i diabetici con PND in trattamento con antidepressivi per depressione e non per dolore neuropatico.

Prevalenza della neuropatia diabetica dolorosa in Italia

È in corso la valutazione statistica di uno studio multicentrico finalizzato alla stima della prevalenza in Italia di NDD e di dolore neuropatico associato a neuropatia focale (post-traumatica e postchirurgica), stroke e sclerosi multipla e a definire le caratteristiche qualitative del dolore (studio NeuP-Italy) (47). Sono stati coinvolti 8 centri diabetologici e neurologici

ospedalieri ed universitari e l'iter diagnostico ha previsto valutazione dei sintomi, esame neurologico (sensibilità alla puntura di spillo, al tatto, alla pressione con monofilamento 10 g, vibratoria con diapason, riflessi osteotendinei e forza muscolare agli arti inferiori), esame ENG su 5 nervi (i 2 surali, 1 ulnare motorio e sensitivo, 1 peroniero) e in presenza di dolore la compilazione del questionario di screening per il dolore neuropatico DN4 (5). Dati preliminari su un campione di 596 diabetici documentano una prevalenza di PND (diagnosi basata su esame neurologico e ENG) del 36% e di positività al DN4 del 13% (47).

Merita segnalare che da una ricerca della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD) condotta nel 2009 su di un campione di 15000 cittadini è emerso che oltre il 20% degli intervistati aveva dolore cronico e fra essi, circa il 4% (quasi 2 milioni della popolazione italiana) soffriva di dolore cronico con componente neuropatica, con grave impatto sulla qualità della vita (48). Possiamo ritenere che il diabete rappresenti una causa comune – per quanto spesso non riconosciuta – di dolore cronico neuropatico in Italia.

Predittori della polineuropatia diabetica e neuropatia diabetica dolorosa

Negli studi citati sono risultati correlati clinici o predittori di PND soprattutto l'età e la durata del diabete, e nello studio Eurodiab anche HbA_{1c}, altezza, retinopatia, fumo, colesterolo HDL, chetoacidosi, macroalbuminuria, e trigliceridemia (29). In uno studio trasversale in un centro diabetologico ospedaliero di Napoli in 294 diabetici di tipo 2, durata del diabete, età, circonferenza addominale e HbA_{1c} erano predittori indipendenti di PND (49). Nello studio NeuP-Italy (47), durata del diabete e HbA_{1c} erano associati con la presenza di PND ma non con quella di NDD. In uno studio trasversale in un centro diabetologico universitario riguardante 191 pazienti diabetici, predittori indipendenti di NDD erano la gravità dei segni neuropatici, in base allo score del MDNS, e il BMI, quest'ultimo con un *odds ratio* di 1.22 per ogni punto (50).

In uno studio di coorte di 471 diabetici di tipo 1 di un centro diabetologico ospedaliero in Piemonte, in cui il 35% presentava PND (diagnosi basata su presenza di sintomi neuropatici, anormalità dei riflessi e della VPT) o neuropatia autonoma, il tertile superiore dei valori di peptide C (≥ 0.06 nmol/l) rispetto al tertile inferiore (< 0.06 nmol/l) conferiva un effetto protettivo indipendente (-41%) sulle complicanze microangiopatiche compresa la neuropatia diabetica (51).

Nello studio del *Verona Diabetic Foot Screening Program*, età, BMI, HbA_{1c} e vasculopatia ostruttiva degli arti inferiori erano i correlati clinici associati in maniera indipendente alla presenza di PND (93).

Considerazioni conclusive sulla epidemiologia della neuropatia diabetica in Italia

Vi è un discreto numero di studi epidemiologici sulla PND in Italia, pur con le descritte limitazioni della non uniformità di modalità e criteri diagnostici e delle differenze di campionamento. La Tabella 2 presenta i dati di prevalenza secondo le caratteristiche epidemiologiche degli studi e secondo un approccio di gradazione della certezza diagnostica (1, 2). Le Figure 1 e 2 sintetizzano graficamente i risultati di questi studi.

Occorre segnalare che il dato di prevalenza di PND di 6.9% dello studio di popolazione dello SNES Group (18) è ricavato da una stima di prevalenza del diabete noto nei primi anni '90 intorno al 3% e fa riferimento all'intera popolazione diabetica di tutte le età. Le caratteristiche dello screening non disegnato in maniera specifica per le polineuropatie simmetriche lunghezza-dipendente (non valutazione dei riflessi achillei e della sensibilità vibratoria) potrebbe aver escluso dalla diagnosi persone asintomatiche potenzialmente affette e sottostimato la prevalenza di PND. La prevalenza di PND corrisponde a circa un terzo di quella ottenuta nello studio ILSA (20), che utilizza una modalità di screening affidabile e fornisce dati di prevalenza di PND probabile secondo la gradazione della certezza diagnostica proposta di recente (1, 2). I dati però riguardano soggetti di età superiore a 65 anni. Lo studio IGPSG (22), svolto da MMG nel 1997 in soggetti di età superiore ai 55 anni, applica uno screening basato sui sintomi che quindi potrebbe aver escluso dalla diagnosi i pazienti asintomatici. Di converso, il vasto studio del 1997 di Fedele e coll. in ambito diabetologico (31) ha escluso la valutazione dei sintomi, e quindi, per quanto sia uno dei pochi studi a dare indicazioni di prevalenza di PND confermata (con studio ENG), è possibile che abbia sottostimato la prevalenza di PND. I risultati preliminari dello studio NeuP-Italy (47), sempre in ambito specialistico, offrono valori sensibilmente superiori di prevalenza di PND confermata. I dati nel diabete di tipo 1 (23, 29), abbastanza omogenei tra loro, includono anche però la neuropatia autonoma insieme con quella periferica, con possibile sovrastima dei casi di PND. I dati particolarmente bassi di prevalenza di PND probabile di Scionti e coll. (26) corrispondono ad una inusuale discrepanza tra segni e sintomi, per cui malgrado il 34% dei pazienti studiati presentasse

Tabella 2 ♦ Prevalenza di polineuropatia diabetica in Italia in relazione alle caratteristiche degli studi epidemiologici e a gradazione di certezza della diagnosi (possibile, probabile e confermata). Modificata da 17.

Autore (anno)	Prevalenza nella popolazione generale	Prevalenza nella popolazione diabetica	Commenti
<i>Studi di popolazione</i>			
Savettieri per SNES Group (1993)	0.2	6.9 (PND probabile: sintomi e segni)	14540 soggetti. Non dati su prevalenza diabete e stima PND nei diabetici ricavata da prevalenza di diabete noto del 3%.
Baldereschi per ILSA (2007)	2.92	22.35 (PND probabile: sintomi e segni)	5632 soggetti, età ≥65 anni
<i>Studi in ambulatori di MMG</i>			
Beghi per IGPSG (1997)	1.6	19 (PND probabile: sintomi e segni)	4191 soggetti, età ≥55 anni
<i>Studi in ambulatori diabetologici (del territorio e ospedalieri)</i>			
Veglio per GdS Neuropatia Piemonte (1993)		28.5 (PND possibile: sintomi e/o segni); 21.3 (PND probabile: sintomi e segni)	379 con diabete tipo 1, range età 15-59 anni. Inclusa nella PND la NAD.
Scionti (1993)		34 (PND possibile: segni); 33.6 (PND possibile: sintomi) 8.1 (PND probabile: segni e sintomi)	270 con diabete tipo 1 e 2, età media 55 anni, durata media 10.6 anni. Limitata concordanza tra sintomi e segni, non valutati deficit sensitivi.
Gentile per SIMSDN Group (1995)		23.8 (anormalità ENG); 9 (anormalità ENG e sintomi)	198 con diabete tipo 1 e 2, età media 58 anni, durata media 9 anni. Non dati sui segni.
Tesfaye per EURODIAB IDDM Complications Study (1996)		28 (range in Italia 14-40) (PND probabile: sintomi e segni)	989 con diabete tipo 1, età media 31 anni, durata media 14 anni. Inclusa nella PND anche la NAD.
Fedele (1997)		32.3 (PND possibile: segni); 28.2 (PND confermata: segni e ENG)	8757 con diabete tipo 1 e 2, età media 55.8 anni. Possibile sottostima per non valutazione dei sintomi.
Rubino (1997)		23.1	296 con diabete tipo 1 e 2. Non dati su combinazione tra sintomi, segni e anormalità ENG.
Bellavere (2008)		52.7 (PND possibile: sintomi); 24 (PND possibile: VPT)	1260 con diabete tipo 1 e 2. Non dati su combinazione tra sintomi e segni (dati preliminari).
La Cesa (2011)		36 (PND confermata: segni e ENG)	597 con diabete tipo 1 e 2 (dati preliminari)
Marino (2014)		36.2 (PND possibile: sintomi o segni) 20.2 (PND probabile: segni e sintomi)	386 con diabete tipo 1 e 2
Salvotelli (2015)		30.6 (PND possibile: segni); 3.7 (PND possibile: sintomi)	3591 con diabete tipo 2

SNES: Sicilian Neuro-Epidemiologic Study; PND: polineuropatia diabetica; ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging; IGPSG: Italian General Practitioner Study Group; GdS: Gruppo di studio; NAD: Neuropatia autonoma diabetica; SIMSDN: Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy; ENG: Esame elettro-neurografico; VPT: soglia di percezione vibratoria; NDD: Neuropatia diabetica dolorosa; DN4: Doleur Neuropatique en 4 Questions.

segni e il 33.6% sintomi neuropatici, solo l'8.1% aveva compresenza di segni e sintomi. Le caratteristiche del questionario dei sintomi, che includeva anche sintomi autonomici, e i criteri di normalità adottati – più restrittivi di quelli originariamente proposti dal GdS Neuropatia – potrebbero spiegare in parte questo comportamento. La bassa prevalenza di coesistenza di anormalità ENG e di sintomi neuropatici nello studio di Gentile e coll. (28) potrebbe dipendere anch'essa dalle caratteristiche del questionario adottato (27). Lo studio di Bellavere e coll. (34) non fornisce dati di combinazione di sintomi e segni, per cui nelle figure 1 e 2 è stato inserito il dato più solido della anormalità della VPT. Nello studio del Verona Diabetic Foot Screening Program non erano forniti dati sulla frequenza di associazione tra sintomi e segni neuropatici (93). Inoltre, l'alto cut-off adottato per la positività del questionario MNSI (≥7) può aver sottostimato la prevalenza dei

Figura 1 ♦ Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) in Italia in studi epidemiologici di popolazione, da ambulatori di medici di medicina generale (MMG) e di specialisti diabetologi e neurologi. Modificata da 17.

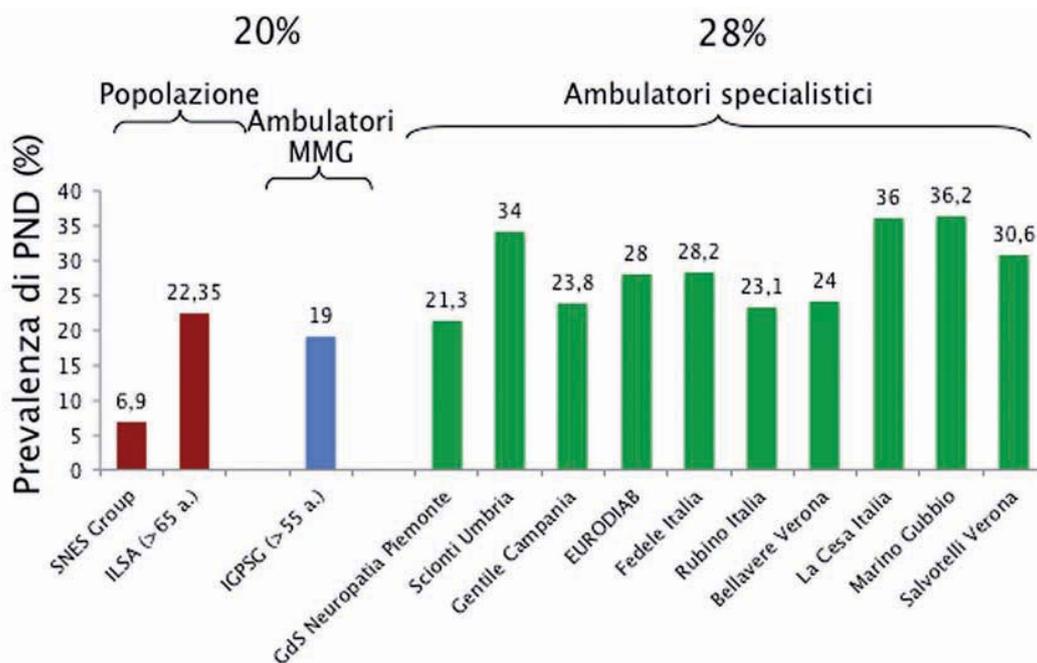
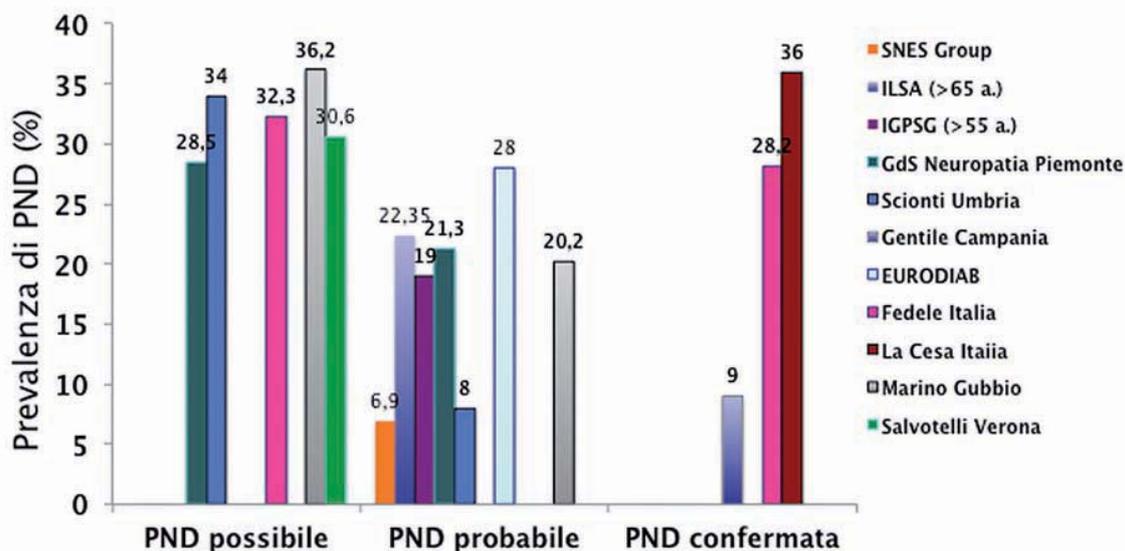


Figura 2 ♦ Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) secondo i criteri di gradazione della certezza della diagnosi: possibile (presenza di sintomi o segni), probabile (presenza di sintomi e segni), confermata (presenza di sintomi e/o segni più anomalie elettro-neurografiche). Modificata da 17.



sintomi. Infine lo studio di Rubino e coll. (33), in cui non è dettagliata la combinazione di sintomi, segni e anomalie ENG su cui era basata la diagnosi di PND, non è incluso nella figura 2. Molto scarsi sono i dati di prevalenza della NDD, con il solo dato preliminare del 13% fornito dallo studio NeuP-Italy (47).

In conclusione, i dati di prevalenza di PND in Italia si attestano intorno al 20% per casistiche non selezionate (studio di popolazione ILSA e studio di MMG IGPSG) di età superiore a 55 anni e al 28% per casistiche provenienti da centri diabetologici (range da 21 a 36%). Lo studio di Rubino e coll. (33) conferma la necessità di un approccio diagnostico condiviso per acquisire dati epidemiologici di maggiore affidabilità e omogeneità, alla luce delle più recenti linee guida (1, 2, 4). Lo studio ILSA richiama l'attenzione sulla sottovalutazione delle polineuropatie nella popolazione in età geriatrica, riportando che per più dell'85% dei casi di PN non era stata richiesta alcuna valutazione medica (20). Questo risulta vero anche per la popolazione diabetica, in Italia e in Europa pur con le descritte differenze di attenzione e approccio diagnostico osservate nella pratica clinica (33).

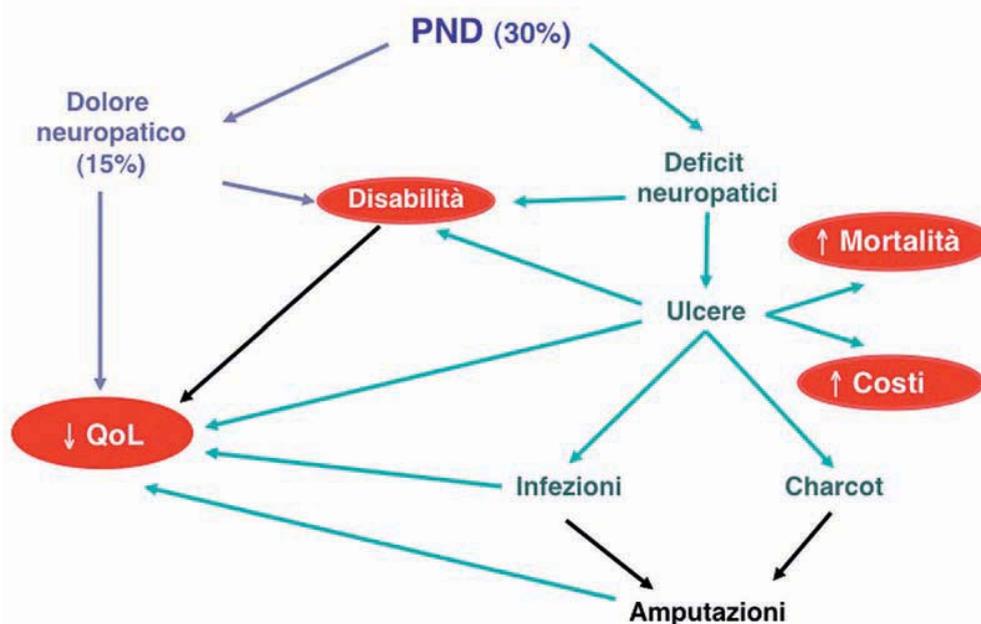
RILEVANZA CLINICA ED ASSISTENZIALE DELLA NEUROPATIA DIABETICA IN ITALIA

Impatto clinico della neuropatia diabetica

Complicanze della polineuropatia diabetica

La PND è fattore patogenetico delle ulcere del piede rappresentando la condizione sottostante alle ulcerazioni in più dell'85% dei casi (52) così come in più del 85% è la prima componente nella catena causale che porta all'amputazione (53) (Figura 3). I deficit sensitivi con perdita della sensibilità agli stimoli dolorosi, termici, pressori e propriocettivi espongono il piede a traumi inavvertiti con lesioni trascurate. I deficit motori comportano ipostenia dei muscoli estensori di caviglia e ginocchio, instabilità nel cammino, e aumento del rischio di cadute; l'ipotrofia dei muscoli intrinseci del piede altera la configurazione del piede, la meccanica del passo e l'andatura. La perdita dell'equilibrio di forza tra muscoli brevi e lunghi del piede a favore dei flessori lunghi e degli estensori, conduce a deformità delle dita, protrusione plantare delle teste metatarsali, e maldistribuzione del peso sulla pianta del piede con aree di aumentata pressione, assottigliamento e spostamento del cuscinetto adiposo plantare, e formazione di callosità sede potenziale di ulcere ricorrenti.

Figura 3 ♦ Conseguenze cliniche della polineuropatia diabetica (PND) nel paziente diabetico. (54, 61-64). Modificata da 92. QoL: qualità della vita.



La neuropatia è anche implicata nella patogenesi della osteoartropatia di Charcot, a sua volta responsabile di deformità del piede (convessità plantare, piede equino, accorciamento e slargamento del piede), disabilità, ulcerazioni e necessità di ospedalizzazione.

Le ulcerazioni col contributo di infezioni e ischemia possono evolvere in gangrena, e condurre in alcuni casi ad amputazione, con riduzione significativa della sopravvivenza (Figura 3).

Neuropatia diabetica dolorosa e qualità della vita, sonno e depressione

La NDD ha ricadute ben note sulla qualità di vita (QoL), con un'alta percentuale di pazienti con problemi di mobilità (80%), nella cura di sé (21.6%), nello svolgimento delle attività usuali (75.7%), e ansia/depressione (59.3%) (54) (Figura 3). Come per altre forme di dolore neuropatico, le ricadute del dolore neuropatico della NDD sulla QoL sono maggiori di quelle associate alla presenza di dolore cronico non neuropatico (39). Inoltre i pazienti con NDD hanno una peggiore QoL non solo rispetto ai diabetici non neuropatici ma anche a quelli con PND senza dolore neuropatico (41). Sono compromessi molti aspetti della QoL con un decurtamento rilevante della percezione soggettiva di salute.

Come e più che per altre condizioni di dolore neuropatico cronico, la NDD si caratterizza per un alto numero di comorbidità, con presenza in più dell'80% dei pazienti di almeno una comorbidità cronica come depressione, ansia, disturbi del sonno, cardiopatie, vasculopatia periferica, e nefropatia (54, 55). Ansia, depressione e disturbi del sonno sono descritti nel 27%, 28% e 23% dei pazienti con NDD in uno studio (56) e cumulativamente nel 43% dei pazienti con NDD in un altro studio (57). Come per le ricadute sulla QoL, anche per quelle su sonno, ansia e umore è segnalata una associazione tra l'intensità del dolore e la loro gravità (56). L'impatto sul sonno è particolarmente rilevante: il 52% dei pazienti con NDD riferiva al questionario MOS-Sleep Scale sonno non tranquillo, il 53% sonnolenza diurna, e il 64.3% insufficiente quantità di sonno (56), con compromissione della qualità del sonno maggiore che in pazienti con malattie croniche, ma anche di quanto osservato in pazienti con dolore neuropatico da nevralgia postherpetica (58, 59).

Infine, la presenza di dolore cronico di qualunque natura (neuropatico e non), indipendentemente dall'effetto della depressione e da altre variabili, aumenta il rischio di difficoltà nell'autogestione del diabete, relativamente all'assunzione della terapia, all'attività fisica, adesione alla dieta, cura dei piedi e automonitoraggio glicemico (60).

Impatto della polineuropatia diabetica sulla mortalità

Non solo per le sue complicanze dirette, ma anche indipendentemente da queste e dai fattori di rischio cardiovascolari, la PND è predittore di mortalità per tutte le cause e di mortalità diabete-correlata (61-64) con un rischio relativo di 4.44 per mortalità per tutte le cause e di 11.82 per quella diabete-correlata (63). La PND si associa anche ad eccesso di morbilità cardiovascolare con un *hazard ratio* corretto per altri fattori di rischio cardiovascolare di 1.33 (64). Non sono chiari i motivi dell'associazione tra PND ed eccesso di mortalità, potendo giocare un ruolo di mediazione sia il dolore neuropatico per la sua associazione con depressione e disturbi del sonno sia la neuropatia autonoma cardiovascolare per il suo ben documentato ruolo predittivo su morbilità e mortalità cardiovascolare (65).

Costi sociali della neuropatia diabetica

La presenza di PND e di NDD comporta un aumento della spesa sanitaria. Per quanto riguarda la PND, maggiore utilizzo delle risorse e costi sanitari più elevati sono documentati da alcuni studi statunitensi basati sulle informazioni retrospettive ottenute da *database* di assicurazioni sanitarie o di assistenza sanitaria nazionale. In uno di questi la coorte con PND aveva costi correlati al diabete quasi quadruplicati (5125 vs. 1297 dollari) e costi sanitari complessivi 5 volte superiori a quelli dei diabetici senza PND (24765 vs. 4819 dollari) (66). I costi sanitari più elevati sono riferiti al maggior numero di giorni di ricovero, di accessi in pronto soccorso, di visite mediche, e ad incremento dei costi generali (67). Benché parte di questi costi siano secondari alla gestione delle complicanze della PND (ulcere del piede, gangrena, amputazioni), anche forme lievi di PND sintomatica (definite da un punteggio ad un questionario strutturato di sintomi neuropatici - il NTSS-6-SA - di 7 su 22) sono già in grado di raddoppiare il costo annuale delle cure (da 1612 a 3217 sterline), con un incremento del 6% nei costi di cura primari e secondari e del 3% della spesa farmaceutica per ogni punto aggiuntivo totalizzato al NTSS-6-SA (68). Quando si consideri la forma dolorosa di PND, diversi studi documentano che la sua presenza si associa ad aumento del ricorso alle cure mediche e in generale a significativi costi sociali, sia costi medici diretti in parte legati ai trattamenti,

sia costi indiretti secondari alla riduzione della capacità lavorativa, assenza dal lavoro, disoccupazione, pensionamento anticipato, necessità di *care giver* e assistenza (57, 69-71), con un impatto tanto maggiore quanto più elevata è l'intensità del dolore fino a 16783 \$ per persona anno (70).

Quindi la NDD si associa ad aumento dei costi sanitari (utilizzo di risorse e spesa farmaceutica) e di quelli indiretti e sociali. Vi sono preliminari dati farmacoeconomici di costo-efficacia della gestione terapeutica della NDD (72).

Impatto clinico della polineuropatia diabetica in Italia

Dati sulle conseguenze cliniche della PND in Italia sono molto scarsi e riguardano maggiormente la NDD.

In uno studio trasversale in un centro diabetologico universitario riguardante 113 pazienti diabetici, i pazienti con NDD avevano peggiore qualità del sonno e più alti valori di pressione sistolica durante la notte rispetto ai diabetici senza neuropatia e a quelli con PND non dolorosa (73). Cattiva qualità del sonno e aumentato carico pressorio notturno sono entrambi gravati da significato prognostico negativo (74, 75).

Associazione di NDD con depressione e ridotta qualità di vita è riportata in alcuni studi italiani (37, 76) con una prevalenza di sintomi depressivi valutati con il questionario *Beck Depression Inventory* del 44% nei pazienti con NDD, e 26% nei diabetici con PND senza dolore (rispetto al 10% dei diabetici senza neuropatia) (76).

In uno studio condotto in 6 paesi europei compresa l'Italia, il 76% dei 140 pazienti con NDD studiati riferiva di essere ricorso ad almeno una visita medica nelle 4 settimane precedenti l'indagine e il 35% riferiva ricadute della NDD sulla condizione lavorativa (57).

La già citata indagine AISD (48) ha documentato che il dolore cronico ha un impatto importante sulla vita quotidiana e lavorativa, interferendo con la capacità produttiva e di concentrazione per il 40%, causando assenze dal lavoro, irritabilità, stanchezza, senso di isolamento, depressione e impotenza, e percezione di profonda incomprensione da parte degli altri (48). Quest'ultima condizione, diffusa anche nei pazienti con NDD, richiama alla necessità di una diagnosi precoce e di una sollecita ed efficace presa in carico di queste persone.

Diffusione dello screening della polineuropatia diabetica

La neuropatia diabetica è la complicanza microangiopatica del diabete meno studiata. Nello studio QUADRI (*Quality of Care for Diabetics in Italian Regions*), indagine nazionale sulla qualità dell'assistenza ai diabetici, condotto nel 2004 dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con le regioni, le aziende sanitarie e le società scientifiche (SID e AMD), per valutare l'adesione alle linee guida concordate tra società diabetologiche e società di medicina generale, l'ispezione annuale dei piedi era quella più disattesa (37%) tra le procedure raccomandate, attuata meno che l'esame del fondo oculare (58%), o il dosaggio della microalbuminuria (68%) (77). Per quanto riguarda l'informazione, l'educazione e i comportamenti delle persone con diabete, solo 50 diabetici su 100 avevano dichiarato di conoscere l'importanza del controllo giornaliero dei piedi, essenziale per prevenire le lesioni da "piede diabetico"; tra questi, solo la metà (54%) eseguiva giornalmente l'auto-ispezione dei piedi (77). Dati sovrapponibili sono offerti dallo studio QuED che ha documentato che il 50% dei pazienti con diabete di tipo 2 coinvolti nell'indagine non aveva ricevuto una ispezione del piede da parte dei curanti (diabetologi e MMG) nei 12 mesi precedenti e il 28% non aveva ricevuto educazione sulla cura del piede (78). In una indagine riguardante le strutture diabetologiche della regione Piemonte sull'applicazione delle raccomandazioni sullo screening delle complicanze, emergeva che a fronte di una percentuale del 74% e 89% di strutture che eseguivano lo screening della retinopatia e nefropatia diabetica, l'ispezione del piede veniva effettuata solo dal 62% dei centri mentre lo screening della neuropatia autonoma riguardava un numero molto esiguo di centri (79). Solo il 21% dei pazienti con diabete di tipo 2 afferenti a 95 centri diabetologici italiani della rete Annali AMD nel periodo 2004-2007 erano stati sottoposti a ispezione del piede rispetto al 47% che aveva eseguito un controllo annuale della microalbuminuria (80). Dati più recenti da 300 centri diabetologici italiani sembrano suggerire una maggiore attenzione a questo aspetto della cura, documentando nell'arco temporale dal 2004 al 2011 un incremento della percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 sottoposti alla ispezione del piede dall'8.7% al 14.9% (81).

Da una indagine attuata in Italia mediante interviste a persone con diabete, è emersa una frequenza dichiarata di neuropatia del 15.7% tra quelle con diabete insulinotratato e del 5.7% tra quelle non insulinotratate, con un trend in aumento da precedenti indagini condotte con la stessa modalità (nel 2012: 6.8 e 2.9%, rispettivamente) (82). Questi

dati suggerirebbero da una parte una consapevolezza soggettiva della presenza di neuropatia nettamente inferiore alla prevalenza attesa di PND nel campione intervistato, dall'altra un raddoppio in 3 anni della percentuale di persone che dichiaravano di avere la neuropatia. È anche possibile una insufficiente o inefficace comunicazione della diagnosi al paziente, come risulta da uno studio tedesco di popolazione in cui solo una minoranza (28%) delle persone di 61-82 anni cui era stata fatta una diagnosi di PND era consapevole di avere questa complicanza (83). Mancata diagnosi della PND e non consapevolezza del paziente della presenza della PND una volta diagnosticata hanno possibili implicazioni negative sulla messa in atto di misure preventive di ulteriori complicanze.

Pur nelle differenze osservate tra diverse regioni e tipologia di strutture, vi è evidenza di diffusa sottodiagnosi della PND. Le motivazioni sono da ricercare nella necessità di competenze, di tempi ed energie da parte del team diabetologico, per attività non demandabili *tout court* a specialisti o ad esami di laboratorio. Un contributo potrebbe essere anche giocato dalla sfiducia della costo-efficacia di alcune procedure e dall'insufficiente preparazione sulle terapie del dolore neuropatico. Un bisogno formativo per la cura del dolore cronico non neoplastico è stato identificato da una vasta indagine europea inclusiva di 100 MMG italiani (84), e potrebbe riguardare anche lo specialista.

Rilevanza assistenziale della neuropatia diabetica in Italia

Dall'indagine sul diabete dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) risulta che nell'anno 2010 ci sono stati 698506 ricoveri di pazienti diabetici, nei quali cioè il diabete risultava presente nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO) come qualsiasi diagnosi, mentre la diagnosi principale era il diabete in 96787 ricoveri (di cui 45901 ordinari e 50886 in regime di day-hospital), con una tendenza alla riduzione (dai 120204 osservati nel 2010) (85).

Malgrado un aumento recente dei dati sui costi dell'assistenza dovuti al diabete (21), non è al momento dato sapere quanto incida la neuropatia diabetica sull'assistenza e sui costi di assistenza del diabete in Italia. Mancano indicazioni da *database* Italiani sull'impegno di risorse che la neuropatia diabetica richiede sia in termini di procedure diagnostiche, sia in termini di cure prestate (i ricoveri ospedalieri in cui la neuropatia diabetica abbia rappresentato la diagnosi principale o una comorbidità, le terapie farmacologiche per le manifestazioni cliniche di neuropatia). Resta quindi senza adeguata risposta la domanda di indentificare se vi è un percorso di screening e diagnosi adeguato alla rilevanza epidemiologica e clinica di questa complicanza, quanto è diffuso il trattamento delle forme sintomatiche, quanti sono i ricoveri in cui manifestazioni della neuropatia diabetica sono preponderanti, quali specialisti sono coinvolti in queste attività.

Una modalità per arrivare a formulare una iniziale risposta può arrivare dall'acquisizione di informazioni quali 1) il volume di prestazioni ambulatoriali pertinenti alla neuropatia diabetica in Italia (Tabella 3); 2) la stima dei ricoveri per manifestazioni della neuropatia diabetica (Tabella 4); 3) il consumo di farmaci per dolore neuropatico da NDD, considerando la presenza della nota 4, e cercando di isolare questa indicazione da altre possibili, tenendo presenti i farmaci di riferimento (Tabella 5) (86, 87); 4) il consumo di farmaci gastrocinetici (Tabella 5); 5) gli specialisti coinvolti nelle prestazioni diagnostiche e terapeutiche (diabetologi, neurologi, gastroenterologi, altri).

Dal rapporto ARNO Diabete 2015 (21) si evince che il 23.1% dei diabetici fanno uso di farmaci per il sistema nervoso centrale, con una spesa media pro capite di 37.29 €, al quarto posto dopo antiipertensivi, ipolipemizzanti e antiulcera, ma manca l'identificazione delle indicazioni d'uso di questi farmaci (che comprendono oppioidi, antiepilettici, e antidepressivi). La codifica per Malattie degenerative del sistema nervoso si pone all'8° posto tra i 15 *Diagnosis-Related Group* (DRG) più frequenti tra i pazienti diabetici, ma anche in questo caso il codice comprende un insieme di patologie neurologiche tra cui è ipotizzabile che quelle cognitive rappresentino una parte rilevante (21).

Nel periodo 2000-2003 nella provincia di Modena, dati relativi alle ospedalizzazioni eccedenti ottenuti da 4 *database* indicavano un totale di 45138 ospedalizzazioni, con tassi pesati di ospedalizzazione globali nel periodo 2000-2003 di 150, 191, 189 e 119 per 10000 abitanti. Di questi, le malattie cardiovascolari rappresentavano il 16.3% dei DRG, il piede diabetico il 2.5%, e le complicanze microvascolari il 3.0% distribuite equamente tra retinopatia, nefropatia e neuropatia periferica (88).

Il DADA (*Diabetes Administrative Data Analysis*) Study Group, utilizzando il metodo del *ReClust Record Linkage System* e integrando quindi informazioni provenienti dai *database* delle prescrizioni dei farmaci e da quelli delle ospedalizzazioni (SDO) di 21 ASL italiane, ha identificato un vasto campione di 496146 diabetici trattati con farmaci antidiabetici (prevalenza di

Tabella 3 ♦ Prestazioni ambulatoriali pertinenti alla neuropatia diabetica con indicazione dello specialista erogatore, del codice tariffario e della tariffa nella regione Lazio.

Prestazione	Specialista	Codice Tariffario	Tariffa (€)
Valutazione della soglia di sensibilità vibratoria	Endocrinologo	89.39.3	18.59
Test cardiovascolari per valutazione di neuropatia autonoma. Escluso: HEAD UPTILTTEST	Endocrinologo	89.59.1	41.32-90.40
Monitoraggio continuo [24 ore] della pressione arteriosa	Endocrinologo Internista Cardiologo Nefrologo	89.61.1	41.32
Elettromiografia semplice [EMG] per arto superiore. Analisi qualitativa o quantitativa per muscolo. Escluso: EMG dell' occhio (95.25), EMG dello sfintere uretrale (89.23), quello con polisonnogramma (89.17)	Neurologo	93.08.1	10.30
Elettromiografia semplice [EMG] per arto inferiore. Analisi qualitativa o quantitativa per muscolo. Escluso: EMG dell' occhio (95.25), EMG dello sfintere uretrale (89.23), quello con polisonnogramma (89.17)	Neurologo	93.08.1	10.30
Elettromiografia di unita' motoria. Esame ad ago	Neurologo	93.08.3	10.30
Elettromiografia singola fibra	Neurologo	93.08.2	10.30
Risposte riflesse H, F, Blink reflex, Riflesso bulbocavernoso, Riflessi estero-cettivi agli arti	Neurologo	93.08.5	10.30
Velocita' di conduzione nervosa motoria per nervo principale (fino a 6 segmenti)	Neurologo	93.09.1	10.30
Velocita' di conduzione nervosa sensitiva per nervo principale (fino a 4 segmenti)	Neurologo	93.09.2	10.30
Uroflussometria	Urologo	89.24	11.60
Uroflussometria con valutazione residuo post-minzionale	Urologo	89.24.1	25.00
Esame urodinamico invasivo. Incluso: Cistomanometria, Elettromiografia dello sfintere, Profilo pressorio uretrale, Holter	Urologo	57.39.2	56.80
Breath test per determinazione di colonizzazione batterica anomala	Gastroenterologo	45.29.2	41.80
Breath test all'acido ottanoico (svuotamento gastrico)	Gastroenterologo	-	-
Scintigrafia per svuotamento gastrico	Medico Nucleare	-	-
Microscopia Corneale Confocale	Oculista	-	-
Esame audiometrico tonale	Otorinolaringoiatra	95.41.1	9.80
Potenziali evocati uditivi per ricerca di soglia	Otorinolaringoiatra	89.15.8	41.80
Otoemissioni acustiche SOAE, TEOAE, DPOA	Otorinolaringoiatra	20.39.1	9.00

diabete del 5.6%) dei quali il 23.9% aveva avuto almeno un ricovero in 12 mesi (rispetto al 11.5% dei controlli non diabetici), con un eccesso di oltre 12000 ospedalizzazioni per 100000 individui/anno (89). Se le malattie cardiovascolari rappresentavano le principali cause di ricovero in termini assoluti nella popolazione diabetica, in termini relativi la neuropatia, le complicanze degli arti inferiori, la vasculopatia periferica e le amputazioni rappresentavano le patologie con maggior eccesso di ospedalizzazione rispetto ai controlli non diabetici, con un *odds ratio* di 3.77, 6.01, 4.09 e 8.77, rispettivamente, suggerendo una specificità correlata al diabete di queste cause di ricovero (89).

Sia la sotto-diagnosi della neuropatia diabetica sia la sotto-codifica del diabete (90) e in particolare della PND rappresentano fattori limitanti l'affidabilità di ogni valutazione della frequenza di DRG pertinenti alla PND nelle SDO dei ricoveri ospedalieri. Questo aspetto richiama l'attenzione sulla necessità di promuovere la diffusione della pratica dello screening della neuropatia diabetica, e la formazione medica sia sui percorsi diagnostici sia sulle offerte terapeutiche secondo le linee guida nazionali (91).

Riconoscere prestazioni congrue ai percorsi di cura è un altro aspetto di questa promozione. Le uniche prestazioni riconosciute nell'ambito della pratica diagnostica della neuropatia diabetica sono attualmente la soglia di percezione vibratoria e i test cardiovascolari. La valutazione dei sintomi e segni neuropatici, quella del dolore neuropatico e le valutazioni di follow-up del trattamento dei pazienti con NDD non hanno una prestazione specifica.

Tabella 4 ♦ Ricoveri per neuropatia diabetica: codifica DRG.

Diagnosi	DRG	Codice aggiuntivo	Codice Procedura
Diabete con complicanze neurologiche in Diabete tipo 2 non specificato se scompensato Diabete tipo 1 non specificato se scompensato Diabete tipo 2 scompensato Diabete tipo 1 scompensato	250.60 250.61 250.62 250.63		
Amiotrofia diabetica		358.1	
Mononeuropatia diabetica		354.0-355.9	
Artropatia neurogenica diabetica		713.5	
Polineuropatia diabetica		357.2	
Neuropatia autonoma periferica diabetica		337.1	
Gastroparesi	250.6_	5363	
Ipotensione ortostatica (cronica), posturale	(142)	458.0	
Sincope	(142)	780.2	
Ritenzione urinaria + Neuropatia autonoma periferica diabetica	(788.2_)	337.1	
Incontinenza urinaria + Neuropatia autonoma periferica diabetica	(788.3_)	337.1	
Impianto di stimolatore vescicale elettrico	250.6_	337.1	57.96
Impianto di stimolatore gastrico Rimozione di stimolatore gastrico	250.6_	5363	86.95 86.05

Tabella 5 ♦ Consumo di farmaci o presidi riferibili alla neuropatia diabetica

Classe di farmaci	Indicazione
Anticonvulsivanti: gabapentin, pregabalin	Dolore neuropatico Codice Esenzione 013 e Nota 4
Antidepressivi: duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, imipramina	Dolore neuropatico Codice Esenzione 013 e Nota 4
Oppioidi: tramadolo, tapentadolo, ossicodone	Dolore neuropatico Codice Esenzione 013
Gastrocinetici: metoclopramide, domperidone	Gastroparesi Codice Esenzione 013
Autocateterismo intermittente: cateteri monouso	Vescica neurogena

Conclusione sulla rilevanza clinica ed assistenziale della neuropatia diabetica in Italia

La neuropatia diabetica nelle sue diverse forme cliniche oltre ad essere la più frequente delle complicanze microangiopatiche del diabete, è quella con maggiore impatto su morbilità e mortalità. Una diagnosi precoce consente la messa in atto di misure terapeutiche e preventive delle sue manifestazioni cliniche e complicanze, che sono causa di invalidità, riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita, e comportano alti costi personali e sociali.

Pur segnalando un lieve miglioramento di alcune procedure pertinenti alla neuropatia diabetica, come l'ispezione del piede (81), la pratica di screening e diagnosi di questa complicanza è la più disattesa, anche in Italia, malgrado l'impegno delle società scientifiche diabetologiche e la messa in atto di iniziative culturali e formative per la sua implementazione. Una motivazione a quanto osservato potrebbe essere la percezione del diabetologo di avere a che fare con una

complicanza di non facile approccio sia dal punto di vista della diagnosi e diagnosi differenziale, sia da quello delle - tuttora esigue - opzioni terapeutiche.

In realtà acquisire informazioni sull'impatto clinico assistenziale della neuropatia diabetica in Italia può dare impulso alla consapevolezza e all'impegno di promuovere conoscenza, competenze adeguate ai diversi livelli assistenziali, e pratiche cliniche efficaci per la diagnosi precoce, la prevenzione e il trattamento di questa complicanza e favorire sia il riconoscimento da parte delle Istituzioni del suo peso all'interno della gestione della malattia diabetica sia l'adeguata valorizzazione della sua presa in carico da parte dei *care giver*.

BIBLIOGRAFIA

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293.
2. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels CJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; 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.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
4. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64: 199-207.
5. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012; 29: 578-585.
6. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014;126: 3-22.
7. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM; Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1090-1096.
8. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997; 46: 665-670.
9. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-350.
10. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
11. 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* 1998; 352: 837-853.
12. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 322-329.
13. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1162-1167.
14. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514-1523.
15. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One* 2014; 9: e86405.15.
16. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006; 55: 1463-1469.

17. Spallone V. Neuropatia diabetica in Italia. In Bruno G (Ed). *Il diabete in Italia*. Collana Aggiornamenti in Diabetologia a cura della SID. Edizioni Minerva Medica, Torino 2012, pp. 119-133.
18. Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Costa V, Coraci MA, Di Perri R. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. *Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. Neurology* 1993; 43: 1115-20.
19. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete non-insulino-dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio. In Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S. *Il diabete in Italia*. Editrice Kurtis. Milano 1996, pp. 17-30.
20. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, Farchi G, Scafato E, Inzitari D; ILSA Working Group. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology* 2007; 68: 1460-1467.
21. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Collana Rapporti ARNO, Volume XXIII. Centauro Srl - Edizioni Scientifiche Bologna. <http://osservatorioarno.cineca.org>.
22. Beghi E, Monticelli ML. Diabetic polyneuropathy in the elderly. Prevalence and risk factors in two geographic areas of Italy. *Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). Acta Neurol Scand* 1997; 96: 223-228.
23. Veglio M, Sivieri R. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. *Diabetes Care* 1993; 16: 456-461.
24. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21-32.
25. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *American Diabetes Association American Academy of Neurology. Diabetes Care* 1988; 11: 592-597.
26. Scionti L, Ciabattini P, Bottini P, Coletti A, Rossi AL, Puxeddu E, Vermigli C, Santeusanio F. Validazione del questionario e dell'esame obiettivo proposti dalla Società Italiana di Diabetologia per lo screening della neuropatia diabetica. *Giorn Ital Diab* 1994; 14: 215-221.
27. Proposta di protocollo diagnostico da parte del Gruppo di Studio della SID sulla neuropatia diabetica. *Il Diabete* 1989; 1: 59-62.
28. Gentile S, Turco S, Corigliano G, Marmo R. Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. Preliminary data of a multicentre study in the Campania region. S.I.M.S.D.N. Group. *Acta Diabetol* 1995; 32: 7-12.
29. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozza G, Ward JD. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996; 39: 1377-1384.
30. Reboldi GP per Gruppo di lavoro EURODIAB Italian Dataset. Dataset italiano dello Studio EURODIAB. *Il Diabete* 2004; 16: 358-367.
31. Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Italian Diabetic Neuropathy Committee Diabetes Care* 1997; 20: 836-843.
32. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1281-1289.
33. Rubino A, Rousculp MD, Davis K, Wang J, Bastyr EJ, Tesfaye S. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy among patients with type 1 and type 2 diabetes in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes* 2007; 1: 129-134.
34. Bellavere F, Gemma ML, Zoppini G, Cacciatori V. Analysis of neurological manifestations in a cohort of 1260 successive diabetic outpatients. 18th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (Neurodiab), Orvieto 4-7 September 2008, p. 33 (abstract).
35. Marino C, Micheletti A, Pasquini V, Petrelli AR, Mastroianni A, Arnone S, Scionti L. Neuropatia periferica e sua associazione con le altre complicanze del diabete. *Il Giornale di AMD* 2014; 17: 220-225.
36. Rota E, Quadri R, Fanti E, Isoardo G, Poglio F, Tavella A, Paolasso I, Ciaramitaro P, Bergamasco B, Cocito D. Electrophysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10: 348-353.
37. Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep* 2013; 13: 533-549.
38. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976-982.
39. Davies M, Brophy S, Williams R, et al. The prevalence, severity and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1518-1522.

40. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464-469.
41. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009; 35: 206-213.
42. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220-2224.
43. Miralles-García JM, de Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57: 414-420.
44. Kim SS, Won JC, Kwon HS, Kim CH, Lee JH, Park TS, Ko KS, Cha BY. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 522-529.
45. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 51-55.
46. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006; 122: 156-162.
47. La Cesa S, Truini A, Schenone A, Zanette G, Praitano M, Jann S, De Toni Franceschini L, Lauria G, Penza P, Tugnoli V, Sette E, Santoro L, Manganelli F, Spallone V, Morganti R, D'Ilario D, Cruccu G and the Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society. Prevalence of peripheral neuropathies and neuropathic pain in patients with diabetes. Preliminary results of an Italian multicentre study. XLII Congresso Società Italiana di Neurologia, Torino 22-25 Ottobre 2011 (abstract).
48. Marinangeli F, Saini L. Epidemiologia del dolore cronico non da cancro: l'esperienza del dolore e l'impatto sulla qualità di vita. *Dolore, Come riconoscerlo e combatterlo. Supplemento a "Il Sole 24 ore" 2009* (http://www.aisd.it/e107_files/downloads/insertosole12209.pdf).
49. De Simone R, De Feo EM, Piscopo G, Piscopo M, Rabitti PG. Obesità addominale: fattore di rischio per la polineuropatia nel diabete di tipo 2?. *G It Diabetol Metab* 2010; 30: 158-164.
50. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Cacciotti L, Fedele T, Maiello MR, Marfia G. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. *Eur J Pain* 2011; 15: 153-160.
51. Panero F, Novelli G, Zucco C, Fornengo P, Perotto M, Segre O, Grassi G, Cavallo-Perin P, Bruno G. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 301-305.
52. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50: 18-25.
53. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513-521.
54. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006; 7: 892-900, 2006.
55. Ziegler D, Schneider E, Boess FG, Berggren L, Birklein F. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 698-704.
56. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 374-385.
57. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 26-33.

58. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2006; 22: 681-685.
59. Viala-Danten M, Martin S, Guillemin I, Hays RD. Evaluation of the reliability and validity of the Medical Outcomes Study sleep scale in patients with painful diabetic peripheral neuropathy during an international clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6: 113.
60. Krein SL, Heisler M, Piette JD, Makki F, Kerr EA. The effect of chronic pain on diabetes patients' self-management. *Diabetes Care* 2005; 28: 65-70.
61. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, Laasonen L, Summanen P, Lepäntalo M, Laatikainen L, Matikainen E, Teppo AM, Koskimies S, Groop L. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998; 41: 1253-1262.
62. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sönksen PH. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients - a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 519-523.
63. Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, Chen LS, Fann CY, Liao CS, Chen HH. Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol* 2012; 19: 1192-1198.
64. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, Hinchliffe RJ. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2014; 100: 1837-1843.
65. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; 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.
66. Le TK, Able SL, Lage MJ. Resource use among patients with diabetes, diabetic neuropathy, or diabetes with depression. *Cost Eff Resour Alloc* 2006; 4: 18.
67. Zhao Y, Ye W, Le TK, Boye KS, Holcombe JH, Swindle R. Comparing clinical and economic characteristics between commercially-insured patients with diabetic neuropathy and demographically-matched diabetic controls. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 585-597.
68. Currie CJ, Poole CD, Woehl A, Morgan CL, Cawley S, Rousculp MD, Covington MT, Peters JR. The financial costs of healthcare treatment for people with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2007; 24: 187-194.
69. Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham SV. Healthcare utilization in people with postherpetic neuralgia and painful diabetic peripheral neuropathy. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 827-836.
70. Di Bonaventura MD, Cappelleri JC, Joshi AV. Association between pain severity and health care resource use, health status, productivity and related costs in painful diabetic peripheral neuropathy patients. *Pain Med*. 2011; 12: 799-807.
71. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27: 95-112.
72. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 3; 1: CD007115.
73. D'Amato C, Morganti R, Di Gennaro F, Greco C, Marfia GA, Spallone V. A novel association between nondipping and painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2014; 37: 2640-2642.
74. Hoeveraar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep* 2011; 11: 1487-1492.
75. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 3: 1281-1357.
76. D'Amato C, Morganti R, Di Gennaro F, Greco C, Cacciotti L, Longo S, Marfia GA, Spallone V. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. 23th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB), 19-22 September 2013, Castelldefels, Spagna (abstract).

77. Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A, et al. Risultati nazionali dello studio QUADRI (Qualità dell'Assistenza alle persone con Diabete nelle Regioni Italiane). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. Rapporti ISTISAN, 07/10. www.iss.it/binary/publ/cont/07_10.1184843296.pdf.
78. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED Study Group-Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. Are Type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 319-327.
79. Giorda C. Modelli di regionalizzazione in diabetologia. L'esempio della Regione Piemonte. In *Changing Diabetes Barometer Italia. Secondo Report. Measure Compare Improve 2009*, pp. 178-189.
80. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; AMD-Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diabet Med* 2010; 27: 1041-1048.
81. Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 2015; 52: 557-571.
82. Corsaro L, Falco V, Venturi F, Dotta F, Frontoni F, Lauro D, Nicolucci A, Vaccaro K. Analysis of the Diabetes in Italy. Italian Barometer Diabetes Observatory Foundation, *Diabetes Monitor* 2015; 2.
83. Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, Ziegler D. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1141-1146.
84. Johnson M, Collett B, Castro-Lopes JM. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. *J Pain Res* 2013; 6: 393-401.
85. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Il Diabete in Italia (anni 2000-2011), 2012. <http://www.istat.it/it/archivio/71090>.
86. Zhao Y, Liu J, Zhao Y, Thethi T, Fonseca V, Shi L. Predictors of duloxetine versus other treatments among veterans with diabetic peripheral neuropathic pain: a retrospective study. *Pain Pract* 2012; 12: 366-373.
87. Zhao Y, Sun P, Watson P. Medication adherence and healthcare costs among patients with diabetic peripheral neuropathic pain initiating duloxetine versus pregabalin. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 785-792.
88. Ciardullo AV, Guerzoni A, Daghio MM, Borsari S, Bevini M, Feltri G, Novi D, Goldoni CA, Pini M, Cintori C, Brunetti M, Carapezzi C. La gestione integrata del diabete comporta minori ospedalizzazioni eccedenti rispetto all'assistenza tradizionale dei diabetici residenti nella provincia di Modena. *G It Diabetol Metab* 2007; 27: 69-74.
89. De Berardis G, D'Ettore A, Graziano G, Lucisano G, Pellegrini F, Cammarota S, Citarella A, Germinario CA, Lepore V, Menditto E, Nicolosi A, Vitullo F, Nicolucci A; DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 605-612.
90. Agliandolo A, Landa P, Colangelo P, Guido R, Patrone M, Corsi A. Analisi della degenza media e della mancata segnalazione di malattia in pazienti diabetici ricoverati nell'anno 2012. *Il Giornale di AMD* 2014; 17: 43-46.
91. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2014_May28.pdf.
92. Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (Eds), *Textbook of Diabetic Neuropathy*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002.
93. Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, Cacciatori V, Negri C, Brangani C, Pichiri I, Targher G, Bonora E, Zoppini G. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 1066-1070.

Il diabete rappresenta una sfida per le persone che ne sono affette e devono essere protagoniste della cura, per i medici e gli altri professionisti che devono diagnosticarlo, monitorarlo e trattarlo conoscendone le innumerevoli sfaccettature, per gli amministratori della salute e i politici che devono poter garantire l'accesso alle cure migliori e all'innovazione nel rispetto della sostenibilità e dei principi di equità e uguaglianza.

Questo volume è il terzo, dopo quelli del 1996 e del 2012, che la Società Italiana di Diabetologia pubblica per fare il punto sullo stato del diabete in Italia. Il volume raccoglie contributi scritti da membri autorevoli delle maggiori istituzioni pubbliche, da medici, specialisti e non, e da altri professionisti esperti della malattia, da rappresentanti delle persone con diabete.

L'obiettivo del volume è illustrare al lettore i principali aspetti epidemiologici e clinici della malattia, focalizzando non tanto eziologia, patogenesi e fisiopatologia ma piuttosto l'organizzazione dell'assistenza, cioè quello che l'Italia mette in campo per la lotta al diabete.

